

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202290186 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.08.15(22) Дата подачи заявки  
2020.08.07(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)  
*A61K 31/565* (2006.01)  
*A61K 31/57* (2006.01)  
*A61P 15/00* (2006.01)

## (54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭСТРОГЕНЗАВИСИМЫХ РАССТРОЙСТВ

(31) 62/884,426; 63/047,038; 63/048,427

(32) 2019.08.08; 2020.07.01; 2020.07.06

(33) US

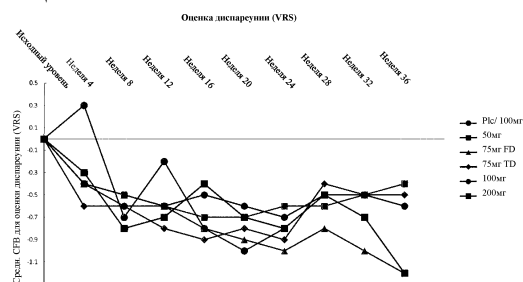
(86) PCT/EP2020/072302

(87) WO 2021/023877 2021.02.11

(88) 2021.03.18

(71) Заявитель:  
ОБСЕВА С.А. (CH)(72) Изобретатель:  
Готтеланд Жан-Пьер, Бестел Эльке  
(CH)(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении предложены композиции и способы лечения эстрогензависимых расстройств, таких как расстройства женской репродуктивной системы, в том числе, среди прочего, миома матки и эндометриоз. Соединения, описанные в данном документе, которые можно применять для лечения таких показаний, включают антагонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH). Пригодные антагонисты GnRH, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, включают производные тиено[3,4-d]пиримидина, такие как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино-5-карбоновая кислота и ее холиновая соль, среди прочего. С применением описанных в данном документе композиций и способов антагонисты GnRH можно периодически вводить пациенту, например, один или более раз в день, неделю или месяц. Преимущественно, используя схемы дозирования по настоящему изобретению, периодическое введение антагониста GnRH можно временно приостановить, что позволяет пациенту восстановить утраченную минеральную плотность кости без сопутствующего возвращения симптомов у пациента.



A1

202290186

202290186

A1

## **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭСТРОГЕН-ЗАВИСИМЫХ РАССТРОЙСТВ**

### **5 Область техники**

Данное изобретение относится к терапевтическому лечению заболеваний женской репродуктивной системы, в том числе миомы матки и эндометриоза, и уменьшению связанных с ними симптомов.

### **Уровень техники**

10 Эстрогенозависимые расстройства представляют собой сложный класс заболеваний, которые имеют высокую распространенность в общей популяции и часто связаны с особенно тяжелой симптоматикой. Миома матки, например, также называемая лейомиомой, является одной из наиболее распространенных доброкачественных опухолей у женщин. Симптомы, связанные с миомой матки, обычно включают обильные или длительные менструальные кровотечения, давление в области таза и сдавление тазовых органов, боль в  
15 спине и неблагоприятные репродуктивные исходы. Обильные менструальные кровотечения могут привести к железодефицитной анемии, ключевому симптому миомы матки и основной причине хирургических вмешательств, которые могут включать гистерэктомию. Эндометриоз представляет собой другое эстрогенозависимое гинекологическое заболевание, характеризующееся наличием эндометриоподобной ткани вне матки. Хроническая воспалительная реакция, вызванная эктопическими клетками эндометрия,  
20 эндометриоз может привести к бесплодию и различным болевым симптомам, включая, среди прочего, дисменорею, диспареунию, хроническую тазовую боль, дизурию и дисхезию.

Дополнительные примеры эстрогенозависимых заболеваний включают аденомиоз и ректовагинальный эндометриоз, которые представляют собой особенно тяжелые нарушения роста эндометрия, характеризующиеся инвазией ткани эндометрия в миометрий матки и ректовагинальные зоны,  
25 соответственно. Термин аденомиоз или аденомиоз матки используется для описания наличия эндометриальных желез и стромы глубоко в миометрии. Это состояние связано с гипертрофией и гиперплазией нижележащих мышечных клеток, что в конечном итоге может привести к изменению размера и глобулярной морфологии матки. Из-за тяжести этого расстройства одним из ключевых симптомов являются сильные менструальные и даже неменструальные тазовые боли с аномальными маточными кровотечениями.  
30 Как и при аденомиозе, пациента с ректовагинальным эндометриозом проявляют различные болевые симптомы, включая дисменорею, диспареунию, хроническую тазовую боль, дизурию и дисхезию. Варианты лечения ректовагинального эндометриоза ограничены. Поскольку медикаментозное лечение либо неэффективно, либо имеет значительные побочные эффекты, пациента с ректовагинальным эндометриозом часто подвергают хирургическим вмешательствам для уменьшения эндометриального узла и даже могут  
35 подвергаться резекции кишечника, если узел инфильтрирует ректальную или сигмовидную стенку.

Существует потребность в новых и улучшенных методах лечения для облегчения симптомов, связанных с этими и другими эстроген-зависимыми расстройствами, а также для лечения лежащей в их основе патологии.

### **40 Сущность изобретения**

Настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения эстрогенозависимых заболеваний, таких как миома матки и эндометриоз, среди прочих. Используя композиции и способы по

данному изобретению, пациенту, такому как женщина-человек, можно вводить антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) для лечения лежащей в основе биохимической этиологии одного или более из данных заболеваний и/или для облегчить один или несколько симптомов, связанных с такими состояниями. Эстрогенозависимые заболевания, такие как миома матки и эндометриоз, среди прочего, возникают из-за повышенных концентраций циркулирующего  $\beta$ 17-эстрадиола (E2) у пациента. В частности, уровни эндогенного E2, превышающие 60 пг/мл, могут привести к развитию миомы матки, эндометриоза и других эстрогензависимых заболеваний. Не ограничиваясь механизмом, пациенту, страдающему эстрогензависимым расстройством, можно вводить антагонист GnRH, чтобы снизить концентрацию фолликулостимулирующего гормона (FSH) и/или лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке пациента, тем самым подавляя эндогенные уровни E2. Снижение концентрации E2, вызванное антагонистом GnRH, может привести к положительному влиянию на симптоматику, что проявляется у пациенток, например, в виде уменьшения объема миомы матки и/или маточной кровопотери. Аналогичным образом, в контексте пациента, страдающего эндометриозом, с использованием композиций и способов, описанных в данном документе, пациенту можно вводить антагонист GnRH, чтобы снизить эндогенные уровни E2, тем самым уменьшая объем ткани эндометрия, выходящей за пределы матки и/или облегчение таких симптомов, как глобальная тазовая боль, дисменорея, диспареуния и дисхезия. Композиции и способы по данному изобретению также могут применяться для лечения особенно тяжелых нарушений роста эндометрия, включая аденомиоз и ректовагинальный эндометриоз, среди других патологий, опосредованных избыточной продукцией E2.

Антагонисты GnRH, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают необязательно замещенные производные тиено[3,4d]пиримидина, такие как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротieno[3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или его холиновая соль. В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH представляет собой необязательно замещенное производное 3-аминоалкилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона, такое как 4-({(1R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-{2-фтор-6-(трифторметил)фенил}метил}-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-1-фенилэтил}амино)бутаноат натрия, также называемый элаголиксом или его конъюгат карбоновой кислоты. Антагонистом GnRH может быть, например, необязательно замещенное производное тиено[2,3d]пиримидина, такое как N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротieno[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевина, также называемое релуголиксом, или ее фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH представляет собой необязательно замещенное производное пропан-1,3-диона, такое как (2R)-N-{5-[3-(2,5-дифторфенил)-2-(1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-илиден)-3-оксопропаноил]-2-фторбензол-1-сульфонил}-2-гидроксипропанамид, также известный как опиголикс или ASP-1707.

Дополнительные антагонисты GnRH, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, содержат среди прочего SKI2670 и BAY-784, а также их производные и варианты.

Хотя лечение антагонистами GnRH может оказывать благотворное влияние на снижение концентрации E2 в сыворотке у пациента и, таким образом, лечить основную этиологию эстроген-зависимого заболевания, чрезмерное подавление эндогенного E2 может иметь вредные побочные эффекты. Данное явление связано, по меньшей мере частично, с открытием, что концентрация E2 в сыворотке положительно коррелирует с минеральной плотностью кости, но чрезмерная концентрация E2 в сыворотке может

способствовать развитию эстрогензависимого заболевания (Gallagher, Rheumatic Disease Clinics of North America 27:143-162 (2001)). Соответственно, когда уровни E2 в сыворотке у пациента (например, у пациента женского пола) снижаются до определенных низких концентраций, у пациента может наблюдаться снижение минеральной плотности костей. Желаемый диапазон концентрации E2 в сыворотке у пациента женского пола составляет от около 10 пг/мл до около 60 пг/мл (Barbieri, The Journal of Reproductive Medicine 43:287-292 (1998)). Когда концентрации E2 в сыворотке находятся в этом диапазоне, эстрогензависимые заболевания эффективно лечатся на молекулярном уровне, а симптомы, связанные с данными нарушениями, такие как маточная кровопотеря при миоме матки и тазовые боли у пациенток, страдающих эндометриозом, среди других, улучшаются. Концентрации E2 в сыворотке выше данного диапазона могут вызвать эстрогензависимое расстройство, но концентрации в сыворотке ниже данного диапазона могут привести к потере минеральной плотности костной ткани.

Когда пациенту (например, пациенту женского пола), страдающему эстроген-зависимым заболеванием, таким как эстроген-зависимое заболевание, описанное в настоящем документе (например, миома матки, эндометриоз, аденомиоз и/или ректовагинальный эндометриоз), вводят антагонист GnRH, концентрация E2 в сыворотке пациента может быть снижена, чтобы попасть в терапевтическое окно 10 пг/мл – 60 пг/мл, описанное выше. Однако в некоторых случаях введение антагониста GnRH может вызывать снижение концентрации E2 в сыворотке пациента до такой степени, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей, например снижение минеральной плотности костей от около 1% до около 5% (например, снижение минеральной плотности костной ткани около 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9% или 5%) по сравнению с оценкой минеральной плотности костей пациента, выполненной во время или до начала введения антагониста GnRH.

С применением композиций и способов по данному изобретению пациенту, страдающему эстрогензависимым заболеванием, можно вводить антагонист GnRH (например, периодически, например, один или более раз в день, неделю, месяц или год в течение курса периода лечения), чтобы снизить концентрацию E2 в сыворотке, тем самым воздействуя на основную патологию и облегчая симптомы пациента. В случае, если у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей, введение ему антагониста GnRH может быть временно прекращено. Настоящее раскрытие частично основано на открытии, что у таких пациентов (i) наблюдается увеличение концентрации E2 в сыворотке после прекращения лечения антагонистом GnRH и, что неожиданно, (ii) сохраняется терапевтический эффект(ы) антагониста GnRH даже после того, как его введение было остановлено. Как проиллюстрировано в рабочих примерах, приведенных ниже, пациенты, страдающие эстроген-зависимым заболеванием, которые периодически лечатся антагонистом GnRH, в частности, необязательно замещенным тиено[3,4d]пиримидином (например, 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротieno[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислотой или ее фармацевтически приемлемой солью), и которые демонстрируют снижение минеральной плотности костей после лечения, не только демонстрируют восстановление минеральной плотности костей после прекращения лечения, но также сохраняют снижение симптоматики заболевания даже после лечения антагонистами GnRH. Это наблюдение совершенно неожиданно, особенно потому, что концентрация E2 в сыворотке положительно коррелирует как с минеральной плотностью костей, так и с тяжестью эстрогензависимых заболеваний.

Данный неожиданный результат лечения приводит к ряду выгодных режимов дозирования.



Например, с применением описанных в данном документе композиций и способов пациенту, страдающему эстрогензависимым заболеванием, можно вводить антагонист GnRH (например, один или более раз в день, неделю или месяц в течение первого периода лечения), а затем наблюдали потенциальное снижение минеральной плотности костной ткани. Если обнаружено снижение минеральной плотности костей (например, по сравнению с оценкой минеральной плотности костей пациента, проведенной во время или до начала лечения антагонистами GnRH), периодическое введение антагонистов GnRH может быть временно прекращено. Данный период остановки, в течение которого пациенту не вводят антагонист GnRH, дает пациенту возможность восстановить минеральную плотность костей. Более того, в течение данного периода остановки у пациента может сохраняться снижение симптоматики заболевания. Затем введение антагониста GnRH может быть возобновлено в течение второго периода лечения. В совокупности данные этапы позволяют вводить пациенту антагонист GnRH, чтобы снизить концентрацию E2 в сыворотке до уровня, достаточного для лечения эстроген-зависимого заболевания, при этом предотвращая чрезмерную потерю минеральной плотности костей. В результате данных этапов пациент может получить дополнительный благоприятный эффект в виде устойчивого, непрерывного облегчения симптомов заболевания, даже если введение антагониста GnRH временно прекращено, чтобы обеспечить восстановление уровня E2 в сыворотке.

Для достижения благоприятных клинических свойств, описанных выше, пациенту, страдающему эстрогензависимым заболеванием, можно вводить антагонист GnRH в течение первого периода лечения, например, в течение одного или более дней, недель или месяцев. Затем пациент может наблюдаться на предмет снижения минеральной плотности костей, и, если оно обнаружено, введение антагониста GnRH может быть временно прекращено, как описано выше. Дополнительно или альтернативно пациенту можно вводить уменьшенную дозу антагониста GnRH, чтобы снизить концентрацию E2 в сыворотке до терапевтического диапазона (например, уровня от около 10 пг/мл до около 60 пг/мл), в пределах которого сохраняется минеральная плотность костной ткани и облегчается симптоматика заболевания. В некоторых вариантах реализации пациента, которого лечат или лечили ранее антагонистом GnRH, который не представляет собой необязательно замещенный тиено[3,4d]пиримидин (например, 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль) можно лечить таким соединением, например, в связи с удивительной способностью такого соединения вызывать устойчивое снижение симптомов заболевания даже после прекращения его введения.

В первом аспекте раскрытие описывает способ лечения эстрогензависимого заболевания у пациента (например, пациента-млекопитающего, такого как женщина-человек), нуждающегося в этом. Эстрогенозависимым заболеванием может быть, например, миома матки, эндометриоз, аденомиоз или ректовагинальный эндометриоз. Способ может включать:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения.

В некоторых случаях идентифицируют пациента со сниженной минеральной плотностью костей в

конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. Таким образом, в другом аспекте раскрытие описывает способ лечения эстрогензависимого заболевания (например, миомы матки, эндометриоза, аденомиоза или ректовагинального эндометриоза) у пациента-человека, нуждающегося в этом, путем:

- 5        а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) определения того, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения, и
- 10        c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения.

В другом аспекте раскрытие описывает способ лечения эстрогензависимого заболевания, такого как миома матки, эндометриоз, аденомиоз или ректовагинальный эндометриоз, у пациента-человека, нуждающегося в этом, путем периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения. В данном аспекте пациенту ранее вводили антагонист GnRH в течение первого периода лечения, и было установлено, что в конце первого периода лечения наблюдается снижение минеральной плотности костей по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. В некоторых вариантах реализации данного аспекта антагонист GnRH вводят пациенту в течение первого периода лечения

15        периодически вводили пациенту в течение первого периода лечения.

В дополнительном аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема менструальной кровопотери, индуцирования аменореи, уменьшения объема одной или более миом матки, сохранения гемоглобина и/или снижения концентрации фолликулостимулирующих гормонов (FSH), лютеинизирующий гормон (LH) или  $\beta$ 17-эстрадиол (E2) у пациента-человека с диагнозом миома матки. Способ может включать:

- 25        а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным
- 30        во время или до начала первого периода лечения,
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения.

В некоторых случаях идентифицируют пациента со сниженной минеральной плотностью костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. Поэтому в другом аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема менструальной кровопотери, индуцирования аменореи, уменьшения объема одной или более миом матки, сохранения гемоглобина и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека с диагнозом миома матки путем:

- 40        а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,

- b) определения того, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения, и
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения.

5 В другом аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема менструальной кровопотери, индуцирования аменореи, уменьшения объема одной или более миом матки, сохранения гемоглобина и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека с диагнозом миома матки путем периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение 10 второго периода лечения. В данном аспекте пациенту ранее вводили антагонист GnRH в течение первого периода лечения, и было установлено, что в конце первого периода лечения наблюдается снижение минеральной плотности костей по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. В некоторых вариантах реализации данного аспекта антагонист GnRH вводят пациенту в течение первого периода лечения периодически вводили 15 пациенту в течение первого периода лечения.

В дополнительном аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема одного или более узлов эндометриоза, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения маточного кровотечения, индукции аменореи и/или уменьшения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом эндометриоз. Способ может включать:

- 20 a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным 25 во время или до начала первого периода лечения,
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения.

В некоторых случаях идентифицируют пациента со сниженной минеральной плотностью костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, 30 полученным во время или до начала первого периода лечения. Поэтому в другом аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема одного или более узлов эндометриоза, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения маточного кровотечения, индукции аменореи и/или уменьшения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом эндометриоз путем:

- 35 a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) определения того, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения, и
- 40 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения.

В другом аспекте изобретение относится к способу уменьшения объема одного или более узлов

эндометриоза, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения маточного кровотечения, индуцирования аменореи и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека, у которого диагностирован эндометриоз, путем периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода  
5 лечения. В данном аспекте пациенту ранее вводили антагонист GnRH в течение первого периода лечения, и было установлено, что в конце первого периода лечения наблюдается снижение минеральной плотности костей по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. В некоторых вариантах реализации данного аспекта антагонист GnRH вводят пациенту в течение первого периода лечения периодически вводили пациенту в течение первого  
10 периода лечения.

В дополнительном аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема матки, уменьшения толщины передней и/или задней области миометрия матки, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения болезненность матки, уменьшения маточного кровотечения, индукции аменореи и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у  
15 пациента-человека с диагнозом аденомиоз. Способ может включать:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого  
20 периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения.

В некоторых случаях идентифицируют пациента со сниженной минеральной плотностью костей в  
25 конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. Поэтому, в другом аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема матки, уменьшения толщины передней и/или задней области миометрия матки, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения болезненность матки, уменьшения маточного кровотечения, индукции  
30 аменореи и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека с диагнозом аденомиоз путем:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) определения того, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце  
35 первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения, и
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения.

В другом аспекте, раскрытие описывает способ уменьшения объема матки, уменьшения толщины передней и/или задней области миометрия матки, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи,  
40 уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения болезненности матки, уменьшения маточных кровотечений, индуцирования аменореи и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека, у которого диагностирован аденомиоз, путем периодического введения пациенту терапевтически

эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения. В данном аспекте пациенту ранее вводили антагонист GnRH в течение первого периода лечения, и было установлено, что в конце первого периода лечения наблюдается снижение минеральной плотности костей по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. В некоторых вариантах реализации данного аспекта антагонист GnRH вводят пациенту в течение первого периода лечения периодически вводили пациенту в течение первого периода лечения.

В дополнительном аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема одного или более ректовагинальных узлов эндометриоза, уменьшения объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза III типа, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения маточного кровотечения, индукции аменореи и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз. Способ может включать:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения.

В некоторых случаях идентифицируют пациента со сниженной минеральной плотностью костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. Поэтому в другом аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема одного или более ректовагинальных узлов эндометриоза, уменьшения объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза III типа, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения маточного кровотечения, индукции аменореи и/или снижения концентрации FSH, LH или E2in у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз путем:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) определения того, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения, и
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения.

В другом аспекте, раскрытие описывает способ уменьшения объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза, уменьшения объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза III типа, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения маточных кровотечений, вызывая аменорею, и/или уменьшая концентрацию FSH, LH или E2 у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, путем периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения. В данном аспекте пациенту ранее вводили антагонист

GnRH в течение первого периода лечения, и было установлено, что в конце первого периода лечения наблюдается снижение минеральной плотности костей по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. В некоторых вариантах реализации данного аспекта антагонист GnRH вводят пациенту в течение первого периода лечения

5

В некоторых вариантах реализации любого из указанных выше аспектов данного изобретения второй период лечения начинается по меньшей мере через один день после окончания первого периода лечения (например, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 день, 22 дня, 23 дня, 24 дня, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней, 31 день, 32 дня, 33 дня, 34 дня, 35 дней, 36 дней, 37 дней, 38 дней, 39 дней, 40 дней, 41 день, 42 дня, 43 дня, 44 дня, 45 дней, 46 дней, 47 дней, 48 дней, 49 дней, 50 дней, 51 день, 52 дня, 53 дня, 54 дня, 55 дней, 56 дней, 57 дней, 58 дней, 59 дней, 60 дней, 61 день, 62 дня, 63 дня, 64 дня, 65 дней, 66 дней, 67 дней, 68 дней, 69 дней, 70 дней, 71 день, 72 дня, 73 дня, 74 дня, 75 дней, 76 дней, 77 дней, 78 дней, 79 дней, 80 дней, 81 день, 82 дня, 83 дня, 84 дня, 85 дней, 86 дней, 87 дней, 88 дней, 89 дней, 90 дней, 91 день, 92 дня, 93 дня, 94 дня, 95 дней, 96 дней, 97 дней, 98 дней, 99 дней, 100 дней, 101 день, 102 дня, 103 дня, 104 дня, 105 дней, 106 дней, 107 дней, 108 дней, 109 дней, 110 дней, 111 дней, 112 дней, 113 дней, 114 дней, 115 дней, 116 дней, 117 дней, 118 дней, 119 дней, 120 дней или более, после окончания первого периода лечения). Например, второй период лечения может начинаться по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения (например, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель или более, после окончания лечебного периода).

10

15

20

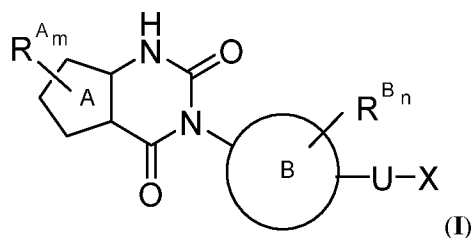
В некоторых вариантах реализации любого из указанных выше аспектов изобретения пациенту не вводят антагонист GnRH в течение времени, прошедшего между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

25

В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных аспектов изобретения количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше, чем количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

В некоторых вариантах реализации любого из указанных выше аспектов изобретения антагонист GnRH, который периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения, не представляет собой соединение, представленное формулой (I). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, который периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (I)

30



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

35

каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную

группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

5  $m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо В представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

10  $n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

15 X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

20 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемую соль;

25 В другом аспекте раскрытие описывает способ лечения эстрогензависимого заболевания у пациента (например, пациента-млекопитающего, такого как женщина-человек), нуждающегося в этом. Эстрогенозависимым заболеванием может быть, например, миома матки, эндометриоз, аденомиоз или ректовагинальный эндометриоз. Способ может включать:

30 а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,

б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,

35 в) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

40 В некоторых случаях идентифицируют пациента со сниженной минеральной плотностью костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. Таким образом, в другом аспекте раскрытие описывает способ лечения эстрогензависимого заболевания (например, миомы матки, эндометриоза,

аденомиоза или ректовагинального эндометриоза) у пациента-человека, нуждающегося в этом, путем:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) определения того, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения, и
- c) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

В другом аспекте раскрытие описывает способ лечения эстрогензависимого заболевания, такого как миома матки, эндометриоз, аденомиоз или ректовагинальный эндометриоз, у пациента-человека, нуждающегося в этом, путем периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения. В данном аспекте пациенту ранее вводили антагонист GnRH в течение первого периода лечения, и было установлено, что в конце первого периода лечения наблюдается снижение минеральной плотности костей по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. В некоторых вариантах реализации данного аспекта антагонист GnRH вводят пациенту в течение первого периода лечения периодически вводили пациенту в течение первого периода лечения. Кроме того, в соответствии с данным аспектом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, периодически вводимого пациенту в течение первого периода лечения.

В дополнительном аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема менструальной кровопотери, индуцирования аменореи, уменьшения объема одной или более миом матки, сохранения гемоглобина и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека с диагнозом миома матки. Способ может включать:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- c) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

В некоторых случаях идентифицируют пациента со сниженной минеральной плотностью костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. Поэтому в другом аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема менструальной кровопотери, индуцирования аменореи, уменьшения объема одной или более миом матки, сохранения гемоглобина и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека с диагнозом миома матки путем:



- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) определения того, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения, и
- c) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

5  
10 В другом аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема менструальной кровопотери, индуцирования аменореи, уменьшения объема одной или более миом матки, сохранения гемоглобина и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека с диагнозом миома матки путем периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения. В данном аспекте пациенту ранее вводили антагонист GnRH в течение первого периода лечения, и было установлено, что в конце первого периода лечения наблюдается снижение минеральной плотности костей по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. В некоторых вариантах реализации данного аспекта антагонист GnRH вводят пациенту в течение первого периода лечения периодически вводили пациенту в течение первого периода лечения. Кроме того, в соответствии с данным аспектом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, периодически вводимого пациенту в течение первого периода лечения.

15  
20 В дополнительном аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема одного или более узлов эндометриоза, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения маточного кровотечения, индукции аменореи и/или уменьшения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом эндометриоз. Способ может включать:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

25  
30  
35 В некоторых случаях идентифицируют пациента со сниженной минеральной плотностью костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. Поэтому в другом аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема одного или более узлов эндометриоза, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения маточного кровотечения, индукции аменореи и/или уменьшения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом эндометриоз путем:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) определения того, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения, и
- c) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

5  
10 В другом аспекте изобретение относится к способу уменьшения объема одного или более узлов эндометриоза, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения маточного кровотечения, индуцирования аменореи и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека, у которого диагностирован эндометриоз, путем периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода  
15 лечения. В данном аспекте пациенту ранее вводили антагонист GnRH в течение первого периода лечения, и было установлено, что в конце первого периода лечения наблюдается снижение минеральной плотности костей по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. В некоторых вариантах реализации данного аспекта антагонист GnRH вводят пациенту в течение первого периода лечения периодически вводили пациенту в течение первого  
20 периода лечения. Кроме того, в соответствии с данным аспектом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, периодически вводимого пациенту в течение первого периода лечения.

В дополнительном аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема матки, уменьшения  
25 толщины передней и/или задней области миометрия матки, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения болезненность матки, уменьшения маточного кровотечения, индукции аменореи и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека с диагнозом аденомиоз. Способ может включать:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 30 b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в  
35 течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

В некоторых случаях идентифицируют пациента со сниженной минеральной плотностью костей в  
40 конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. Поэтому, в другом аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема матки, уменьшения толщины передней и/или задней области миометрия матки, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменорей, уменьшения диспареунии,

уменьшения дисхезии, уменьшения болезненность матки, уменьшения маточного кровотечения, индукции аменореи и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека с диагнозом аденомиоз путем:

- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 5 б) определения того, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения, и
- 10 в) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

В другом аспекте, раскрытие описывает способ уменьшения объема матки, уменьшения толщины передней и/или задней области миометрия матки, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения болезненности матки, уменьшения маточных кровотечений, индуцирования аменореи и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека, у которого диагностирован аденомиоз, путем периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения. В данном аспекте пациенту ранее вводили антагонист GnRH в течение первого периода лечения, и было установлено, что в конце первого периода лечения наблюдается снижение минеральной плотности костей по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. В некоторых вариантах реализации данного аспекта антагонист GnRH вводят пациенту в течение первого периода лечения периодически вводили пациенту в течение первого периода лечения. Кроме того, в соответствии с данным аспектом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, периодически вводимого пациенту в течение первого периода лечения.

В дополнительном аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема одного или более ректовагинальных узлов эндометриоза, уменьшения объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза III типа, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения маточного кровотечения, индукции аменореи и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз. Способ может включать:

- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 35 б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 40 в) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

В некоторых случаях идентифицируют пациента со сниженной минеральной плотностью костей в

конец первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. Поэтому в другом аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема одного или более ректовагинальных узлов эндометриоза, уменьшения объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза III типа, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения маточного кровотечения, индукции аменореи и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз путем:

- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 10 б) определения того, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения, и
- 15 в) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

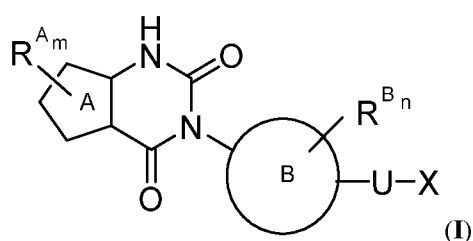
В другом аспекте, раскрытие описывает способ уменьшения объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза, уменьшения объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза III типа, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения маточных кровотечений, вызывая аменорею, и/или уменьшая концентрацию FSH, LH или E2 у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, путем периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения. В данном аспекте пациенту ранее вводили антагонист GnRH в течение первого периода лечения, и было установлено, что в конце первого периода лечения 20 наблюдается снижение минеральной плотности костей по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения. В некоторых вариантах реализации данного аспекта антагонист GnRH вводят пациенту в течение первого периода лечения периодически вводили пациенту в течение первого периода лечения. Кроме того, в соответствии с данным аспектом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода 25 лечения, меньше количества антагониста GnRH, периодически вводимого пациенту в течение первого периода лечения.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеизложенных аспектов изобретения второй период лечения начинается по меньшей мере через один день после окончания первого периода лечения (например, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 день, 22 дня, 23 дня, 24 дня, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней, 31 день, 32 дня, 33 дня, 34 дня, 35 дней, 36 дней, 37 дней, 38 дней, 39 дней, 40 дней, 41 день, 42 дня, 43 дня, 44 дня, 45 дней, 46 дней, 47 дней, 48 дней, 49 дней, 50 дней, 51 день, 52 дня, 53 дня, 54 дня, 55 дней, 56 дней, 57 дней, 58 дней, 59 дней, 60 дней, 61 день, 62 дня, 63 дня, 64 дня, 65 дней, 66 дней, 67 дней, 68 дней, 69 дней, 70 дней, 71 день, 72 дня, 73 дня, 74 дня, 75 дней, 76 дней, 77 дней, 78 дней, 79 дней, 80 дней, 81 день, 82 дня, 83 дня, 84 дня, 85 дней, 86 дней, 87 дней, 88 дней, 89 дней, 90 дней, 91 день, 92 дня, 93 дня, 94 дня, 95 дней, 96 дней, 97 дней, 98 дней, 99 дней, 100 дней, 101 день, 102 дня, 103 дня, 104 дня, 105 40 дней, 106 дней, 107 дней, 108 дней, 109 дней, 110 дней, 111 дней, 112 дней, 113 дней, 114 дней, 115 дней, 116

дней, 117 дней, 118 дней, 119 дней, 120 дней или более, после окончания первого периода лечения). Например, второй период лечения может начинаться по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения (например, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель или более, после окончания лечебного периода.

В некоторых вариантах реализации любого из предшествующих аспектов изобретения пациенту не вводят антагонист GnRH в течение времени, прошедшего между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

В некоторых вариантах реализации любого из предшествующих аспектов изобретения антагонист GnRH, который периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения, не представляет собой соединение, представленное формулой (I). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, который периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминокруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW<sup>4</sup>, COW<sup>4</sup>, COOW<sup>4</sup> или CONW<sup>5</sup>W<sup>6</sup>, где от W<sup>4</sup> до W<sup>6</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>5</sup> и W<sup>6</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминокруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

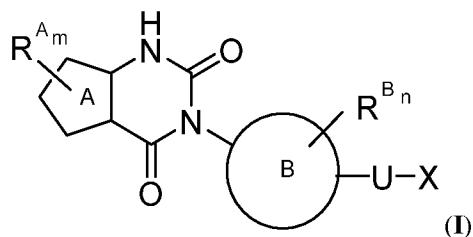
X представляет собой группу, представленную —S—L—Y, —O—L—Y, —CO—L—Y или —SO<sub>2</sub>—L—Y, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или —NW<sup>7</sup>W<sup>8</sup>, где W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> не являются одновременно атомами водорода, или W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминокруппы; и

Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

5 или их фармацевтически приемлемую соль;

В еще одном аспекте раскрытие описывает способ лечения эстрогензависимого заболевания, такого как миома матки, эндометриоз, аденомиоз или ректовагинальный эндометриоз, у пациента-человека, нуждающегося в этом, путем периодического введения пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленное формулой (I)



10 где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

20 m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

30 X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

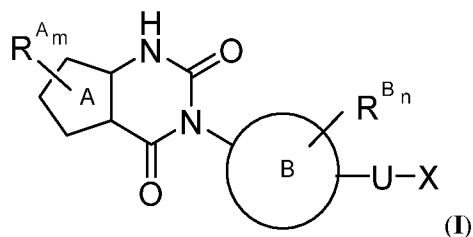
Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

35 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH (например, в терапевтически эффективном количестве), который не является соединением, представленным формулой (I).

5 В другом аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема менструальной кровопотери, индуцирования аменореи, уменьшения объема одной или более миом матки, сохранения гемоглобина и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека с диагнозом миома матки путем периодического введения пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



10 где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;  
каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

20 m равно целому числу от 0 до 3;  
кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;  
каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW<sup>4</sup>, COW<sup>4</sup>, COOW<sup>4</sup> или CONW<sup>5</sup>W<sup>6</sup>, где от W<sup>4</sup> до W<sup>6</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>5</sup> и W<sup>6</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

25 n равно целому числу от 0 до 2;  
U представляет собой простую связь;  
X представляет собой группу, представленную —S—L—Y, —O—L—Y, —CO—L—Y или —SO<sub>2</sub>—L—Y, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

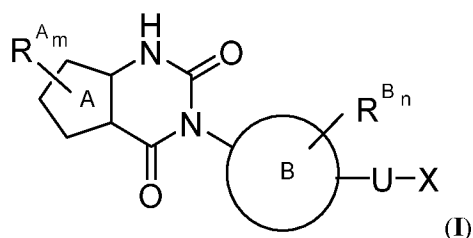
30 Y представляет собой группу, представленную Z или —NW<sup>7</sup>W<sup>8</sup>, где W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> не являются одновременно атомами водорода, или W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

35 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH (например, в терапевтически эффективном количестве), который не является соединением, представленным формулой (I).

5 В дополнительном аспекте раскрытие описывает способ уменьшения объема одного или более узлов эндометриоза, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения маточного кровотечения, индукции аменореи и/или уменьшения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека, у которого диагностирован эндометриоз, путем периодического введения пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиюфеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную



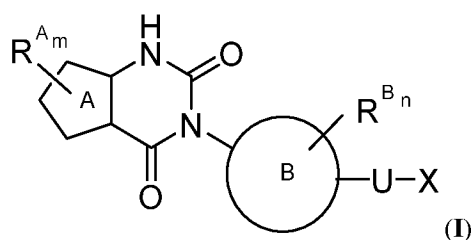
группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH (например, в терапевтически эффективном количестве), который не является соединением, представленным формулой

5 (I).

В другом аспекте, раскрытие описывает способ уменьшения объема матки, уменьшения толщины передней и/или задней области миометрия матки, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения болезненности матки, уменьшения маточных кровотечений, индуцирования аменореи и/или снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента-человека, у которого диагностирован аденомиоз, путем периодического введения пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW<sup>4</sup>, COW<sup>4</sup>, COOW<sup>4</sup> или CONW<sup>5</sup>W<sup>6</sup>, где от W<sup>4</sup> до W<sup>6</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>5</sup> и W<sup>6</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную —S—L—Y, —O—L—Y, —CO—L—Y или —SO<sub>2</sub>—L—Y, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или —NW<sup>7</sup>W<sup>8</sup>, где W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> не являются одновременно атомами водорода, или W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

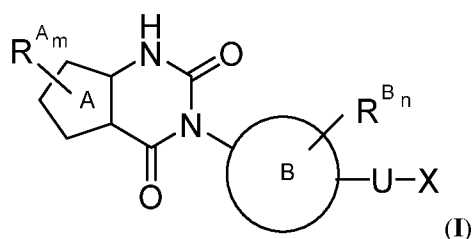
Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную

гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH (например, в терапевтически эффективном количестве), который не является соединением, представленным формулой (I).

В другом аспекте, раскрытие описывает способ уменьшения объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза, уменьшения объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза III типа, уменьшения тазовой боли, уменьшения дисменореи, уменьшения диспареунии, уменьшения дисхезии, уменьшения маточных кровотечений, вызывая аменорею, и/или уменьшая концентрацию FSH, LH или E2 у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, путем периодического введения пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминокруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW<sup>4</sup>, COW<sup>4</sup>, COOW<sup>4</sup> или CONW<sup>5</sup>W<sup>6</sup>, где от W<sup>4</sup> до W<sup>6</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>5</sup> и W<sup>6</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминокруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную —S—L—Y, —O—L—Y, —CO—L—Y или —SO<sub>2</sub>—L—Y, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или —NW<sup>7</sup>W<sup>8</sup>, где W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> не являются одновременно атомами водорода, или W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминокруппы; и

Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

5 или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH (например, в терапевтически эффективном количестве), который не является соединением, представленным формулой (I).

10 В некоторых вариантах реализации любого из предшествующих аспектов изобретения антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I), вводили пациенту в течение первого периода лечения, например, в виде одной или более доз в день, неделю, месяц, или год.

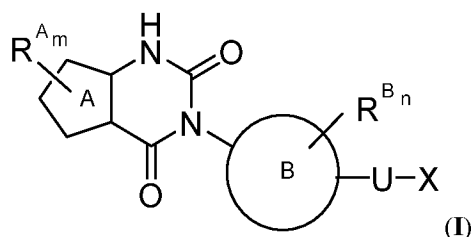
15 В некоторых вариантах реализации любого из предшествующих аспектов изобретения у пациента было определено снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала лечения, первый период лечения.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеизложенных аспектов изобретения второй период лечения начинается по меньшей мере через один день после окончания первого периода лечения (например, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 день, 22 дня, 23 дня, 24 дня, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 20 28 дней, 29 дней, 30 дней, 31 день, 32 дня, 33 дня, 34 дня, 35 дней, 36 дней, 37 дней, 38 дней, 39 дней, 40 дней, 41 день, 42 дня, 43 дня, 44 дня, 45 дней, 46 дней, 47 дней, 48 дней, 49 дней, 50 дней, 51 день, 52 дня, 53 дня, 54 дня, 55 дней, 56 дней, 57 дней, 58 дней, 59 дней, 60 дней, 61 день, 62 дня, 63 дня, 64 дня, 65 дней, 66 дней, 67 дней, 68 дней, 69 дней, 70 дней, 71 день, 72 дня, 73 дня, 74 дня, 75 дней, 76 дней, 77 дней, 78 дней, 79 дней, 80 дней, 81 день, 82 дня, 83 дня, 84 дня, 85 дней, 86 дней, 87 дней, 88 дней, 89 дней, 90 дней, 91 день, 92 дня, 25 93 дня, 94 дня, 95 дней, 96 дней, 97 дней, 98 дней, 99 дней, 100 дней, 101 день, 102 дня, 103 дня, 104 дня, 105 дней, 106 дней, 107 дней, 108 дней, 109 дней, 110 дней, 111 дней, 112 дней, 113 дней, 114 дней, 115 дней, 116 дней, 117 дней, 118 дней, 119 дней, 120 дней или более, после окончания первого периода лечения). Например, второй период лечения может начинаться по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения (например, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 30 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель или более, после окончания лечебного периода).

В некоторых вариантах реализации любого из предшествующих аспектов изобретения пациенту не вводят антагонист GnRH в течение времени, прошедшего между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

35 В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных аспектов изобретения количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше, чем количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

В некоторых вариантах реализации по данному раскрытию антагонист GnRH, введенный в течение первого периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (I)



где кольцо А представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо В представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

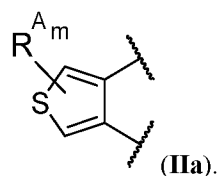
X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

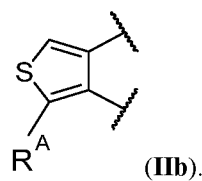
или их фармацевтически приемлемую соль;

В некоторых вариантах реализации формулы (I) кольцо А представляет собой тиафеновое кольцо, представленное формулой (IIa)



В некоторых вариантах реализации формулы (I) или (IIa)  $m$  равно 1.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) или (IIa) кольцо А представляет собой необязательно замещенное тиафеновое кольцо, представленное формулой (IIb)

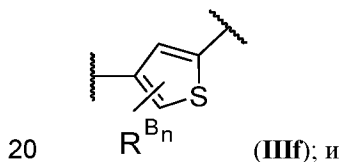
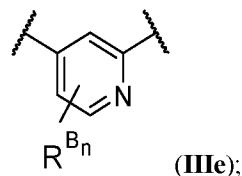
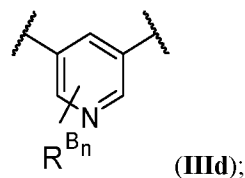
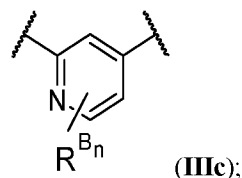
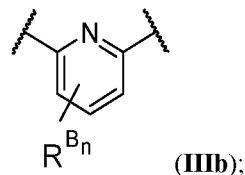
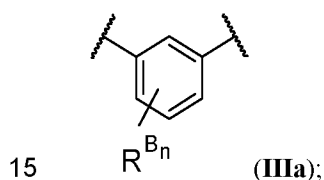


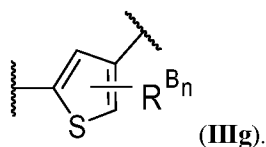
5 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb) каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу, COOW<sup>1</sup> или CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы.

10 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb) каждый R<sup>A</sup> представляет собой COOH или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb) кольцо В представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиафеновое кольцо.

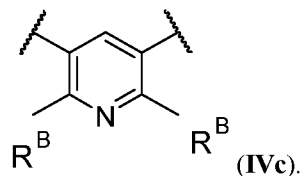
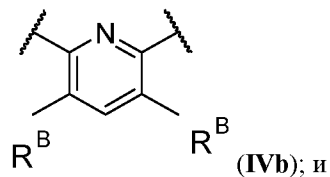
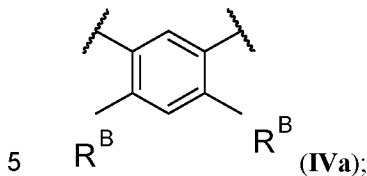
В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb) кольцо В представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:





В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), или любой из (IIIa) – (IIIg) n равно 2.

В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), или любой из (IIIa) – (IIIg) кольцо В представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



10 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW<sup>4</sup>, где каждый W<sup>4</sup> независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу.

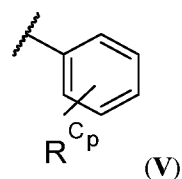
В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома, метильную группу или метоксигруппу.

15 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) U представляет собой простую связь.

В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb) любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) X представляет собой группу, представленную —O—L—Y.

20 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc), L представляет собой метиленовую группу.

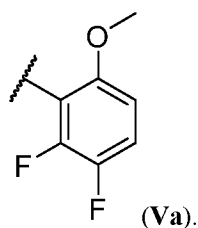
В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) Y представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (V)



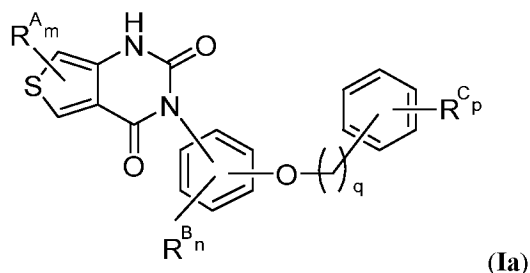
25 где каждый R<sup>C</sup> независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW<sup>9</sup>, где каждый W<sup>9</sup> независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; и

р представляет собой целое число от 0 до 3.

В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), любой из (IVa) – (IVc) или (V) Y представляет собой замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (Va)



5 В некоторых вариантах реализации соединение представлено формулой (Ia)



где каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

15  $m$  равно целому числу от 0 до 3;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

20  $n$  равно целому числу от 0 до 2;

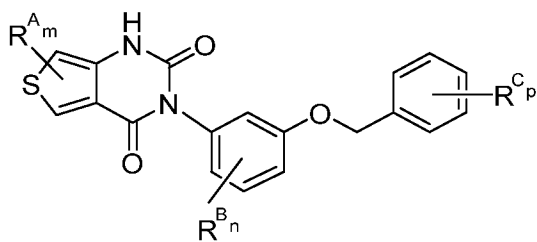
$q$  равно целому числу от 0 до 3;

каждый  $R^C$  независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или  $OW^9$ , где каждый  $W^9$  независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; и

25  $r$  равно целому числу от 0 до 3;

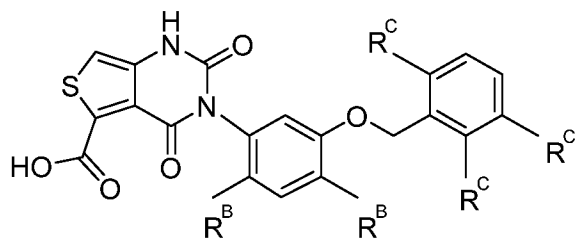
или их фармацевтически приемлемую соль;

В некоторых вариантах реализации соединение представлено формулой (Ib)



(Ib).

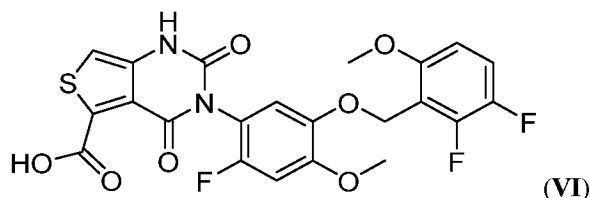
В некоторых вариантах реализации соединение представлено формулой (Ic)



(Ic)

или их фармацевтически приемлемую соль;

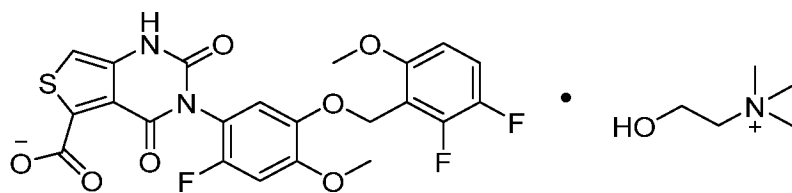
- 5 В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновую кислоту, представленное формулой (VI)



(VI)

или их фармацевтически приемлемую соль;

- 10 В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой холиновую соль соединения, представленную формулой (VI), 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилатом холина. Следует понимать, что ссылки в данном документе на соединение, представленное формулой (VI) конкретно включают холиновую соль соединения (VI), которая представлена формулой (VIa), ниже.



(VIa)

В некоторых вариантах реализации 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилата холин находится в кристаллическом состоянии.

- 20 В некоторых вариантах реализации 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилата холин демонстрирует характеристические пики порошкового рентгеноструктурного анализа (пРСА) при около 7,1° 2θ, около 11,5° 2θ, около 19,4° 2θ, около 21,5° 2θ, около 22,0° 2θ, около 22,6° 2θ, около 23,5° 2θ и около 26,2° 2θ.

- 25 В некоторых вариантах реализации 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоксилата холин демонстрирует пики <sup>13</sup>C твердотельного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) сосредоточены при около 55,5 м. д., около 57,1 м. д.,



около 58,7 м. д., около 69,8 м. д., около 98,1 м. д., около 110,3 м. д., около 111,6 м. д., около 113,7 м. д., около 118,0 м. д., около 145,3 м. д., около 149,8 м. д. и около 155,8 м. д.

В некоторых вариантах реализации 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидротриено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилата холин демонстрирует пики <sup>19</sup>F твердотельного ЯМР сосредоточены при около -151,8 м. д., -145,2 м. д. и -131,6 м. д.

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) перорально вводят пациенту.

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве от около 25 мг до около 400 мг на дозу в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг, 141 мг, 142 мг, 143 мг, 144 мг, 145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг, 149 мг, 150 мг, 151 мг, 152 мг, 153 мг, 154 мг, 155 мг, 156 мг, 157 мг, 158 мг, 159 мг, 160 мг, 161 мг, 162 мг, 163 мг, 164 мг, 165 мг, 166 мг, 167 мг, 168 мг, 169 мг, 170 мг, 171 мг, 172 мг, 173 мг, 174 мг, 175 мг, 176 мг, 177 мг, 178 мг, 179 мг, 180 мг, 181 мг, 182 мг, 183 мг, 184 мг, 185 мг, 186 мг, 187 мг, 188 мг, 189 мг, 190 мг, 191 мг, 192 мг, 193 мг, 194 мг, 195 мг, 196 мг, 197 мг, 198 мг, 199 мг, 200 мг, 201 мг, 202 мг, 203 мг, 204 мг, 205 мг, 206 мг, 207 мг, 208 мг, 209 мг, 210 мг, 211 мг, 212 мг, 213 мг, 214 мг, 215 мг, 216 мг, 217 мг, 218 мг, 219 мг, 220 мг, 221 мг, 222 мг, 223 мг, 224 мг, 225 мг, 226 мг, 227 мг, 228 мг, 229 мг, 230 мг, 231 мг, 232 мг, 233 мг, 234 мг, 235 мг, 236 мг, 237 мг, 238 мг, 239 мг, 240 мг, 241 мг, 242 мг, 243 мг, 244 мг, 245 мг, 246 мг, 247 мг, 248 мг, 249 мг, 250 мг, 251 мг, 252 мг, 253 мг, 254 мг, 255 мг, 256 мг, 257 мг, 258 мг, 259 мг, 260 мг, 261 мг, 262 мг, 263 мг, 264 мг, 265 мг, 266 мг, 267 мг, 268 мг, 269 мг, 270 мг, 271 мг, 272 мг, 273 мг, 274 мг, 275 мг, 276 мг, 277 мг, 278 мг, 279 мг, 280 мг, 281 мг, 282 мг, 283 мг, 284 мг, 285 мг, 286 мг, 287 мг, 288 мг, 289 мг, 290 мг, 291 мг, 292 мг, 293 мг, 294 мг, 295 мг, 296 мг, 297 мг, 298 мг, 299 мг, 300 мг, 301 мг, 302 мг, 303 мг, 304 мг, 305 мг, 306 мг, 307 мг, 308 мг, 309 мг, 310 мг, 311 мг, 312 мг, 313 мг, 314 мг, 315 мг, 316 мг, 317 мг, 318 мг, 319 мг, 320 мг, 321 мг, 322 мг, 323 мг, 324 мг, 325 мг, 326 мг, 327 мг, 328 мг, 329 мг, 330 мг, 331 мг, 332 мг, 333 мг, 334 мг, 335 мг, 336 мг, 337 мг, 338 мг, 339 мг, 340 мг, 341 мг, 342 мг, 343 мг, 344 мг, 345 мг, 346 мг, 347 мг, 348 мг, 349 мг, 350 мг, 351 мг, 352 мг, 353 мг, 354 мг, 355 мг, 356 мг, 357 мг, 358 мг, 359 мг, 360 мг, 361 мг, 362 мг, 363 мг, 364 мг, 365 мг, 366 мг, 367 мг, 368 мг, 369 мг, 370 мг, 371 мг, 372 мг, 373 мг, 374 мг, 375 мг, 376 мг, 377 мг, 378 мг, 379 мг, 380 мг, 381 мг, 382 мг, 383 мг, 384 мг, 385 мг, 386 мг, 387 мг, 388 мг, 389 мг, 390 мг, 391 мг, 392 мг, 393 мг, 394 мг, 395 мг, 396 мг, 397 мг, 398 мг, 399 мг или 400 мг соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) во время первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве от около 35 мг до



количестве около 150 мг, 151 мг, 152 мг, 153 мг, 154 мг, 155 мг, 156 мг, 157 мг, 158 мг, 159 мг, 160 мг, 161 мг, 162 мг, 163 мг, 164 мг, 165 мг, 166 мг, 167 мг, 168 мг, 169 мг, 170 мг, 171 мг, 172 мг, 173 мг, 174 мг, 175 мг, 176 мг, 177 мг, 178 мг, 179 мг, 180 мг, 181 мг, 182 мг, 183 мг, 184 мг, 185 мг, 186 мг, 187 мг, 188 мг, 189 мг, 190 мг, 191 мг, 192 мг, 193 мг, 194 мг, 195 мг, 196 мг, 197 мг, 198 мг, 199 мг, 200 мг, 201 мг, 202 мг, 203 мг, 204 мг, 205 мг, 206 мг, 207 мг, 208 мг, 209 мг, 210 мг, 211 мг, 212 мг, 213 мг, 214 мг, 215 мг, 216 мг, 217 мг, 218 мг, 219 мг, 220 мг, 221 мг, 222 мг, 223 мг, 224 мг, 225 мг, 226 мг, 227 мг, 228 мг, 229 мг, 230 мг, 231 мг, 232 мг, 233 мг, 234 мг, 235 мг, 236 мг, 237 мг, 238 мг, 239 мг, 240 мг, 241 мг, 242 мг, 243 мг, 244 мг, 245 мг, 246 мг, 247 мг, 248 мг, 249 мг или 250 мг на дозу в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве около 200 мг на дозу в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в виде одной или более доз (т. е. один или более раз) в день, неделю или месяц в течение первого периода лечения, например, от 1 до 10 раз в день в течение первого периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или 10 раз в день, например 1 раз или 2 раза в день), от 1 до 100 раз в неделю в первый период лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 25 раз, 30 раз, 35 раз, 40 раз, 45 раз, 50 раз, 55 раз, 60 раз, 65 раз, 70 раз, 75 раз, 80 раз, 85 раз, 90 раз, 95 раз или 100 раз в неделю, например 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз в неделю) или от 1 до 500 раз в месяц в период лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 21 раз, 22 раз, 23 раз, 24 раз, 25 раз, 26 раз, 27 раз, 28 раз, 29 раз, 30 раз, 31 раз, 32 раз, 33 раз, 34 раз, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раз, 43 раз, 44 раз, 45 раз, 46 раз, 47 раз, 48 раз, 49 раз, 50 раз, 51 раз, 52 раз, 53 раз, 54 раз, 55 раз, 56 раз, 57 раз, 58 раз, 59 раз, 60 раз, 61 раз, 62 раз, 63 раз, 64 раз, 65 раз, 66 раз, 67 раз, 68 раз, 69 раз, 70 раз, 71 раз, 72 раз, 73 раз, 74 раз, 75 раз, 76 раз, 77 раз, 78 раз, 79 раз, 80 раз, 81 раз, 82 раз, 83 раз, 84 раз, 85 раз, 86 раз, 87 раз, 88 раз, 89 раз, 90 раз, 91 раз, 92 раз, 93 раз, 94 раз, 95 раз, 96 раз, 97 раз, 98 раз, 99 раз, 100 раз, 200 раз, 300 раз, 400 раз или 500 раз в месяц, например 30 раз, 31 раз, 32 раз, 33 раз, 34 раз, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раз, 43 раз, 44 раз, 45 раз, 46 раз, 47 раз, 48 раз, 49 раз, 50 раз, 51 раз, 52 раз, 53 раз, 54 раз, 55 раз, 56 раз, 57 раз, 58 раз, 59 раз или 60 раз в месяц) и более.

Например, в течение первого периода лечения соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) можно вводить пациенту в одной или более дозах каждые 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 14 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 22 часа, 24 часа, 28 часов, 30 часов, 32 часа, 34 часа, 36 часов, 38 часов, 40 часов, 42 часа, 44 часа, 46 часов, 48 часов, 50 часов, 52 часа, 54 часа, 56 часов, 58 часов, 60 часов, 62 часа, 64 часа, 66 часов, 68 часов, 70 часов или 72 часа, 74 часа, 76 часов, 78 часов, 80 часов, 82 часов, 84 часов, 86 часов, 88 часов, 90 часов, 92 часа, 94 часа, 96 часов, 98 часов, 100 часов, 102 часа, 104 часа, 105 часов, 106 часов, 108 часов, 110 часов, 112 часов, 114 часов, 116 часов, 118 часов, 120 часов, 122 часа, 124 часа, 126 часов, 128 часов, 130 часов, 132 часа, 134 часа, 136 часов, 138 часов, 140 часов, 142 часа, 144 часа, 146 часов, 148 часов, 150 часов, 152 часа, 154 часа, 156 часов, 158 часов, 160 часов, 162 часа, 164 часа, 166 часов, 168 часов и более. В некоторых вариантах реализации

соединение любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в виде одной или более доз в день во время первого периода лечения, например, от 1 до 10 доз за 12 часов (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 12 часов), от 1 до 10 доз за 24 часа (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 24 часа) или от 1 до 10 доз за 48 часов (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 48 часов), среди прочего.

Соединение любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) можно вводить пациенту в виде одной или более стандартных лекарственных форм, которые вместе составляют разовую дозу (например, в течение первого периода лечения). Например, в определенное время в течение первого периода лечения пациенту может быть введена однократная доза соединения определенного количества, такая как однократная доза 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг или более (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), путем введения пациенту одной или более стандартных дозированных форм соединения. В качестве неограничивающего примера, однократная доза 200 мг соединения может быть введена субъекту в виде двух отдельных дозированных форм соединения по 100 мг. Две стандартные лекарственные формы по 100 мг в совокупности составляют одну дозу соединения по 200 мг, если их вводят пациенту практически в одно и то же время.

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, таких как 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме от около 35 мг до около 65 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг или 65 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме в количестве около 50 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, таких как 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме от около 60 мг до около 90 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг или 90 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме в количестве около 75 мг в день в течение первого периода лечения

(например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме от около 50 мг до около 150 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг, 141 мг, 142 мг, 143 мг, 144 мг, 145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг, 149 мг или 150 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме в количестве около 100 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме от около 150 мг до около 250 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 150 мг, 151 мг, 152 мг, 153 мг, 154 мг, 155 мг, 156 мг, 157 мг, 158 мг, 159 мг, 160 мг, 161 мг, 162 мг, 163 мг, 164 мг, 165 мг, 166 мг, 167 мг, 168 мг, 169 мг, 170 мг, 171 мг, 172 мг, 173 мг, 174 мг, 175 мг, 176 мг, 177 мг, 178 мг, 179 мг, 180 мг, 181 мг, 182 мг, 183 мг, 184 мг, 185 мг, 186 мг, 187 мг, 188 мг, 189 мг, 190 мг, 191 мг, 192 мг, 193 мг, 194 мг, 195 мг, 196 мг, 197 мг, 198 мг, 199 мг, 200 мг, 201 мг, 202 мг, 203 мг, 204 мг, 205 мг, 206 мг, 207 мг, 208 мг, 209 мг, 210 мг, 211 мг, 212 мг, 213 мг, 214 мг, 215 мг, 216 мг, 217 мг, 218 мг, 219 мг, 220 мг, 221 мг, 222 мг, 223 мг, 224 мг, 225 мг, 226 мг, 227 мг, 228 мг, 229 мг, 230 мг, 231 мг, 232 мг, 233 мг, 234 мг, 235 мг, 236 мг, 237 мг, 238 мг, 239 мг, 240 мг, 241 мг, 242 мг, 243 мг, 244 мг, 245 мг, 246 мг, 247 мг, 248 мг, 249 мг или 250 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме в количестве около 200 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в однократной дозе в день во время первого периода лечения.

Например, соединение может быть введено пациенту в количестве (например, однократная доза) от около 35 мг до около 65 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или

в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг или 65 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в количестве (например, однократная доза) около 50 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве (например, однократная доза) от около 60 мг до около 90 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг или 90 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в количестве (например, однократная доза) около 75 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве (например, однократная доза) от около 50 мг до около 150 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг, 141 мг, 142 мг, 143 мг, 144 мг, 145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг, 149 мг или 150 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в количестве (например, однократная доза) около 100 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

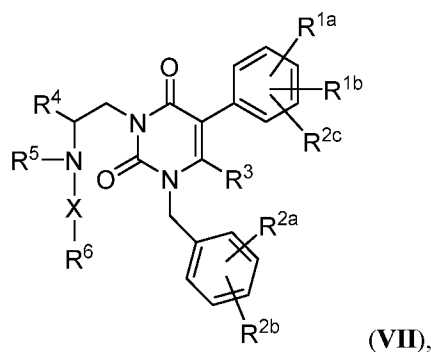
В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве (например, разовой дозе) от около 150 мг до около 250 мг в сутки в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 150 мг, 151 мг, 152 мг, 153 мг, 154 мг, 155 мг, 156 мг, 157 мг, 158 мг, 159 мг, 160 мг, 161 мг, 162 мг, 163 мг, 164 мг, 165 мг, 166 мг, 167 мг, 168 мг, 169 мг, 170 мг, 171 мг, 172 мг, 173 мг, 174 мг, 175 мг, 176 мг, 177 мг, 178 мг, 179 мг, 180 мг, 181 мг, 182 мг, 183 мг, 184 мг, 185 мг, 186 мг, 187 мг,

188 мг, 189 мг, 190 мг, 191 мг, 192 мг, 193 мг, 194 мг, 195 мг, 196 мг, 197 мг, 198 мг, 199 мг, 200 мг, 201 мг, 202 мг, 203 мг, 204 мг, 205 мг, 206 мг, 207 мг, 208 мг, 209 мг, 210 мг, 211 мг, 212 мг, 213 мг, 214 мг, 215 мг, 216 мг, 217 мг, 218 мг, 219 мг, 220 мг, 221 мг, 222 мг, 223 мг, 224 мг, 225 мг, 226 мг, 227 мг, 228 мг, 229 мг, 230 мг, 231 мг, 232 мг, 233 мг, 234 мг, 235 мг, 236 мг, 237 мг, 238 мг, 239 мг, 240 мг, 241 мг, 242 мг, 243 мг,

5 244 мг, 245 мг, 246 мг, 247 мг, 248 мг, 249 мг или 250 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединение вводят пациенту в количестве (например, однократная доза) около 200 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

10 В некоторых вариантах реализации данного изобретения антагонист GnRH, введенный в течение первого периода лечения, представляет собой соединение, представленное любой из формул (VII) – (XIV), ниже, такие как элаголикс, релуголикс или опиголикс (ASP1707). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, введенный в течение первого периода лечения, представляет собой BAY-784 или SK-2706.

15 Например, в некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, введенный в течение первого периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (VII)



где  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$  и  $R_{1c}$  являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил, гидрокси или алкокси, или  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  взяты вместе с образованием  $—OCH_2O—$  или  $—OCH_2CH_2—$ ;

20  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой водород, галоген, трифторметил, циано или  $—SO_2CH_3$ ;

$R_3$  представляет собой водород или метил;

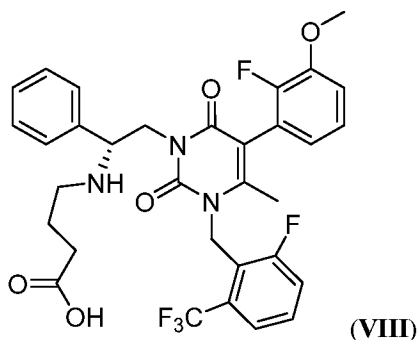
$R_4$  представляет собой фенил или  $C_{3-7}$ алкил;

$R_5$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

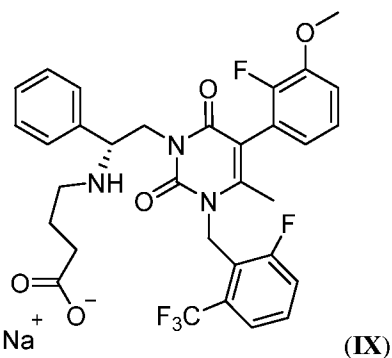
25  $R_6$  представляет собой  $—COOH$  или изомер кислоты; и

X представляет собой  $C_{1-6}$ алкандиил, необязательно замещенный от 1 до 3  $C_{1-6}$ алкильными группами; или их фармацевтически приемлемую соль;

В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, введенный в течение первого периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (VIII)



или их фармацевтически приемлемую соль; В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, введенный в течение первого периода лечения, представляет собой натриевую соль соединения, представленного формулой (VIII), которое представлено формулой (IX) ниже.



5

В некоторых вариантах реализации соединение любой из формул (VII) – (IX) вводят пациенту в количестве от около 50 мг до около 650 мг на дозу в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как натриевая соль),

10 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг,

15 139 мг, 140 мг, 141 мг, 142 мг, 143 мг, 144 мг, 145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг, 149 мг, 150 мг, 151 мг, 152 мг, 153 мг, 154 мг, 155 мг, 156 мг, 157 мг, 158 мг, 159 мг, 160 мг, 161 мг, 162 мг, 163 мг, 164 мг, 165 мг, 166 мг, 167 мг, 168 мг, 169 мг, 170 мг, 171 мг, 172 мг, 173 мг, 174 мг, 175 мг, 176 мг, 177 мг, 178 мг, 179 мг, 180 мг, 181 мг, 182 мг, 183 мг, 184 мг, 185 мг, 186 мг, 187 мг, 188 мг, 189 мг, 190 мг, 191 мг, 192 мг, 193 мг, 194 мг, 195 мг, 196 мг, 197 мг, 198 мг, 199 мг, 200 мг, 201 мг, 202 мг, 203 мг, 204 мг, 205 мг, 206 мг, 207 мг, 208 мг,

20 209 мг, 210 мг, 211 мг, 212 мг, 213 мг, 214 мг, 215 мг, 216 мг, 217 мг, 218 мг, 219 мг, 220 мг, 221 мг, 222 мг, 223 мг, 224 мг, 225 мг, 226 мг, 227 мг, 228 мг, 229 мг, 230 мг, 231 мг, 232 мг, 233 мг, 234 мг, 235 мг, 236 мг, 237 мг, 238 мг, 239 мг, 240 мг, 241 мг, 242 мг, 243 мг, 244 мг, 245 мг, 246 мг, 247 мг, 248 мг, 249 мг, 250 мг, 251 мг, 252 мг, 253 мг, 254 мг, 255 мг, 256 мг, 257 мг, 258 мг, 259 мг, 260 мг, 261 мг, 262 мг, 263 мг, 264 мг, 265 мг, 266 мг, 267 мг, 268 мг, 269 мг, 270 мг, 271 мг, 272 мг, 273 мг, 274 мг, 275 мг, 276 мг, 277 мг, 278 мг,

25 279 мг, 280 мг, 281 мг, 282 мг, 283 мг, 284 мг, 285 мг, 286 мг, 287 мг, 288 мг, 289 мг, 290 мг, 291 мг, 292 мг, 293 мг, 294 мг, 295 мг, 296 мг, 297 мг, 298 мг, 299 мг, 300 мг, 301 мг, 302 мг, 303 мг, 304 мг, 305 мг, 306 мг, 307 мг, 308 мг, 309 мг, 310 мг, 311 мг, 312 мг, 313 мг, 314 мг, 315 мг, 316 мг, 317 мг, 318 мг, 319 мг, 320 мг, 321 мг, 322 мг, 323 мг, 324 мг, 325 мг, 326 мг, 327 мг, 328 мг, 329 мг, 330 мг, 331 мг, 332 мг, 333 мг, 334 мг,



335 мг, 336 мг, 337 мг, 338 мг, 339 мг, 340 мг, 341 мг, 342 мг, 343 мг, 344 мг, 345 мг, 346 мг, 347 мг, 348 мг, 349 мг, 350 мг, 351 мг, 352 мг, 353 мг, 354 мг, 355 мг, 356 мг, 357 мг, 358 мг, 359 мг, 360 мг, 361 мг, 362 мг, 363 мг, 364 мг, 365 мг, 366 мг, 367 мг, 368 мг, 369 мг, 370 мг, 371 мг, 372 мг, 373 мг, 374 мг, 375 мг, 376 мг, 377 мг, 378 мг, 379 мг, 380 мг, 381 мг, 382 мг, 383 мг, 384 мг, 385 мг, 386 мг, 387 мг, 388 мг, 389 мг, 390 мг, 391 мг, 392 мг, 393 мг, 394 мг, 395 мг, 396 мг, 397 мг, 398 мг, 399 мг, 400 мг, 401 мг, 402 мг, 403 мг, 404 мг, 405 мг, 406 мг, 407 мг, 408 мг, 409 мг, 410 мг, 411 мг, 412 мг, 413 мг, 414 мг, 415 мг, 416 мг, 417 мг, 418 мг, 419 мг, 420 мг, 421 мг, 422 мг, 423 мг, 424 мг, 425 мг, 426 мг, 427 мг, 428 мг, 429 мг, 430 мг, 431 мг, 432 мг, 433 мг, 434 мг, 435 мг, 436 мг, 437 мг, 438 мг, 439 мг, 440 мг, 441 мг, 442 мг, 443 мг, 444 мг, 445 мг, 446 мг, 447 мг, 448 мг, 449 мг, 450 мг, 451 мг, 452 мг, 453 мг, 454 мг, 455 мг, 456 мг, 457 мг, 458 мг, 459 мг, 460 мг, 461 мг, 462 мг, 463 мг, 464 мг, 465 мг, 466 мг, 467 мг, 468 мг, 469 мг, 470 мг, 471 мг, 472 мг, 473 мг, 474 мг, 475 мг, 476 мг, 477 мг, 478 мг, 479 мг, 480 мг, 481 мг, 482 мг, 483 мг, 484 мг, 485 мг, 486 мг, 487 мг, 488 мг, 489 мг, 490 мг, 491 мг, 492 мг, 493 мг, 494 мг, 495 мг, 496 мг, 497 мг, 498 мг, 499 мг, 500 мг, 501 мг, 502 мг, 503 мг, 504 мг, 505 мг, 506 мг, 507 мг, 508 мг, 509 мг, 510 мг, 511 мг, 512 мг, 513 мг, 514 мг, 515 мг, 516 мг, 517 мг, 518 мг, 519 мг, 520 мг, 521 мг, 522 мг, 523 мг, 524 мг, 525 мг, 526 мг, 527 мг, 528 мг, 529 мг, 530 мг, 531 мг, 532 мг, 533 мг, 534 мг, 535 мг, 536 мг, 537 мг, 538 мг, 539 мг, 540 мг, 541 мг, 542 мг, 543 мг, 544 мг, 545 мг, 546 мг, 547 мг, 548 мг, 549 мг, 550 мг, 551 мг, 552 мг, 553 мг, 554 мг, 555 мг, 556 мг, 557 мг, 558 мг, 559 мг, 560 мг, 561 мг, 562 мг, 563 мг, 564 мг, 565 мг, 566 мг, 567 мг, 568 мг, 569 мг, 570 мг, 571 мг, 572 мг, 573 мг, 574 мг, 575 мг, 576 мг, 577 мг, 578 мг, 579 мг, 580 мг, 581 мг, 582 мг, 583 мг, 584 мг, 585 мг, 586 мг, 587 мг, 588 мг, 589 мг, 590 мг, 591 мг, 592 мг, 593 мг, 594 мг, 595 мг, 596 мг, 597 мг, 598 мг, 599 мг, 600 мг, 601 мг, 602 мг, 603 мг, 604 мг, 605 мг, 606 мг, 607 мг, 608 мг, 609 мг, 610 мг, 611 мг, 612 мг, 613 мг, 614 мг, 615 мг, 616 мг, 617 мг, 618 мг, 619 мг, 620 мг, 621 мг, 622 мг, 623 мг, 624 мг, 625 мг, 626 мг, 627 мг, 628 мг, 629 мг, 630 мг, 631 мг, 632 мг, 633 мг, 634 мг, 635 мг, 636 мг, 637 мг, 638 мг, 639 мг, 640 мг, 641 мг, 642 мг, 643 мг, 644 мг, 645 мг, 646 мг, 647 мг, 648 мг, 649 мг или 650 мг на дозу в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как натриевая соль). В некоторых вариантах реализации соединение любой из формул (VII) – (IX) вводят пациенту в количестве около 150 мг на дозу во первого время периода лечения, 300 мг на дозу в течение первого периода лечения, 400 мг на дозу в течение первого периода лечения, или 600 мг на дозу в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как натриевая соль).

В некоторых вариантах реализации соединение любой из формул (VII) – (IX) вводят пациенту в одной или более дозах (т. е. один или более раз) в день, неделю или месяц в течение первого периода лечения, например, от 1 до 10 раз в день в течение первого периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или 10 раз в день, например 1 раз или 2 раза в день), 1 до 100 раз в неделю в течение первого периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 25 раз, 30 раз, 35 раз, 40 раз, 45 раз, 50 раз, 55 раз, 60 раз, 65 раз, 70 раз, 75 раз, 80 раз, 85 раз, 90 раз, 95 раз или 100 раз в неделю, например 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз в неделю), или от 1 до 500 раз в месяц в течение первого периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 21 раз, 22 раз, 23 раз, 24 раз, 25 раз, 26 раз, 27 раз, 28 раз, 29 раз, 30 раз, 31 раз, 32 раз, 33 раз, 34 раз, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раз, 43 раз, 44 раз, 45 раз, 46 раз, 47 раз, 48 раз, 49 раз, 50 раз, 51 раз, 52 раз, 53 раз, 54 раз, 55 раз, 56 раз, 57 раз, 58 раз, 59 раз, 60 раз, 61 раз, 62 раз, 63 раз, 64 раз, 65 раз, 66 раз, 67 раз, 68 раз, 69 раз, 70 раз, 71 раз, 72 раз,

73 раз, 74 раз, 75 раз, 76 раз, 77 раз, 78 раз, 79 раз, 80 раз, 81 раз, 82 раз, 83 раз, 84 раз, 85 раз, 86 раз, 87 раз, 88 раз, 89 раз, 90 раз, 91 раз, 92 раз, 93 раз, 94 раз, 95 раз, 96 раз, 97 раз, 98 раз, 99 раз, 100 раз, 200 раз, 300 раз, 400 раз или 500 раз в месяц, например 30 раз, 31 раз, 32 раз, 33 раз, 34 раз, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раз, 43 раз, 44 раз, 45 раз, 46 раз, 47 раз, 48 раз, 49 раз, 50 раз, 51 раз, 52 раз, 53 раз, 54 раз, 55 раз, 56 раз, 57 раз, 58 раз, 59 раз или 60 раз в месяц) и более.

Например, в течение первого периода лечения соединение любой из формул (VII) – (IX) можно вводить пациенту в одной или более дозах каждые 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 14 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 22 часа, 24 часа, 28 часов, 30 часов, 32 часа, 34 часа, 36 часов, 38 часов, 40 часов, 42 часа, 44 часа, 46 часов, 48 часов, 50 часов, 52 часа, 54 часа, 56 часов, 58 часов, 60 часов, 62 часа, 64 часа, 66 часов, 68 часов, 70 часов или 72 часа, 74 часа, 76 часов, 78 часов, 80 часов, 82 часов, 84 часов, 86 часов, 88 часов, 90 часов, 92 часа, 94 часа, 96 часов, 98 часов, 100 часов, 102 часа, 104 часа, 105 часов, 106 часов, 108 часов, 110 часов, 112 часов, 114 часов, 116 часов, 118 часов, 120 часов, 122 часа, 124 часа, 126 часов, 128 часов, 130 часов, 132 часа, 134 часа, 136 часов, 138 часов, 140 часов, 142 часа, 144 часа, 146 часов, 148 часов, 150 часов, 152 часа, 154 часа, 156 часов, 158 часов, 160 часов, 162 часа, 164 часа, 166 часов, 168 часов и более. В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (VII) – (IX) вводят пациенту в виде одной или более доз в день во время первого периода лечения, например, от 1 до 10 доз за 12 часов (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 12 часов), от 1 до 10 доз за 24 часа (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 24 часа) или от 1 до 10 доз за 48 часов (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 48 часов), среди прочего.

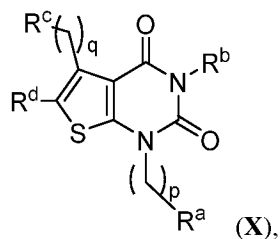
Соединение по любой из формул (VII) – (IX) можно вводить пациенту в виде одной или более стандартных лекарственных форм, которые в совокупности составляют однократную дозу (например, в течение первого периода лечения). Например, пациенту может быть введена однократная доза соединения определенного количества, например, однократная доза 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг или более (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как натриевая соль), путем введения пациенту одной или более стандартных дозированных форм соединения. В качестве неограничивающего примера, однократная доза 300 мг соединения может быть введена субъекту в виде двух отдельных дозированных форм соединения по 150 мг. Две стандартные лекарственные формы по 150 мг в совокупности составляют одну дозу соединения по 300 мг, если их вводят пациенту практически в одно и то же время.

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (VII) – (IX) вводят пациенту в виде одной или более суточных доз (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более), в сумме от около 50 мг до около 650 мг в день в течение первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как натриевая соль), например, в количестве около 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг, 141 мг, 142 мг, 143 мг, 144 мг, 145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг, 149 мг, 150 мг, 151 мг, 152 мг, 153 мг, 154 мг, 155 мг, 156 мг, 157 мг, 158 мг, 159 мг, 160 мг, 161 мг, 162 мг, 163 мг, 164 мг, 165 мг, 166 мг,

167 мг, 168 мг, 169 мг, 170 мг, 171 мг, 172 мг, 173 мг, 174 мг, 175 мг, 176 мг, 177 мг, 178 мг, 179 мг, 180 мг,  
181 мг, 182 мг, 183 мг, 184 мг, 185 мг, 186 мг, 187 мг, 188 мг, 189 мг, 190 мг, 191 мг, 192 мг, 193 мг, 194 мг,  
195 мг, 196 мг, 197 мг, 198 мг, 199 мг, 200 мг, 201 мг, 202 мг, 203 мг, 204 мг, 205 мг, 206 мг, 207 мг, 208 мг,  
209 мг, 210 мг, 211 мг, 212 мг, 213 мг, 214 мг, 215 мг, 216 мг, 217 мг, 218 мг, 219 мг, 220 мг, 221 мг, 222 мг,  
5 223 мг, 224 мг, 225 мг, 226 мг, 227 мг, 228 мг, 229 мг, 230 мг, 231 мг, 232 мг, 233 мг, 234 мг, 235 мг, 236 мг,  
237 мг, 238 мг, 239 мг, 240 мг, 241 мг, 242 мг, 243 мг, 244 мг, 245 мг, 246 мг, 247 мг, 248 мг, 249 мг, 250 мг,  
251 мг, 252 мг, 253 мг, 254 мг, 255 мг, 256 мг, 257 мг, 258 мг, 259 мг, 260 мг, 261 мг, 262 мг, 263 мг, 264 мг,  
265 мг, 266 мг, 267 мг, 268 мг, 269 мг, 270 мг, 271 мг, 272 мг, 273 мг, 274 мг, 275 мг, 276 мг, 277 мг, 278 мг,  
279 мг, 280 мг, 281 мг, 282 мг, 283 мг, 284 мг, 285 мг, 286 мг, 287 мг, 288 мг, 289 мг, 290 мг, 291 мг, 292 мг,  
10 293 мг, 294 мг, 295 мг, 296 мг, 297 мг, 298 мг, 299 мг, 300 мг, 301 мг, 302 мг, 303 мг, 304 мг, 305 мг, 306 мг,  
307 мг, 308 мг, 309 мг, 310 мг, 311 мг, 312 мг, 313 мг, 314 мг, 315 мг, 316 мг, 317 мг, 318 мг, 319 мг, 320 мг,  
321 мг, 322 мг, 323 мг, 324 мг, 325 мг, 326 мг, 327 мг, 328 мг, 329 мг, 330 мг, 331 мг, 332 мг, 333 мг, 334 мг,  
335 мг, 336 мг, 337 мг, 338 мг, 339 мг, 340 мг, 341 мг, 342 мг, 343 мг, 344 мг, 345 мг, 346 мг, 347 мг, 348 мг,  
349 мг, 350 мг, 351 мг, 352 мг, 353 мг, 354 мг, 355 мг, 356 мг, 357 мг, 358 мг, 359 мг, 360 мг, 361 мг, 362 мг,  
15 363 мг, 364 мг, 365 мг, 366 мг, 367 мг, 368 мг, 369 мг, 370 мг, 371 мг, 372 мг, 373 мг, 374 мг, 375 мг, 376 мг,  
377 мг, 378 мг, 379 мг, 380 мг, 381 мг, 382 мг, 383 мг, 384 мг, 385 мг, 386 мг, 387 мг, 388 мг, 389 мг, 390 мг,  
391 мг, 392 мг, 393 мг, 394 мг, 395 мг, 396 мг, 397 мг, 398 мг, 399 мг, 400 мг, 401 мг, 402 мг, 403 мг, 404 мг,  
405 мг, 406 мг, 407 мг, 408 мг, 409 мг, 410 мг, 411 мг, 412 мг, 413 мг, 414 мг, 415 мг, 416 мг, 417 мг, 418 мг,  
419 мг, 420 мг, 421 мг, 422 мг, 423 мг, 424 мг, 425 мг, 426 мг, 427 мг, 428 мг, 429 мг, 430 мг, 431 мг, 432 мг,  
20 433 мг, 434 мг, 435 мг, 436 мг, 437 мг, 438 мг, 439 мг, 440 мг, 441 мг, 442 мг, 443 мг, 444 мг, 445 мг, 446 мг,  
447 мг, 448 мг, 449 мг, 450 мг, 451 мг, 452 мг, 453 мг, 454 мг, 455 мг, 456 мг, 457 мг, 458 мг, 459 мг, 460 мг,  
461 мг, 462 мг, 463 мг, 464 мг, 465 мг, 466 мг, 467 мг, 468 мг, 469 мг, 470 мг, 471 мг, 472 мг, 473 мг, 474 мг,  
475 мг, 476 мг, 477 мг, 478 мг, 479 мг, 480 мг, 481 мг, 482 мг, 483 мг, 484 мг, 485 мг, 486 мг, 487 мг, 488 мг,  
489 мг, 490 мг, 491 мг, 492 мг, 493 мг, 494 мг, 495 мг, 496 мг, 497 мг, 498 мг, 499 мг, 500 мг, 501 мг, 502 мг,  
25 503 мг, 504 мг, 505 мг, 506 мг, 507 мг, 508 мг, 509 мг, 510 мг, 511 мг, 512 мг, 513 мг, 514 мг, 515 мг, 516 мг,  
517 мг, 518 мг, 519 мг, 520 мг, 521 мг, 522 мг, 523 мг, 524 мг, 525 мг, 526 мг, 527 мг, 528 мг, 529 мг, 530 мг,  
531 мг, 532 мг, 533 мг, 534 мг, 535 мг, 536 мг, 537 мг, 538 мг, 539 мг, 540 мг, 541 мг, 542 мг, 543 мг, 544 мг,  
545 мг, 546 мг, 547 мг, 548 мг, 549 мг, 550 мг, 551 мг, 552 мг, 553 мг, 554 мг, 555 мг, 556 мг, 557 мг, 558 мг,  
559 мг, 560 мг, 561 мг, 562 мг, 563 мг, 564 мг, 565 мг, 566 мг, 567 мг, 568 мг, 569 мг, 570 мг, 571 мг, 572 мг,  
30 573 мг, 574 мг, 575 мг, 576 мг, 577 мг, 578 мг, 579 мг, 580 мг, 581 мг, 582 мг, 583 мг, 584 мг, 585 мг, 586 мг,  
587 мг, 588 мг, 589 мг, 590 мг, 591 мг, 592 мг, 593 мг, 594 мг, 595 мг, 596 мг, 597 мг, 598 мг, 599 мг, 600 мг,  
601 мг, 602 мг, 603 мг, 604 мг, 605 мг, 606 мг, 607 мг, 608 мг, 609 мг, 610 мг, 611 мг, 612 мг, 613 мг, 614 мг,  
615 мг, 616 мг, 617 мг, 618 мг, 619 мг, 620 мг, 621 мг, 622 мг, 623 мг, 624 мг, 625 мг, 626 мг, 627 мг, 628 мг,  
629 мг, 630 мг, 631 мг, 632 мг, 633 мг, 634 мг, 635 мг, 636 мг, 637 мг, 638 мг, 639 мг, 640 мг, 641 мг, 642 мг,  
35 643 мг, 644 мг, 645 мг, 646 мг, 647 мг, 648 мг, 649 мг или 650 мг в день в течение первого периода лечения  
(например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли,  
такой как натриевая соль). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в одной или более  
суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме в  
количестве около 150 мг в день в течение первого периода лечения, 300 мг в день во время первого периода  
40 лечения, 400 мг в день во время первого периода лечения (например, 200 мг вводили дважды в день), или 600  
мг в день в течение первого периода лечения (например, 300 мг вводили дважды в день) (например, в

указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как натриевая соль).

В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, введенный в течение первого периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (X)



где R<sup>a</sup> представляет собой атом водорода, необязательно замещенную арильную группу (такую как арильная группа, которая может иметь от 1 до 5 заместителей, выбранных из галогена, нитро, циано, amino, карбоксильной группы, которая может быть этерифицированной или амидированной, может представлять собой алкилендиокси, алкил, алкокси, алкилтио, алкилсульфинил и алкилсульфонил), необязательно замещенную циклоалкильную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

R<sup>b</sup> представляет собой необязательно замещенную азотсодержащую гетероциклическую группу;

R<sup>c</sup> представляет собой необязательно замещенную аминогруппу;

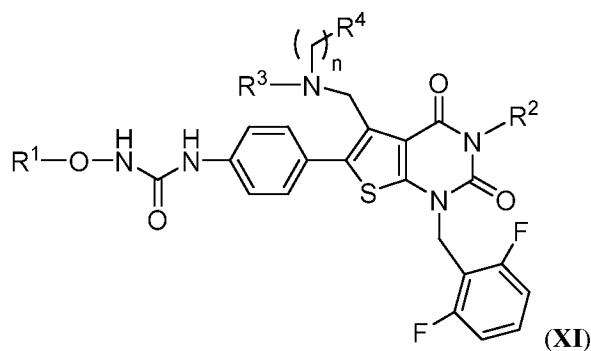
R<sup>d</sup> представляет собой необязательно замещенную арильную группу;

p равно целому числу от 0 до 3; и

q равно целому числу от 0 до 3;

или их фармацевтически приемлемую соль;

В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, введенный в течение первого периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (XI)



где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой (1) C<sub>1-6</sub>алкил, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') гидроксигруппы, (2') C<sub>1-4</sub>алкокси, (3') C<sub>1-4</sub>алкокси-карбонила, (4') ди-C<sub>1-4</sub>алкилкарбамоила, (5') 5-7-членной азотсодержащей гетероциклической группы, (6') C<sub>1-4</sub>алкил-карбонила и (7') галогена, (2) C<sub>3-8</sub>циклоалкил, который может иметь (1') гидроксильную группу или (2') моно-C<sub>1-4</sub>алкил-карбониламино, (3) 5-7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') галогена, (2') гидроксигруппы, (3') C<sub>1-4</sub>алкила и (4') C<sub>1-4</sub>алкокси, (4) фенил, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') галогена, (2') C<sub>1-4</sub>алкокси-C<sub>1-4</sub>алкила, (3') моно-C<sub>1-4</sub>алкил-карбамоил-C<sub>1-4</sub>алкила, (4') C<sub>1-4</sub>алкокси и (5') моно-C<sub>1-4</sub>алкилкарбамоил-C<sub>1-4</sub>алкокси или (5) C<sub>1-4</sub>алкокси;

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

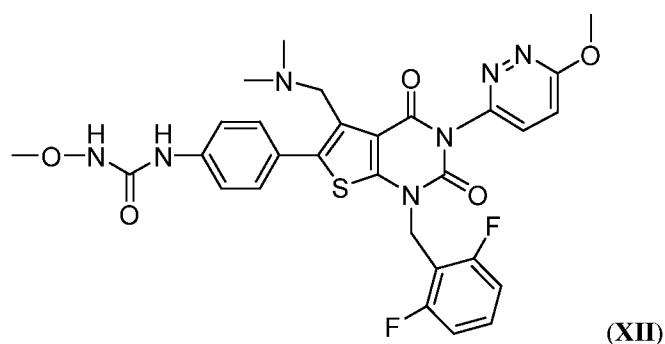
R<sup>4</sup> представляет собой (1) водород, (2) C<sub>1-4</sub>алкокси, (3) C<sub>6-10</sub>арил, (4) N—C<sub>1-4</sub>алкил-N—C<sub>1-</sub>

алкилсульфониламино, (5) гидроксил или (6) 5-7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') оксо, (2') C<sub>1-4</sub>алкила, (3') гидроксигидрокси-C<sub>1-4</sub>алкила, (4') C<sub>1-4</sub>алкокси-карбонила, (5') моно-C<sub>1-4</sub>алкил-карбамоила и (6') C<sub>1-4</sub>алкилсульфонила; и

n равно целому числу от 1 до 4;

5           необязательно при условии, что, когда R<sup>2</sup> представляет собой фенил, который может иметь заместитель, R<sup>4</sup> представляет собой 5-7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1) оксо, (2) гидроксигидрокси-C<sub>1-4</sub>алкила, (3) C<sub>1-4</sub>алкокси-карбонила, (4) моно-C<sub>1-4</sub>алкил-карбамоила и (5) C<sub>1-4</sub>алкилсульфонила;

10           или их фармацевтически приемлемую соль; В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, введенный в течение первого периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (XII) ниже.



15           В некоторых вариантах реализации соединение любой из формул (X) – (XII) вводят пациенту в количестве от около 10 мг до около 60 мг на дозу во время первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль), например, в количестве около 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг или 60 мг на дозу во время первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль).  
20           В некоторых вариантах реализации соединение любой из формул (X) – (XII) вводят пациенту в количестве около 40 мг на дозу во время первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль).

25           В некоторых вариантах реализации соединение любой из формул (X) – (XII) ранее вводили пациенту в одной или более дозах (т. е. один или более раз) в день, неделю или месяц в течение предшествующего периода лечения, например, от 1 до 10 раз в день в течение предшествующего периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или 10 раз в день, например 1 раз или 2 раза в день), 1 до 100 раз в неделю в течение предшествующего периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 25 раз, 30 раз, 35 раз, 40 раз, 45 раз, 50 раз, 55 раз, 60 раз, 65 раз, 70 раз, 75 раз, 80 раз, 85 раз, 90 раз, 95 раз или 100 раз в неделю, например 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз в неделю), или от 1 до 500 раз в месяц в течение предшествующего периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 21 раз, 22 раз, 23 раз, 24 раз, 25 раз, 26 раз, 27 раз, 28 раз, 29 раз, 30 раз, 31 раз, 32 раз, 33 раз, 34 раз, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раз, 43 раз, 44 раз, 45 раз, 46 раз, 47 раз, 48 раз, 49 раз, 50 раз,  
35

51 раз, 52 раза, 53 раза, 54 раза, 55 раз, 56 раз, 57 раз, 58 раз, 59 раз, 60 раз, 61 раз, 62 раза, 63 раза, 64 раза, 65 раз, 66 раз, 67 раз, 68 раз, 69 раз, 70 раз, 71 раз, 72 раза, 73 раза, 74 раза, 75 раз, 76 раз, 77 раз, 78 раз, 79 раз, 80 раз, 81 раз, 82 раз, 83 раз, 84 раз, 85 раз, 86 раз, 87 раз, 88 раз, 89 раз, 90 раз, 91 раз, 92 раза, 93 раза, 94 раза, 95 раз, 96 раз, 97 раз, 98 раз, 99 раз, 100 раз, 200 раз, 300 раз, 400 раз или 500 раз в месяц, например 30 раз, 31 раз, 32 раза, 33 раза, 34 раза, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раза, 43 раза, 44 раза, 45 раз, 46 раз, 47 раз, 48 раз, 49 раз, 50 раз, 51 раз, 52 раза, 53 раза, 54 раза, 55 раз, 56 раз, 57 раз, 58 раз, 59 раз или 60 раз в месяц) и более.

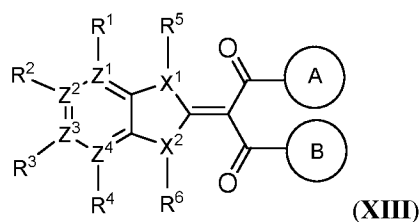
Например, в течение первого периода лечения соединение любой из формул (X) – (XII) можно вводить пациенту в одной или более дозах каждые 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 14 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 22 часа, 24 часа, 28 часов, 30 часов, 32 часа, 34 часа, 36 часов, 38 часов, 40 часов, 42 часа, 44 часа, 46 часов, 48 часов, 50 часов, 52 часа, 54 часа, 56 часов, 58 часов, 60 часов, 62 часа, 64 часа, 66 часов, 68 часов, 70 часов или 72 часа, 74 часа, 76 часов, 78 часов, 80 часов, 82 часов, 84 часов, 86 часов, 88 часов, 90 часов, 92 часа, 94 часа, 96 часов, 98 часов, 100 часов, 102 часа, 104 часа, 105 часов, 106 часов, 108 часов, 110 часов, 112 часов, 114 часов, 116 часов, 118 часов, 120 часов, 122 часа, 124 часа, 126 часов, 128 часов, 130 часов, 132 часа, 134 часа, 136 часов, 138 часов, 140 часов, 142 часа, 144 часа, 146 часов, 148 часов, 150 часов, 152 часа, 154 часа, 156 часов, 158 часов, 160 часов, 162 часа, 164 часа, 166 часов, 168 часов и более. В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (X) – (XII) может быть введено пациенту в виде одной или более доз в день во время первого периода лечения, например, от 1 до 10 доз за 12 часов (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 12 часов), от 1 до 10 доз за 24 часа (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 24 часа) или от 1 до 10 доз за 48 часов (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 48 часов), среди прочего.

Соединение по любой из формул (I) – (XII) можно вводить пациенту в виде одной или более стандартных лекарственных форм, которые в совокупности составляют однократную дозу (например, в течение первого периода лечения). Например, пациенту может быть введена однократная доза соединения определенного количества, например, однократная доза 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг или более (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль), путем введения пациенту одной или более стандартных дозированных форм соединения. В качестве неограничивающего примера, однократная доза 40 мг соединения может быть введена субъекту в виде двух отдельных дозированных форм соединения по 20 мг. Две стандартные лекарственные формы по 20 мг в совокупности составляют одну дозу соединения по 40 мг, если их вводят пациенту практически в одно и то же время.

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (X) – (XII) вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме от около 10 мг до около 60 мг в день во время первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль), например, в количестве около 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг или 60 мг в день во время первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например,

от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме от около 20 мг до около 50 мг в день во время первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль), например, в количестве около 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг или 50 мг в день во время первого периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль). В некоторых вариантах реализации соединение вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме в количестве около 40 мг в день во время первого периода лечения (например, однократная суточная доза 40 мг) (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль).

В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, введенный в течение первого периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (XIII)



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из водорода, нитро, циано, галогена, необязательно замещенной углеводородной группы, необязательно замещенной гетероциклической группы, гидроксид, алкокси, карбоксо, необязательно замещенного ацил-О-, необязательно замещенного ацила, заместителя  $-S(O)_{n_{101}}$ - (где  $n_{101}$  равно целому числу от 0 до 2),  $H-S(O)_{n_{101}}$ , необязательно замещенного карбамоила, необязательно замещенного сульфоамила, необязательно замещенного амина, и две соседние группы, выбранные из группы  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , могут объединяться с образованием арильной или карбоциклической (например, циклоалкенильной) группы;

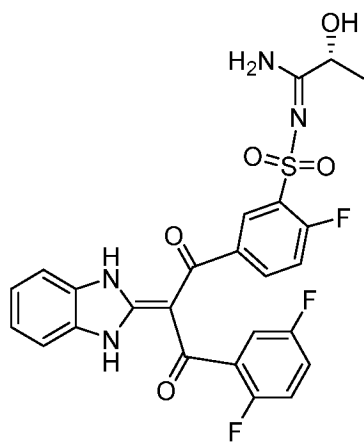
$R^5$  и  $R^6$  являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного углеводорода и необязательно замещенного амина,

$X^1$  и  $X^2$  являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из N, S и O;

A и B являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероциклила, и

$Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  каждый из которых независимо выбран из C и N; необязательно при условии, что 1) когда  $X^1$  и  $X^2$  каждый представляет собой S или O, один или оба соответствующих  $R^5$  и  $R^6$  отсутствуют; и/или 2) когда от одного до четырех из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и/или  $Z^4$  представляют собой N, соответствующие  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и/или  $R^4$  отсутствуют;

или их фармацевтически приемлемую соль; В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH представляет собой соединение, представленное формулой (XIV), ниже.



(XIV)

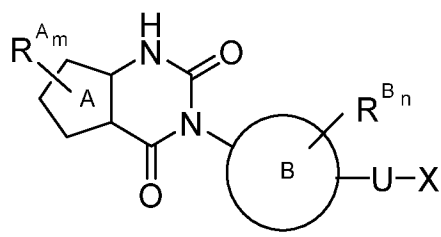
В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (XIII) и (XIV) или SKI2670 или BAY-784, ранее вводили пациенту в одной или более дозах (т. е. один или более раз) в день, неделю или месяц в течение первого периода лечения, например, от 1 до 10 раз в день в течение первого периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или 10 раз в день, например 1 раз или 2 раза в день), 1 до 100 раз в неделю в течение первого периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 25 раз, 30 раз, 35 раз, 40 раз, 45 раз, 50 раз, 55 раз, 60 раз, 65 раз, 70 раз, 75 раз, 80 раз, 85 раз, 90 раз, 95 раз или 100 раз в неделю, например 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз в неделю), или от 1 до 500 раз в месяц в течение первого периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 21 раз, 22 раз, 23 раз, 24 раз, 25 раз, 26 раз, 27 раз, 28 раз, 29 раз, 30 раз, 31 раз, 32 раз, 33 раз, 34 раз, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раз, 43 раз, 44 раз, 45 раз, 46 раз, 47 раз, 48 раз, 49 раз, 50 раз, 51 раз, 52 раз, 53 раз, 54 раз, 55 раз, 56 раз, 57 раз, 58 раз, 59 раз, 60 раз, 61 раз, 62 раз, 63 раз, 64 раз, 65 раз, 66 раз, 67 раз, 68 раз, 69 раз, 70 раз, 71 раз, 72 раз, 73 раз, 74 раз, 75 раз, 76 раз, 77 раз, 78 раз, 79 раз, 80 раз, 81 раз, 82 раз, 83 раз, 84 раз, 85 раз, 86 раз, 87 раз, 88 раз, 89 раз, 90 раз, 91 раз, 92 раз, 93 раз, 94 раз, 95 раз, 96 раз, 97 раз, 98 раз, 99 раз, 100 раз, 200 раз, 300 раз, 400 раз или 500 раз в месяц, например 30 раз, 31 раз, 32 раз, 33 раз, 34 раз, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раз, 43 раз, 44 раз, 45 раз, 46 раз, 47 раз, 48 раз, 49 раз, 50 раз, 51 раз, 52 раз, 53 раз, 54 раз, 55 раз, 56 раз, 57 раз, 58 раз, 59 раз или 60 раз в месяц) и более.

Например, в течение первого периода лечения соединения любой из формул (XIII) и (XIV) или SKI2670 или BAY-784 можно вводить пациенту в одной или более дозах каждые 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 14 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 22 часа, 24 часа, 28 часов, 30 часов, 32 часа, 34 часа, 36 часов, 38 часов, 40 часов, 42 часа, 44 часа, 46 часов, 48 часов, 50 часов, 52 часа, 54 часа, 56 часов, 58 часов, 60 часов, 62 часа, 64 часа, 66 часов, 68 часов, 70 часов или 72 часа, 74 часа, 76 часов, 78 часов, 80 часов, 82 часов, 84 часов, 86 часов, 88 часов, 90 часов, 92 часа, 94 часа, 96 часов, 98 часов, 100 часов, 102 часа, 104 часа, 105 часов, 106 часов, 108 часов, 110 часов, 112 часов, 114 часов, 116 часов, 118 часов, 120 часов, 122 часа, 124 часа, 126 часов, 128 часов, 130 часов, 132 часа, 134 часа, 136 часов, 138 часов, 140 часов, 142 часа, 144 часа, 146 часов, 148 часов, 150 часов, 152 часа, 154 часа, 156 часов, 158 часов, 160 часов, 162 часа, 164 часа, 166 часов, 168 часов и более. В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (XIII) и (XIV) или SKI2670 или BAY-784, вводят пациенту в виде одной или более доз в день до первого периода лечения, например, от 1 до 10 доз за 12 часов (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 12 часов), от 1 до 10 доз за 24 часа (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз,



9 доз, 10 доз за 24 часа) или от 1 до 10 доз за 48 часов (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 48 часов), среди прочего.

В некоторых вариантах реализации по данному раскрытию антагонист GnRH, введенный в течение второго периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (I)



где кольцо А представляет собой тиюфеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

15  $m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо В представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

15  $n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

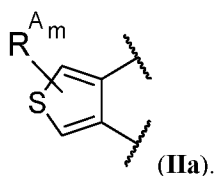
25 X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

30 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

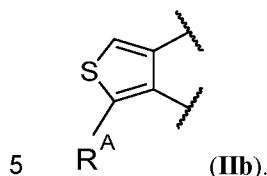
или их фармацевтически приемлемую соль;

35 В некоторых вариантах реализации формулы (I) кольцо А представляет собой тиюфеновое кольцо, представленное формулой (IIa)



В некоторых вариантах реализации формулы (I) или (IIa)  $m$  равно 1.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) или (IIa) кольцо А представляет собой необязательно замещенное тиофеновое кольцо, представленное формулой (IIb)

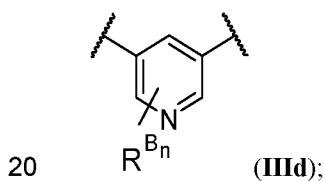
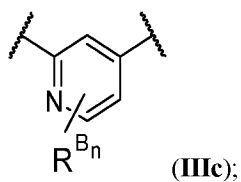
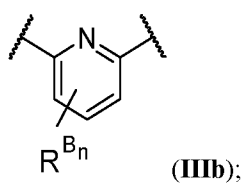
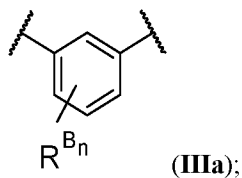


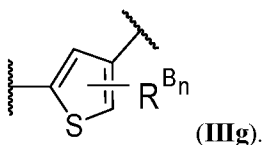
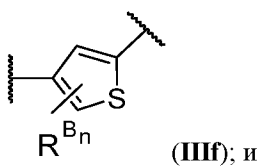
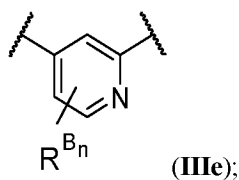
В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb) каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $COOW^1$  или  $CONW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы.

10 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb) каждый  $R^A$  представляет собой  $COOH$  или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb) кольцо В представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиофеновое кольцо.

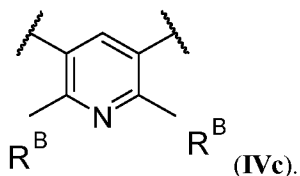
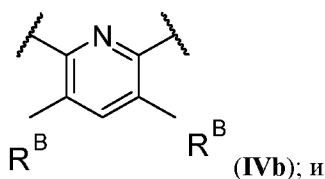
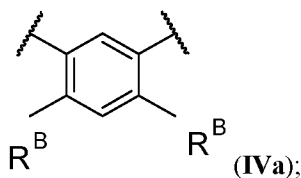
15 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb) кольцо В представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:





В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), или любой из (IIIa) – (IIIg) n равно 2.

- 5 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), или любой из (IIIa) – (IIIg) кольцо B представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



- 10 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или  $OW^4$ , где каждый  $W^4$  независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу.

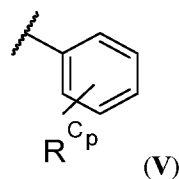
- 15 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома, метильную группу или метоксигруппу.

В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) U представляет собой простую связь.

- 20 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb) любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) X представляет собой группу, представленную  $-O-L-Y$ .

В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc), L представляет собой метиленовую группу.

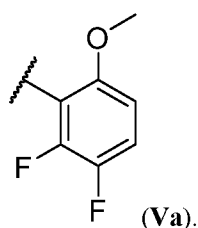
В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) Y представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (V)



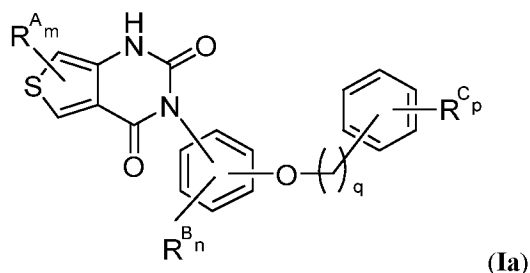
5 где каждый R<sup>C</sup> независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW<sup>9</sup>, где каждый W<sup>9</sup> независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; и

p представляет собой целое число от 0 до 3.

10 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), любой из (IVa) – (IVc) или (V) Y представляет собой замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (Va)



В некоторых вариантах реализации соединение представлено формулой (Ia)



15 где каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную

20 низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

25 каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW<sup>4</sup>, COW<sup>4</sup>, COOW<sup>4</sup> или CONW<sup>5</sup>W<sup>6</sup>, где от W<sup>4</sup> до W<sup>6</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>5</sup> и W<sup>6</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

q равно целому числу от 0 до 3;

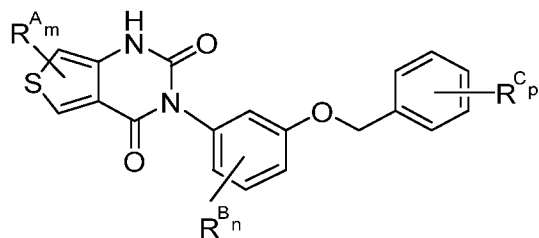
30 каждый R<sup>C</sup> независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую

алкильную группу или  $OW^9$ , где каждый  $W^9$  независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; и

р равно целому числу от 0 до 3;

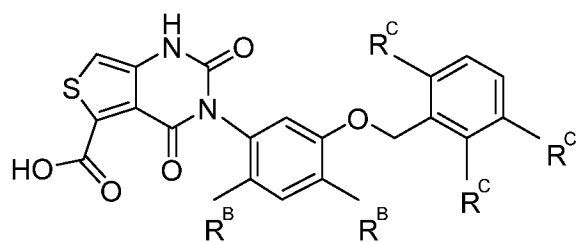
или их фармацевтически приемлемую соль;

5 В некоторых вариантах реализации соединение представлено формулой (Ib)



(Ib).

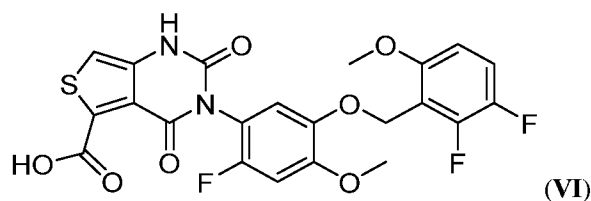
В некоторых вариантах реализации соединение представлено формулой (Ic)



(Ic)

или их фармацевтически приемлемую соль;

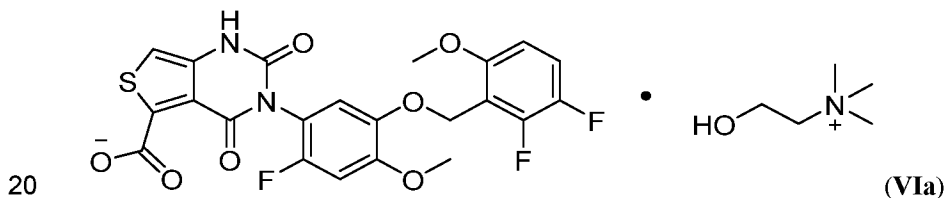
10 В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновую кислоту, представленное формулой (VI)



(VI)

или их фармацевтически приемлемую соль;

15 В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой холиновую соль соединения, представленную формулой (VI), 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилатом холина. Следует понимать, что ссылки в данном документе на соединение, представленное формулой (VI) конкретно включают холиновую соль соединения (VI), которая представлена формулой (VIa), ниже.



(VIa)

В некоторых вариантах реализации 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилата холин находится в кристаллическом состоянии.

25 В некоторых вариантах реализации 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилата холин демонстрирует

характеристические пики порошкового рентгеноструктурного анализа (пРСА) при около 7,1° 2θ, около 11,5° 2θ, около 19,4° 2θ, около 21,5° 2θ, около 22,0° 2θ, около 22,6° 2θ, около 23,5° 2θ и около 26,2° 2θ.

5 В некоторых вариантах реализации 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоксилата холин демонстрирует пики <sup>13</sup>C твердотельного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) сосредоточены при около 55,5 м. д., около 57,1 м. д., около 58,7 м. д., около 69,8 м. д., около 98,1 м. д., около 110,3 м. д., около 111,6 м. д., около 113,7 м. д., около 118,0 м. д., около 145,3 м. д., около 149,8 м. д. и около 155,8 м. д.

10 В некоторых вариантах реализации 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилата холин демонстрирует пики <sup>19</sup>F твердотельного ЯМР сосредоточены при около -151,8 м. д., -145,2 м. д. и -131,6 м. д.

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) перорально вводят пациенту.

15 В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве от около 25 мг до около 400 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг, 141 мг, 142 мг, 143 мг, 144 мг, 145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг, 149 мг, 150 мг, 151 мг, 152 мг, 153 мг, 154 мг, 155 мг, 156 мг, 157 мг, 158 мг, 159 мг, 160 мг, 161 мг, 162 мг, 163 мг, 164 мг, 165 мг, 166 мг, 167 мг, 168 мг, 169 мг, 170 мг, 171 мг, 172 мг, 173 мг, 174 мг, 175 мг, 176 мг, 177 мг, 178 мг, 179 мг, 180 мг, 181 мг, 182 мг, 183 мг, 184 мг, 185 мг, 186 мг, 187 мг, 188 мг, 189 мг, 190 мг, 191 мг, 192 мг, 193 мг, 194 мг, 195 мг, 196 мг, 197 мг, 198 мг, 199 мг, 200 мг, 201 мг, 202 мг, 203 мг, 204 мг, 205 мг, 206 мг, 207 мг, 208 мг, 209 мг, 210 мг, 211 мг, 212 мг, 213 мг, 214 мг, 215 мг, 216 мг, 217 мг, 218 мг, 219 мг, 220 мг, 221 мг, 222 мг, 223 мг, 224 мг, 225 мг, 226 мг, 227 мг, 228 мг, 229 мг, 230 мг, 231 мг, 232 мг, 233 мг, 234 мг, 235 мг, 236 мг, 237 мг, 238 мг, 239 мг, 240 мг, 241 мг, 242 мг, 243 мг, 244 мг, 245 мг, 246 мг, 247 мг, 248 мг, 249 мг, 250 мг, 251 мг, 252 мг, 253 мг, 254 мг, 255 мг, 256 мг, 257 мг, 258 мг, 259 мг, 260 мг, 261 мг, 262 мг, 263 мг, 264 мг, 265 мг, 266 мг, 267 мг, 268 мг, 269 мг, 270 мг, 271 мг, 272 мг, 273 мг, 274 мг, 275 мг, 276 мг, 277 мг, 278 мг, 279 мг, 280 мг, 281 мг, 282 мг, 283 мг, 284 мг, 285 мг, 286 мг, 287 мг, 288 мг, 289 мг, 290 мг, 291 мг, 292 мг, 293 мг, 294 мг, 295 мг, 296 мг, 297 мг, 298 мг, 299 мг, 300 мг, 301 мг, 302 мг, 303 мг, 304 мг, 305 мг, 306 мг, 307 мг, 308 мг, 309 мг, 310 мг, 311 мг, 312 мг, 313 мг, 314 мг, 315 мг, 316 мг, 317 мг, 318 мг, 319 мг, 320 мг, 321 мг, 322 мг, 323 мг, 324 мг, 325 мг, 326 мг, 327 мг, 328 мг, 329 мг, 330 мг, 331 мг, 332 мг, 333 мг, 334 мг, 335 мг, 336 мг, 337 мг, 338 мг, 339 мг, 340 мг, 341 мг, 342 мг, 343 мг, 344 мг, 345 мг, 346 мг, 347 мг, 348 мг, 349 мг, 350 мг, 351 мг, 352 мг, 353 мг, 354 мг, 355 мг, 356 мг, 357 мг, 358 мг, 359 мг, 360 мг, 361 мг, 362 мг, 363 мг, 364 мг, 365 мг, 366 мг, 367 мг, 368 мг, 369 мг, 370 мг, 371 мг, 372 мг, 373 мг, 374 мг, 375 мг, 376 мг, 377 мг, 378 мг, 379 мг, 380 мг, 381 мг, 382 мг, 383 мг, 384 мг, 385 мг, 386 мг, 387 мг, 388 мг, 389 мг, 390 мг, 391 мг, 392 мг, 393 мг, 394 мг, 395 мг, 396 мг, 397 мг, 398 мг, 399 мг

или 400 мг соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) во время второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

5 В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве от около 35 мг до около 65 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг или 10 65 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве около 50 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

15 В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве от около 60 мг до около 90 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг или 20 90 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве около 75 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

25 В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве от около 50 мг до около 150 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 35 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг, 141 мг, 142 мг, 143 мг, 144 мг, 145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг, 149 мг или 150 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в

количестве около 100 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве от около 150 мг до около 250 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 150 мг, 151 мг, 152 мг, 153 мг, 154 мг, 155 мг, 156 мг, 157 мг, 158 мг, 159 мг, 160 мг, 161 мг, 162 мг, 163 мг, 164 мг, 165 мг, 166 мг, 167 мг, 168 мг, 169 мг, 170 мг, 171 мг, 172 мг, 173 мг, 174 мг, 175 мг, 176 мг, 177 мг, 178 мг, 179 мг, 180 мг, 181 мг, 182 мг, 183 мг, 184 мг, 185 мг, 186 мг, 187 мг, 188 мг, 189 мг, 190 мг, 191 мг, 192 мг, 193 мг, 194 мг, 195 мг, 196 мг, 197 мг, 198 мг, 199 мг, 200 мг, 201 мг, 202 мг, 203 мг, 204 мг, 205 мг, 206 мг, 207 мг, 208 мг, 209 мг, 210 мг, 211 мг, 212 мг, 213 мг, 214 мг, 215 мг, 216 мг, 217 мг, 218 мг, 219 мг, 220 мг, 221 мг, 222 мг, 223 мг, 224 мг, 225 мг, 226 мг, 227 мг, 228 мг, 229 мг, 230 мг, 231 мг, 232 мг, 233 мг, 234 мг, 235 мг, 236 мг, 237 мг, 238 мг, 239 мг, 240 мг, 241 мг, 242 мг, 243 мг, 244 мг, 245 мг, 246 мг, 247 мг, 248 мг, 249 мг или 250 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве около 200 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в виде одной или более доз (т. е. один или более раз) в день, неделю или месяц в течение второго периода лечения, например, от 1 до 10 раз в день в течение второго периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или 10 раз в день, например 1 раз или 2 раза в день), от 1 до 100 раз в неделю во второй первый период лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 25 раз, 30 раз, 35 раз, 40 раз, 45 раз, 50 раз, 55 раз, 60 раз, 65 раз, 70 раз, 75 раз, 80 раз, 85 раз, 90 раз, 95 раз или 100 раз в неделю, например 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз в неделю) или от 1 до 500 раз в месяц во второй период лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 21 раз, 22 раз, 23 раз, 24 раз, 25 раз, 26 раз, 27 раз, 28 раз, 29 раз, 30 раз, 31 раз, 32 раз, 33 раз, 34 раз, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раз, 43 раз, 44 раз, 45 раз, 46 раз, 47 раз, 48 раз, 49 раз, 50 раз, 51 раз, 52 раз, 53 раз, 54 раз, 55 раз, 56 раз, 57 раз, 58 раз, 59 раз, 60 раз, 61 раз, 62 раз, 63 раз, 64 раз, 65 раз, 66 раз, 67 раз, 68 раз, 69 раз, 70 раз, 71 раз, 72 раз, 73 раз, 74 раз, 75 раз, 76 раз, 77 раз, 78 раз, 79 раз, 80 раз, 81 раз, 82 раз, 83 раз, 84 раз, 85 раз, 86 раз, 87 раз, 88 раз, 89 раз, 90 раз, 91 раз, 92 раз, 93 раз, 94 раз, 95 раз, 96 раз, 97 раз, 98 раз, 99 раз, 100 раз, 200 раз, 300 раз, 400 раз или 500 раз в месяц, например 30 раз, 31 раз, 32 раз, 33 раз, 34 раз, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раз, 43 раз, 44 раз, 45 раз, 46 раз, 47 раз, 48 раз, 49 раз, 50 раз, 51 раз, 52 раз, 53 раз, 54 раз, 55 раз, 56 раз, 57 раз, 58 раз, 59 раз или 60 раз в месяц) и более.

Например, в течение второго периода лечения соединение любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) можно вводить пациенту в одной или более дозах каждые 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 14 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 22 часа, 24 часа, 28 часов, 30 часов, 32 часа, 34 часа, 36 часов, 38 часов, 40 часов, 42 часа, 44 часа, 46 часов, 48 часов, 50



часов, 52 часа, 54 часа, 56 часов, 58 часов, 60 часов, 62 часа, 64 часа, 66 часов, 68 часов, 70 часов или 72 часа, 74 часа, 76 часов, 78 часов, 80 часов, 82 часов, 84 часов, 86 часов, 88 часов, 90 часов, 92 часа, 94 часа, 96 часов, 98 часов, 100 часов, 102 часа, 104 часа, 105 часов, 106 часов, 108 часов, 110 часов, 112 часов, 114 часов, 116 часов, 118 часов, 120 часов, 122 часа, 124 часа, 126 часов, 128 часов, 130 часов, 132 часа, 134 часа, 136 часов, 138 часов, 140 часов, 142 часа, 144 часа, 146 часов, 148 часов, 150 часов, 152 часа, 154 часа, 156 часов, 158 часов, 160 часов, 162 часа, 164 часа, 166 часов, 168 часов и более. В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в виде одной или более доз в день во время второго периода лечения, например, от 1 до 10 доз за 12 часов (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 12 часов), от 1 до 10 доз за 24 часа (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 24 часа) или от 1 до 10 доз за 48 часов (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 48 часов), среди прочего.

Соединение по любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) можно вводить пациенту в виде одной или более стандартных лекарственных форм, которые в совокупности составляют однократную дозу (например, в течение второго периода лечения). Например, в определенное время в течение второго периода лечения пациенту может быть введена однократная доза соединения определенного количества, такая как однократная доза 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг или более (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), путем введения пациенту одной или более стандартных дозированных форм соединения. В качестве неограничивающего примера, однократная доза 200 мг соединения может быть введена субъекту в виде двух отдельных дозированных форм соединения по 100 мг. Две стандартные лекарственные формы по 100 мг в совокупности составляют одну дозу соединения по 200 мг, если их вводят пациенту практически в одно и то же время.

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, таких как 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме от около 35 мг до около 65 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг или 65 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме в количестве около 50 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, таких как 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме от около 60 мг до около 90 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в

количестве около 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг или 90 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме в количестве около 75 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме от около 50 мг до около 150 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг, 141 мг, 142 мг, 143 мг, 144 мг, 145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг, 149 мг или 150 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме в количестве около 100 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме от около 150 мг до около 250 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 150 мг, 151 мг, 152 мг, 153 мг, 154 мг, 155 мг, 156 мг, 157 мг, 158 мг, 159 мг, 160 мг, 161 мг, 162 мг, 163 мг, 164 мг, 165 мг, 166 мг, 167 мг, 168 мг, 169 мг, 170 мг, 171 мг, 172 мг, 173 мг, 174 мг, 175 мг, 176 мг, 177 мг, 178 мг, 179 мг, 180 мг, 181 мг, 182 мг, 183 мг, 184 мг, 185 мг, 186 мг, 187 мг, 188 мг, 189 мг, 190 мг, 191 мг, 192 мг, 193 мг, 194 мг, 195 мг, 196 мг, 197 мг, 198 мг, 199 мг, 200 мг, 201 мг, 202 мг, 203 мг, 204 мг, 205 мг, 206 мг, 207 мг, 208 мг, 209 мг, 210 мг, 211 мг, 212 мг, 213 мг, 214 мг, 215 мг, 216 мг, 217 мг, 218 мг, 219 мг, 220 мг, 221 мг, 222 мг, 223 мг, 224 мг, 225 мг, 226 мг, 227 мг, 228 мг, 229 мг, 230 мг, 231 мг, 232 мг, 233 мг, 234 мг, 235 мг, 236 мг, 237 мг, 238 мг, 239 мг, 240 мг, 241 мг, 242 мг, 243 мг, 244 мг, 245 мг, 246 мг, 247 мг, 248 мг, 249 мг или 250 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме в количестве около 200 мг в день

в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в однократной дозе в день во время

5

второго периода лечения. Например, соединение может быть введено пациенту в количестве (например, однократная доза) от около 35 мг до около 65 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг или 65 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в количестве (например, однократная доза) около 50 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

10

15

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве (например, однократная доза) от около 60 мг до около 90 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг или 90 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в количестве (например, однократная доза) около 75 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

20

25

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве (например, однократная доза) от около 50 мг до около 150 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг, 141 мг, 142 мг, 143 мг, 144 мг, 145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг, 149 мг или 150 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в количестве (например, однократная доза) около 100 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

30

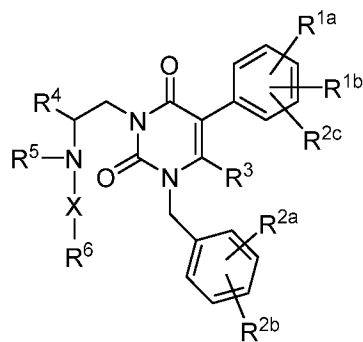
35

40

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) – (IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве (например, однократная доза) от около 150 мг до около 250 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 150 мг, 151 мг, 152 мг, 153 мг, 154 мг, 155 мг, 156 мг, 157 мг, 158 мг, 159 мг, 160 мг, 161 мг, 162 мг, 163 мг, 164 мг, 165 мг, 166 мг, 167 мг, 168 мг, 169 мг, 170 мг, 171 мг, 172 мг, 173 мг, 174 мг, 175 мг, 176 мг, 177 мг, 178 мг, 179 мг, 180 мг, 181 мг, 182 мг, 183 мг, 184 мг, 185 мг, 186 мг, 187 мг, 188 мг, 189 мг, 190 мг, 191 мг, 192 мг, 193 мг, 194 мг, 195 мг, 196 мг, 197 мг, 198 мг, 199 мг, 200 мг, 201 мг, 202 мг, 203 мг, 204 мг, 205 мг, 206 мг, 207 мг, 208 мг, 209 мг, 210 мг, 211 мг, 212 мг, 213 мг, 214 мг, 215 мг, 216 мг, 217 мг, 218 мг, 219 мг, 220 мг, 221 мг, 222 мг, 223 мг, 224 мг, 225 мг, 226 мг, 227 мг, 228 мг, 229 мг, 230 мг, 231 мг, 232 мг, 233 мг, 234 мг, 235 мг, 236 мг, 237 мг, 238 мг, 239 мг, 240 мг, 241 мг, 242 мг, 243 мг, 244 мг, 245 мг, 246 мг, 247 мг, 248 мг, 249 мг или 250 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в количестве (например, однократная доза) около 200 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антагонист GnRH, введенный в течение второго периода лечения, представляет собой соединение, представленное любой из формул (VII) – (XIV), ниже, такие как элаголикс, релуголикс или опиголикс (ASP1707). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, введенный в течение второго периода лечения, представляет собой BAY-784 или SK-2706.

Например, в некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, введенный в течение второго периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (VII)



(VII),

где R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub> и R<sub>1c</sub> являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой водород, галоген, C<sub>1-4</sub>-алкил, гидроксиль или алкокси, или R<sub>1a</sub> и R<sub>1b</sub> взяты вместе с образованием —OCH<sub>2</sub>O— или —OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—;

R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой водород, галоген, трифторметил, циано или —SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или метил;

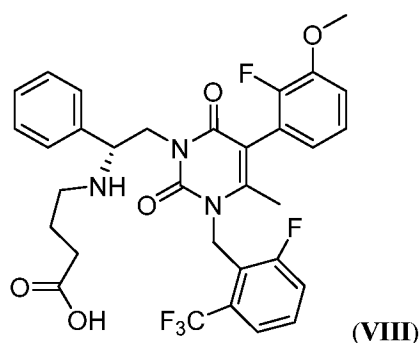
R<sub>4</sub> представляет собой фенил или C<sub>3-7</sub>-алкил;

R<sub>5</sub> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>-алкил;

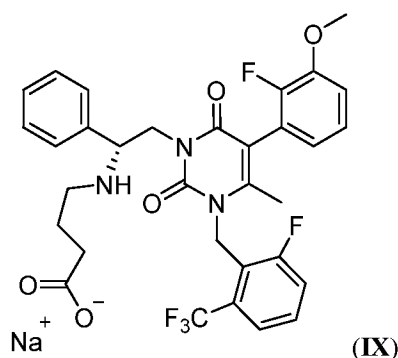
R<sub>6</sub> представляет собой —COOH или изостер кислоты; и

X представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкандил, необязательно замещенный от 1 до 3 C<sub>1-6</sub>-алкильными группами; или их фармацевтически приемлемую соль;

В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, введенный в течение второго периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (VIII)



5 или их фармацевтически приемлемую соль; В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, введенный в течение второго периода лечения, представляет собой натриевую соль соединения, представленного формулой (VIII), которое представлено формулой (IX) ниже.



10 В некоторых вариантах реализации соединение любой из формул (VII) – (IX) вводят пациенту в количестве от около 50 мг до около 650 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как натриевая соль),  
15 например, в количестве около 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг,  
20 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг, 141 мг, 142 мг, 143 мг, 144 мг, 145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг, 149 мг, 150 мг, 151 мг, 152 мг, 153 мг, 154 мг, 155 мг, 156 мг, 157 мг, 158 мг, 159 мг, 160 мг, 161 мг, 162 мг, 163 мг, 164 мг, 165 мг, 166 мг, 167 мг, 168 мг, 169 мг, 170 мг, 171 мг, 172 мг, 173 мг, 174 мг, 175 мг, 176 мг, 177 мг, 178 мг, 179 мг, 180 мг,  
25 181 мг, 182 мг, 183 мг, 184 мг, 185 мг, 186 мг, 187 мг, 188 мг, 189 мг, 190 мг, 191 мг, 192 мг, 193 мг, 194 мг, 195 мг, 196 мг, 197 мг, 198 мг, 199 мг, 200 мг, 201 мг, 202 мг, 203 мг, 204 мг, 205 мг, 206 мг, 207 мг, 208 мг, 209 мг, 210 мг, 211 мг, 212 мг, 213 мг, 214 мг, 215 мг, 216 мг, 217 мг, 218 мг, 219 мг, 220 мг, 221 мг, 222 мг, 223 мг, 224 мг, 225 мг, 226 мг, 227 мг, 228 мг, 229 мг, 230 мг, 231 мг, 232 мг, 233 мг, 234 мг, 235 мг, 236 мг, 237 мг, 238 мг, 239 мг, 240 мг, 241 мг, 242 мг, 243 мг, 244 мг, 245 мг, 246 мг, 247 мг, 248 мг, 249 мг, 250 мг, 251 мг, 252 мг, 253 мг, 254 мг, 255 мг, 256 мг, 257 мг, 258 мг, 259 мг, 260 мг, 261 мг, 262 мг, 263 мг, 264 мг, 265 мг, 266 мг, 267 мг, 268 мг, 269 мг, 270 мг, 271 мг, 272 мг, 273 мг, 274 мг, 275 мг, 276 мг, 277 мг, 278 мг, 279 мг, 280 мг, 281 мг, 282 мг, 283 мг, 284 мг, 285 мг, 286 мг, 287 мг, 288 мг, 289 мг, 290 мг, 291 мг, 292 мг, 293 мг, 294 мг, 295 мг, 296 мг, 297 мг, 298 мг, 299 мг, 300 мг, 301 мг, 302 мг, 303 мг, 304 мг, 305 мг, 306 мг,

307 мг, 308 мг, 309 мг, 310 мг, 311 мг, 312 мг, 313 мг, 314 мг, 315 мг, 316 мг, 317 мг, 318 мг, 319 мг, 320 мг, 321 мг, 322 мг, 323 мг, 324 мг, 325 мг, 326 мг, 327 мг, 328 мг, 329 мг, 330 мг, 331 мг, 332 мг, 333 мг, 334 мг, 335 мг, 336 мг, 337 мг, 338 мг, 339 мг, 340 мг, 341 мг, 342 мг, 343 мг, 344 мг, 345 мг, 346 мг, 347 мг, 348 мг, 349 мг, 350 мг, 351 мг, 352 мг, 353 мг, 354 мг, 355 мг, 356 мг, 357 мг, 358 мг, 359 мг, 360 мг, 361 мг, 362 мг, 5 363 мг, 364 мг, 365 мг, 366 мг, 367 мг, 368 мг, 369 мг, 370 мг, 371 мг, 372 мг, 373 мг, 374 мг, 375 мг, 376 мг, 377 мг, 378 мг, 379 мг, 380 мг, 381 мг, 382 мг, 383 мг, 384 мг, 385 мг, 386 мг, 387 мг, 388 мг, 389 мг, 390 мг, 391 мг, 392 мг, 393 мг, 394 мг, 395 мг, 396 мг, 397 мг, 398 мг, 399 мг, 400 мг, 401 мг, 402 мг, 403 мг, 404 мг, 405 мг, 406 мг, 407 мг, 408 мг, 409 мг, 410 мг, 411 мг, 412 мг, 413 мг, 414 мг, 415 мг, 416 мг, 417 мг, 418 мг, 419 мг, 420 мг, 421 мг, 422 мг, 423 мг, 424 мг, 425 мг, 426 мг, 427 мг, 428 мг, 429 мг, 430 мг, 431 мг, 432 мг, 10 433 мг, 434 мг, 435 мг, 436 мг, 437 мг, 438 мг, 439 мг, 440 мг, 441 мг, 442 мг, 443 мг, 444 мг, 445 мг, 446 мг, 447 мг, 448 мг, 449 мг, 450 мг, 451 мг, 452 мг, 453 мг, 454 мг, 455 мг, 456 мг, 457 мг, 458 мг, 459 мг, 460 мг, 461 мг, 462 мг, 463 мг, 464 мг, 465 мг, 466 мг, 467 мг, 468 мг, 469 мг, 470 мг, 471 мг, 472 мг, 473 мг, 474 мг, 475 мг, 476 мг, 477 мг, 478 мг, 479 мг, 480 мг, 481 мг, 482 мг, 483 мг, 484 мг, 485 мг, 486 мг, 487 мг, 488 мг, 489 мг, 490 мг, 491 мг, 492 мг, 493 мг, 494 мг, 495 мг, 496 мг, 497 мг, 498 мг, 499 мг, 500 мг, 501 мг, 502 мг, 15 503 мг, 504 мг, 505 мг, 506 мг, 507 мг, 508 мг, 509 мг, 510 мг, 511 мг, 512 мг, 513 мг, 514 мг, 515 мг, 516 мг, 517 мг, 518 мг, 519 мг, 520 мг, 521 мг, 522 мг, 523 мг, 524 мг, 525 мг, 526 мг, 527 мг, 528 мг, 529 мг, 530 мг, 531 мг, 532 мг, 533 мг, 534 мг, 535 мг, 536 мг, 537 мг, 538 мг, 539 мг, 540 мг, 541 мг, 542 мг, 543 мг, 544 мг, 545 мг, 546 мг, 547 мг, 548 мг, 549 мг, 550 мг, 551 мг, 552 мг, 553 мг, 554 мг, 555 мг, 556 мг, 557 мг, 558 мг, 559 мг, 560 мг, 561 мг, 562 мг, 563 мг, 564 мг, 565 мг, 566 мг, 567 мг, 568 мг, 569 мг, 570 мг, 571 мг, 572 мг, 20 573 мг, 574 мг, 575 мг, 576 мг, 577 мг, 578 мг, 579 мг, 580 мг, 581 мг, 582 мг, 583 мг, 584 мг, 585 мг, 586 мг, 587 мг, 588 мг, 589 мг, 590 мг, 591 мг, 592 мг, 593 мг, 594 мг, 595 мг, 596 мг, 597 мг, 598 мг, 599 мг, 600 мг, 601 мг, 602 мг, 603 мг, 604 мг, 605 мг, 606 мг, 607 мг, 608 мг, 609 мг, 610 мг, 611 мг, 612 мг, 613 мг, 614 мг, 615 мг, 616 мг, 617 мг, 618 мг, 619 мг, 620 мг, 621 мг, 622 мг, 623 мг, 624 мг, 625 мг, 626 мг, 627 мг, 628 мг, 629 мг, 630 мг, 631 мг, 632 мг, 633 мг, 634 мг, 635 мг, 636 мг, 637 мг, 638 мг, 639 мг, 640 мг, 641 мг, 642 мг, 25 643 мг, 644 мг, 645 мг, 646 мг, 647 мг, 648 мг, 649 мг или 650 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как натриевая соль). В некоторых вариантах реализации соединение любой из формул (VII) – (IX) вводят пациенту в количестве около 150 мг на дозу в течение второго периода лечения, 300 мг на дозу в течение второго периода лечения, 400 мг на дозу в течение второго периода лечения, или 600 мг на дозу в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как натриевая соль).

В некоторых вариантах реализации соединение любой из формул (VII) – (IX) вводят пациенту в одной или более дозах (т. е. один или более раз) в день, неделю или месяц в течение второго периода лечения, например, от 1 до 10 раз в день в течение второго периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 35 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или 10 раз в день, например 1 раз или 2 раза в день), 1 до 100 раз в неделю в течение второго периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 25 раз, 30 раз, 35 раз, 40 раз, 45 раз, 50 раз, 55 раз, 60 раз, 65 раз, 70 раз, 75 раз, 80 раз, 85 раз, 90 раз, 95 раз или 100 раз в неделю, например 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз в неделю), или от 1 до 500 раз в месяц в течение второго 40 периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 21 раз, 22 раз, 23 раз, 24 раз, 25 раз, 26 раз, 27 раз, 28 раз, 29 раз, 30 раз, 31 раз, 32 раз, 33 раз, 34 раз, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раз,

43 раз, 44 раз, 45 раз, 46 раз, 47 раз, 48 раз, 49 раз, 50 раз, 51 раз, 52 раз, 53 раз, 54 раз, 55 раз, 56 раз, 57 раз, 58 раз, 59 раз, 60 раз, 61 раз, 62 раз, 63 раз, 64 раз, 65 раз, 66 раз, 67 раз, 68 раз, 69 раз, 70 раз, 71 раз, 72 раз, 73 раз, 74 раз, 75 раз, 76 раз, 77 раз, 78 раз, 79 раз, 80 раз, 81 раз, 82 раз, 83 раз, 84 раз, 85 раз, 86 раз, 87 раз, 88 раз, 89 раз, 90 раз, 91 раз, 92 раз, 93 раз, 94 раз, 95 раз, 96 раз, 97 раз, 98 раз, 99 раз, 100 раз, 200 раз, 300 раз, 400 раз или 500 раз в месяц, например 30 раз, 31 раз, 32 раз, 33 раз, 34 раз, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раз, 43 раз, 44 раз, 45 раз, 46 раз, 47 раз, 48 раз, 49 раз, 50 раз, 51 раз, 52 раз, 53 раз, 54 раз, 55 раз, 56 раз, 57 раз, 58 раз, 59 раз или 60 раз в месяц) и более.

Например, в течение второго периода лечения соединение любой из формул (VII) – (IX) можно вводить пациенту в одной или более дозах каждые 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 14 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 22 часа, 24 часа, 28 часов, 30 часов, 32 часа, 34 часа, 36 часов, 38 часов, 40 часов, 42 часа, 44 часа, 46 часов, 48 часов, 50 часов, 52 часа, 54 часа, 56 часов, 58 часов, 60 часов, 62 часа, 64 часа, 66 часов, 68 часов, 70 часов или 72 часа, 74 часа, 76 часов, 78 часов, 80 часов, 82 часов, 84 часов, 86 часов, 88 часов, 90 часов, 92 часа, 94 часа, 96 часов, 98 часов, 100 часов, 102 часа, 104 часа, 105 часов, 106 часов, 108 часов, 110 часов, 112 часов, 114 часов, 116 часов, 118 часов, 120 часов, 122 часа, 124 часа, 126 часов, 128 часов, 130 часов, 132 часа, 134 часа, 136 часов, 138 часов, 140 часов, 142 часа, 144 часа, 146 часов, 148 часов, 150 часов, 152 часа, 154 часа, 156 часов, 158 часов, 160 часов, 162 часа, 164 часа, 166 часов, 168 часов и более. В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (VII) – (IX) вводят пациенту в виде одной или более доз в день во время второго периода лечения, например, от 1 до 10 доз за 12 часов (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 12 часов), от 1 до 10 доз за 24 часа (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 24 часа) или от 1 до 10 доз за 48 часов (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 48 часов), среди прочего.

Соединение по любой из формул (VII) – (IX) можно вводить пациенту в виде одной или более стандартных лекарственных форм, которые в совокупности составляют однократную дозу (например, в течение второго периода лечения). Например, пациенту может быть введена однократная доза соединения определенного количества, например, однократная доза 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг или более (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как натриевая соль), путем введения пациенту одной или более стандартных дозированных форм соединения. В качестве неограничивающего примера, однократная доза 300 мг соединения может быть введена субъекту в виде двух отдельных дозированных форм соединения по 150 мг. Две стандартные лекарственные формы по 150 мг в совокупности составляют одну дозу соединения по 300 мг, если их вводят пациенту практически в одно и то же время.

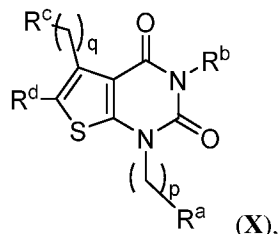
В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (VII) – (IX) вводят пациенту в виде одной или более суточных доз (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более), в сумме от около 50 мг до около 650 мг в день в течение второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как натриевая соль), например, в количестве около 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг,

139 мг, 140 мг, 141 мг, 142 мг, 143 мг, 144 мг, 145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг, 149 мг, 150 мг, 151 мг, 152 мг,  
153 мг, 154 мг, 155 мг, 156 мг, 157 мг, 158 мг, 159 мг, 160 мг, 161 мг, 162 мг, 163 мг, 164 мг, 165 мг, 166 мг,  
167 мг, 168 мг, 169 мг, 170 мг, 171 мг, 172 мг, 173 мг, 174 мг, 175 мг, 176 мг, 177 мг, 178 мг, 179 мг, 180 мг,  
181 мг, 182 мг, 183 мг, 184 мг, 185 мг, 186 мг, 187 мг, 188 мг, 189 мг, 190 мг, 191 мг, 192 мг, 193 мг, 194 мг,  
5 195 мг, 196 мг, 197 мг, 198 мг, 199 мг, 200 мг, 201 мг, 202 мг, 203 мг, 204 мг, 205 мг, 206 мг, 207 мг, 208 мг,  
209 мг, 210 мг, 211 мг, 212 мг, 213 мг, 214 мг, 215 мг, 216 мг, 217 мг, 218 мг, 219 мг, 220 мг, 221 мг, 222 мг,  
223 мг, 224 мг, 225 мг, 226 мг, 227 мг, 228 мг, 229 мг, 230 мг, 231 мг, 232 мг, 233 мг, 234 мг, 235 мг, 236 мг,  
237 мг, 238 мг, 239 мг, 240 мг, 241 мг, 242 мг, 243 мг, 244 мг, 245 мг, 246 мг, 247 мг, 248 мг, 249 мг, 250 мг,  
251 мг, 252 мг, 253 мг, 254 мг, 255 мг, 256 мг, 257 мг, 258 мг, 259 мг, 260 мг, 261 мг, 262 мг, 263 мг, 264 мг,  
10 265 мг, 266 мг, 267 мг, 268 мг, 269 мг, 270 мг, 271 мг, 272 мг, 273 мг, 274 мг, 275 мг, 276 мг, 277 мг, 278 мг,  
279 мг, 280 мг, 281 мг, 282 мг, 283 мг, 284 мг, 285 мг, 286 мг, 287 мг, 288 мг, 289 мг, 290 мг, 291 мг, 292 мг,  
293 мг, 294 мг, 295 мг, 296 мг, 297 мг, 298 мг, 299 мг, 300 мг, 301 мг, 302 мг, 303 мг, 304 мг, 305 мг, 306 мг,  
307 мг, 308 мг, 309 мг, 310 мг, 311 мг, 312 мг, 313 мг, 314 мг, 315 мг, 316 мг, 317 мг, 318 мг, 319 мг, 320 мг,  
321 мг, 322 мг, 323 мг, 324 мг, 325 мг, 326 мг, 327 мг, 328 мг, 329 мг, 330 мг, 331 мг, 332 мг, 333 мг, 334 мг,  
15 335 мг, 336 мг, 337 мг, 338 мг, 339 мг, 340 мг, 341 мг, 342 мг, 343 мг, 344 мг, 345 мг, 346 мг, 347 мг, 348 мг,  
349 мг, 350 мг, 351 мг, 352 мг, 353 мг, 354 мг, 355 мг, 356 мг, 357 мг, 358 мг, 359 мг, 360 мг, 361 мг, 362 мг,  
363 мг, 364 мг, 365 мг, 366 мг, 367 мг, 368 мг, 369 мг, 370 мг, 371 мг, 372 мг, 373 мг, 374 мг, 375 мг, 376 мг,  
377 мг, 378 мг, 379 мг, 380 мг, 381 мг, 382 мг, 383 мг, 384 мг, 385 мг, 386 мг, 387 мг, 388 мг, 389 мг, 390 мг,  
391 мг, 392 мг, 393 мг, 394 мг, 395 мг, 396 мг, 397 мг, 398 мг, 399 мг, 400 мг, 401 мг, 402 мг, 403 мг, 404 мг,  
20 405 мг, 406 мг, 407 мг, 408 мг, 409 мг, 410 мг, 411 мг, 412 мг, 413 мг, 414 мг, 415 мг, 416 мг, 417 мг, 418 мг,  
419 мг, 420 мг, 421 мг, 422 мг, 423 мг, 424 мг, 425 мг, 426 мг, 427 мг, 428 мг, 429 мг, 430 мг, 431 мг, 432 мг,  
433 мг, 434 мг, 435 мг, 436 мг, 437 мг, 438 мг, 439 мг, 440 мг, 441 мг, 442 мг, 443 мг, 444 мг, 445 мг, 446 мг,  
447 мг, 448 мг, 449 мг, 450 мг, 451 мг, 452 мг, 453 мг, 454 мг, 455 мг, 456 мг, 457 мг, 458 мг, 459 мг, 460 мг,  
461 мг, 462 мг, 463 мг, 464 мг, 465 мг, 466 мг, 467 мг, 468 мг, 469 мг, 470 мг, 471 мг, 472 мг, 473 мг, 474 мг,  
25 475 мг, 476 мг, 477 мг, 478 мг, 479 мг, 480 мг, 481 мг, 482 мг, 483 мг, 484 мг, 485 мг, 486 мг, 487 мг, 488 мг,  
489 мг, 490 мг, 491 мг, 492 мг, 493 мг, 494 мг, 495 мг, 496 мг, 497 мг, 498 мг, 499 мг, 500 мг, 501 мг, 502 мг,  
503 мг, 504 мг, 505 мг, 506 мг, 507 мг, 508 мг, 509 мг, 510 мг, 511 мг, 512 мг, 513 мг, 514 мг, 515 мг, 516 мг,  
517 мг, 518 мг, 519 мг, 520 мг, 521 мг, 522 мг, 523 мг, 524 мг, 525 мг, 526 мг, 527 мг, 528 мг, 529 мг, 530 мг,  
531 мг, 532 мг, 533 мг, 534 мг, 535 мг, 536 мг, 537 мг, 538 мг, 539 мг, 540 мг, 541 мг, 542 мг, 543 мг, 544 мг,  
30 545 мг, 546 мг, 547 мг, 548 мг, 549 мг, 550 мг, 551 мг, 552 мг, 553 мг, 554 мг, 555 мг, 556 мг, 557 мг, 558 мг,  
559 мг, 560 мг, 561 мг, 562 мг, 563 мг, 564 мг, 565 мг, 566 мг, 567 мг, 568 мг, 569 мг, 570 мг, 571 мг, 572 мг,  
573 мг, 574 мг, 575 мг, 576 мг, 577 мг, 578 мг, 579 мг, 580 мг, 581 мг, 582 мг, 583 мг, 584 мг, 585 мг, 586 мг,  
587 мг, 588 мг, 589 мг, 590 мг, 591 мг, 592 мг, 593 мг, 594 мг, 595 мг, 596 мг, 597 мг, 598 мг, 599 мг, 600 мг,  
601 мг, 602 мг, 603 мг, 604 мг, 605 мг, 606 мг, 607 мг, 608 мг, 609 мг, 610 мг, 611 мг, 612 мг, 613 мг, 614 мг,  
35 615 мг, 616 мг, 617 мг, 618 мг, 619 мг, 620 мг, 621 мг, 622 мг, 623 мг, 624 мг, 625 мг, 626 мг, 627 мг, 628 мг,  
629 мг, 630 мг, 631 мг, 632 мг, 633 мг, 634 мг, 635 мг, 636 мг, 637 мг, 638 мг, 639 мг, 640 мг, 641 мг, 642 мг,  
643 мг, 644 мг, 645 мг, 646 мг, 647 мг, 648 мг, 649 мг или 650 мг в день в течение второго периода лечения  
(например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли,  
такой как натриевая соль). В некоторых вариантах реализации соединение вводят пациенту в одной или более  
40 суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме в  
количестве около 150 мг в день в течение второго периода лечения, 300 мг в день в течение второго периода  
лечения, 400 мг в день в течение второго периода лечения (например, 200 мг вводили дважды в день), или 600



мг в день в течение второго периода лечения (например, 300 мг вводили дважды в день) (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как натриевая соль).

5 В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, введенный в течение второго периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (X)



10 где R<sup>a</sup> представляет собой атом водорода, необязательно замещенную арильную группу (такую как арильная группа, которая может иметь от 1 до 5 заместителей, выбранных из галогена, нитро, циано, amino, карбоксильной группы, которая может быть этерифицированной или амидированной, может представлять собой алкилендиокси, алкил, алкокси, алкилтио, алкилсульфинил и алкилсульфонил), необязательно замещенную циклоалкильную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

R<sup>b</sup> представляет собой необязательно замещенную азотсодержащую гетероциклическую группу;

R<sup>c</sup> представляет собой необязательно замещенную аминогруппу;

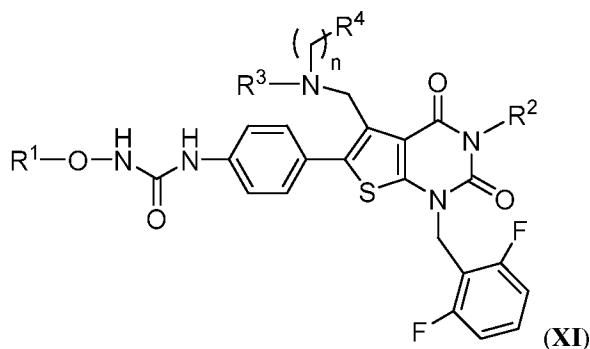
R<sup>d</sup> представляет собой необязательно замещенную арильную группу;

15 p равно целому числу от 0 до 3; и

q равно целому числу от 0 до 3;

или их фармацевтически приемлемую соль;

В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, введенный в течение второго периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (XI)



20 где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой (1) C<sub>1-6</sub>алкил, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') гидроксигруппы, (2') C<sub>1-4</sub>алкокси, (3') C<sub>1-4</sub>алкокси-карбонила, (4') ди-C<sub>1-4</sub>алкилкарбамоила, (5') 5-7-членной азотсодержащей гетероциклической группы, (6') C<sub>1-4</sub>алкил-карбонила и (7') галогена, (2) C<sub>3-8</sub>циклоалкил, который может иметь (1') гидроксильную группу или (2') моно-C<sub>1-4</sub>алкил-карбониламино, (3) 5-7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') галогена, (2') гидроксигруппы, (3') C<sub>1-4</sub>алкила и (4') C<sub>1-4</sub>алкокси, (4) фенил, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') галогена, (2') C<sub>1-4</sub>алкокси-C<sub>1-4</sub>алкила, (3') моно-C<sub>1-4</sub>алкил-карбамоил-C<sub>1-4</sub>алкила, (4') C<sub>1-4</sub>алкокси и (5') моно-C<sub>1-4</sub>алкилкарбамоил-C<sub>1-4</sub>алкокси или (5) C<sub>1-4</sub>алкокси;

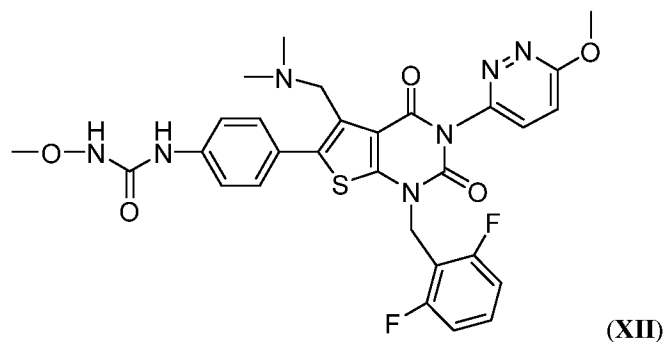
R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>4</sup> представляет собой (1) водород, (2) C<sub>1-4</sub>-алкокси, (3) C<sub>6-10</sub>-арил, (4) N—C<sub>1-4</sub>-алкил-N—C<sub>1-4</sub>-алкилсульфониламино, (5) гидроксил или (6) 5–7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') оксо, (2') C<sub>1-4</sub>-алкила, (3') гидрокси-C<sub>1-4</sub>-алкила, (4') C<sub>1-4</sub>-алкокси-карбонила, (5') моно-C<sub>1-4</sub>-алкил-карбамоила и (6') C<sub>1-4</sub>-алкилсульфонила; и

5 n равно целому числу от 1 до 4;

необязательно при условии, что, когда R<sup>2</sup> представляет собой фенил, который может иметь заместитель, R<sup>4</sup> представляет собой 5-7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1) оксо, (2) гидрокси-C<sub>1-4</sub>-алкила, (3) C<sub>1-4</sub>-алкокси-карбонила, (4) моно-C<sub>1-4</sub>-алкил-карбамоила и (5) C<sub>1-4</sub>-алкилсульфонила;

10 или их фармацевтически приемлемую соль; В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, введенный в течение второго периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (XII) ниже.



15 В некоторых вариантах реализации соединение любой из формул (X) – (XII) вводят пациенту в количестве от около 10 мг до около 60 мг на дозу во время второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль), например, в количестве около 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 20 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг или 60 мг на дозу во время второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль). В некоторых вариантах реализации соединение любой из формул (X) – (XII) вводят пациенту в количестве около 40 мг на дозу во время второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль).

25 В некоторых вариантах реализации соединение любой из формул (X) – (XII) ранее вводили пациенту в одной или более дозах (т. е. один или более раз) в день, неделю или месяц в течение второго периода лечения, например, от 1 до 10 раз в день в течение m периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или 10 раз в день, например 1 раз или 2 раза в день), 1 до 100 раз в неделю в течение второго периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 30 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 25 раз, 30 раз, 35 раз, 40 раз, 45 раз, 50 раз, 55 раз, 60 раз, 65 раз, 70 раз, 75 раз, 80 раз, 85 раз, 90 раз, 95 раз или 100 раз в неделю, например 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз в неделю), или от 1 до 500 раз в месяц в течение второго периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 21 раз, 22 раза, 23 раза, 24 раза, 25 раз, 26 раз, 27 раз, 28 раз, 35 29 раз, 30 раз, 31 раз, 32 раза, 33 раза, 34 раза, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раза, 43

5 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 21 раз, 22 раз, 23 раз, 24 раз, 25 раз, 26 раз, 27 раз, 28 раз, 29 раз, 30 раз, 31 раз, 32 раз, 33 раз, 34 раз, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раз, 43 раз, 44 раз, 45 раз, 46 раз, 47 раз, 48 раз, 49 раз, 50 раз, 51 раз, 52 раз, 53 раз, 54 раз, 55 раз, 56 раз, 57 раз, 58 раз, 59 раз, 60 раз, 61 раз, 62 раз, 63 раз, 64 раз, 65 раз, 66 раз, 67 раз, 68 раз, 69 раз, 70 раз, 71 раз, 72 раз, 73 раз, 74 раз, 75 раз, 76 раз, 77 раз, 78 раз, 79 раз, 80 раз, 81 раз, 82 раз, 83 раз, 84 раз, 85 раз, 86 раз, 87 раз, 88 раз, 89 раз, 90 раз, 91 раз, 92 раз, 93 раз, 94 раз, 95 раз, 96 раз, 97 раз, 98 раз, 99 раз, 100 раз, 200 раз, 300 раз, 400 раз или 500 раз в месяц, например 30 раз, 31 раз, 32 раза, 33 раза, 34 раза, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раза, 43 раза, 44 раза, 45 раз, 46 раз, 47 раз, 48 раз, 49 раз, 50 раз, 51 раз, 52 раза, 53 раза, 54 раза, 55 раз, 56 раз, 57 раз, 58 раз, 59 раз или 60 раз в месяц) и более.

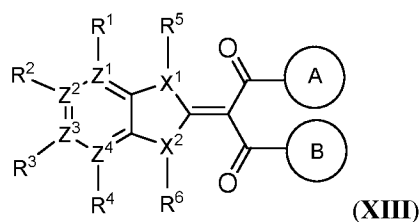
Например, в течение второго периода лечения соединение любой из формул (X) – (XII) можно вводить пациенту в одной или более дозах каждые 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 14 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 22 часа, 24 часа, 28 часов, 30 часов, 32 часа, 34 часа, 36 часов, 38 часов, 40 часов, 42 часа, 44 часа, 46 часов, 48 часов, 50 часов, 52 часа, 54 часа, 56 часов, 58 часов, 60 часов, 62 часа, 64 часа, 66 часов, 68 часов, 70 часов или 72 часа, 74 часа, 76 часов, 78 часов, 80 часов, 82 часов, 84 часов, 86 часов, 88 часов, 90 часов, 92 часа, 94 часа, 96 часов, 98 часов, 100 часов, 102 часа, 104 часа, 105 часов, 106 часов, 108 часов, 110 часов, 112 часов, 114 часов, 116 часов, 118 часов, 120 часов, 122 часа, 124 часа, 126 часов, 128 часов, 130 часов, 132 часа, 134 часа, 136 часов, 138 часов, 140 часов, 142 часа, 144 часа, 146 часов, 148 часов, 150 часов, 152 часа, 154 часа, 156 часов, 158 часов, 160 часов, 162 часа, 164 часа, 166 часов, 168 часов и более. В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (X) – (XII) может быть введено пациенту в виде одной или более доз в день во время второго периода лечения, например, от 1 до 10 доз за 12 часов (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 12 часов), от 1 до 10 доз за 24 часа (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 24 часа) или от 1 до 10 доз за 48 часов (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 48 часов), среди прочего.

Соединение по любой из формул (I) – (XII) можно вводить пациенту в виде одной или более стандартных лекарственных форм, которые в совокупности составляют однократную дозу (например, в течение второго периода лечения). Например, пациенту может быть введена однократная доза соединения определенного количества, например, однократная доза 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг или более (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль), путем введения пациенту одной или более стандартных дозированных форм соединения. В качестве неограничивающего примера, однократная доза 40 мг соединения может быть введена субъекту в виде двух отдельных дозированных форм соединения по 20 мг. Две стандартные лекарственные формы по 20 мг в совокупности составляют одну дозу соединения по 40 мг, если их вводят пациенту практически в одно и то же время.

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (X) – (XII) вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме от около 10 мг до около 60 мг в день во время второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль), например, в количестве около 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг или 60 мг в день во время второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например,

от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме от около 20 мг до около 50 мг в день во время второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль), например, в количестве около 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг или 50 мг в день во время второго периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль). В некоторых вариантах реализации соединение вводят пациенту в одной или более суточных дозах (например, от 1 до 10 доз, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз или более) в сумме в количестве около 40 мг в день во время второго периода лечения (например, однократная суточная доза 40 мг) (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль).

В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, введенный в течение второго периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (XIII)



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из водорода, нитро, циано, галогена, необязательно замещенной углеводородной группы, необязательно замещенной гетероциклической группы, гидроксид, алкокси, карбокси, необязательно замещенного ацил-О-, необязательно замещенного ацила, заместителя  $-S(O)_{n_{101}}$ - (где  $n_{101}$  равно целому числу от 0 до 2),  $H-S(O)_{n_{101}}$ , необязательно замещенного карбамоила, необязательно замещенного сульфоамила, необязательно замещенного амина, и две соседние группы, выбранные из группы  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , могут объединяться с образованием арильной или карбоциклической (например, циклоалкенильной) группы;

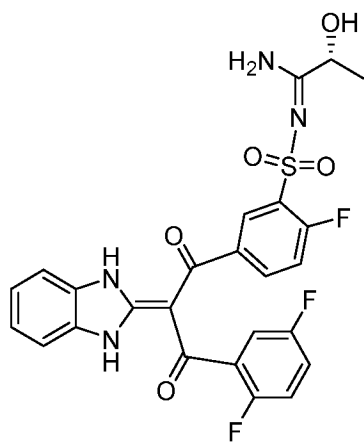
$R^5$  и  $R^6$  являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного углеводорода и необязательно замещенного амина,

$X^1$  и  $X^2$  являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из N, S и O;

A и B являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероцикла, и

$Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  каждый из которых независимо выбран из C и N; необязательно при условии, что 1) когда  $X^1$  и  $X^2$  каждый представляет собой S или O, один или оба соответствующих  $R^5$  и  $R^6$  отсутствуют; и/или 2) когда от одного до четырех из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и/или  $Z^4$  представляют собой N, соответствующие  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и/или  $R^4$  отсутствуют;

или их фармацевтически приемлемую соль; В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH представляет собой соединение, представленное формулой (XIV), ниже.



(XIV)

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (XIII) и (XIV) или SKI2670 или BAY-784, ранее вводили пациенту в одной или более дозах (т. е. один или более раз) в день, неделю или месяц в течение второго периода лечения, например, от 1 до 10 раз в день в течение второго периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или 10 раз в день, например 1 раз или 2 раза в день), 1 до 100 раз в неделю в течение второго периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 25 раз, 30 раз, 35 раз, 40 раз, 45 раз, 50 раз, 55 раз, 60 раз, 65 раз, 70 раз, 75 раз, 80 раз, 85 раз, 90 раз, 95 раз или 100 раз в неделю, например 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз в неделю), или от 1 до 500 раз в месяц в течение второго периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 21 раз, 22 раз, 23 раз, 24 раз, 25 раз, 26 раз, 27 раз, 28 раз, 29 раз, 30 раз, 31 раз, 32 раз, 33 раз, 34 раз, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раз, 43 раз, 44 раз, 45 раз, 46 раз, 47 раз, 48 раз, 49 раз, 50 раз, 51 раз, 52 раз, 53 раз, 54 раз, 55 раз, 56 раз, 57 раз, 58 раз, 59 раз, 60 раз, 61 раз, 62 раз, 63 раз, 64 раз, 65 раз, 66 раз, 67 раз, 68 раз, 69 раз, 70 раз, 71 раз, 72 раз, 73 раз, 74 раз, 75 раз, 76 раз, 77 раз, 78 раз, 79 раз, 80 раз, 81 раз, 82 раз, 83 раз, 84 раз, 85 раз, 86 раз, 87 раз, 88 раз, 89 раз, 90 раз, 91 раз, 92 раз, 93 раз, 94 раз, 95 раз, 96 раз, 97 раз, 98 раз, 99 раз, 100 раз, 200 раз, 300 раз, 400 раз или 500 раз в месяц, например 30 раз, 31 раз, 32 раз, 33 раз, 34 раз, 35 раз, 36 раз, 37 раз, 38 раз, 39 раз, 40 раз, 41 раз, 42 раз, 43 раз, 44 раз, 45 раз, 46 раз, 47 раз, 48 раз, 49 раз, 50 раз, 51 раз, 52 раз, 53 раз, 54 раз, 55 раз, 56 раз, 57 раз, 58 раз, 59 раз или 60 раз в месяц) и более.

Например, в течение второго периода лечения соединения любой из формул (XIII) и (XIV) или SKI2670 или BAY-784 можно вводить пациенту в одной или более дозах каждые 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 14 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 22 часа, 24 часа, 28 часов, 30 часов, 32 часа, 34 часа, 36 часов, 38 часов, 40 часов, 42 часа, 44 часа, 46 часов, 48 часов, 50 часов, 52 часа, 54 часа, 56 часов, 58 часов, 60 часов, 62 часа, 64 часа, 66 часов, 68 часов, 70 часов или 72 часа, 74 часа, 76 часов, 78 часов, 80 часов, 82 часов, 84 часов, 86 часов, 88 часов, 90 часов, 92 часа, 94 часа, 96 часов, 98 часов, 100 часов, 102 часа, 104 часа, 105 часов, 106 часов, 108 часов, 110 часов, 112 часов, 114 часов, 116 часов, 118 часов, 120 часов, 122 часа, 124 часа, 126 часов, 128 часов, 130 часов, 132 часа, 134 часа, 136 часов, 138 часов, 140 часов, 142 часа, 144 часа, 146 часов, 148 часов, 150 часов, 152 часа, 154 часа, 156 часов, 158 часов, 160 часов, 162 часа, 164 часа, 166 часов, 168 часов и более. В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (XIII) и (XIV) или SKI2670 или BAY-784, вводят пациенту в виде одной или более доз в день во время второго периода лечения, например, от 1 до 10 доз за 12 часов (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз, 7 доз, 8 доз, 9 доз, 10 доз за 12 часов), от 1 до 10 доз за 24 часа (например, 1 доза, 2 дозы, 3 дозы, 4 дозы, 5 доз, 6 доз,



31 неделя, 31 1/7 неделя, 31 2/7 неделя, 31 3/7 неделя, 31 4/7 неделя, 31 5/7 неделя, 31 6/7 неделя, 32 неделя,  
32 1/7 неделя, 32 2/7 неделя, 32 3/7 неделя, 32 4/7 неделя, 32 5/7 неделя, 32 6/7 неделя, 33 неделя, 33 1/7 неделя,  
33 2/7 неделя, 33 3/7 неделя, 33 4/7 неделя, 33 5/7 неделя, 33 6/7 неделя, 34 неделя, 34 1/7 неделя, 34 2/7 неделя,  
34 3/7 неделя, 34 4/7 неделя, 34 5/7 неделя, 34 6/7 неделя, 35 неделя, 35 1/7 неделя, 35 2/7 неделя, 35 3/7 неделя,  
5 35 4/7 неделя, 35 5/7 неделя, 35 6/7 неделя, 36 неделя, 36 1/7 неделя, 36 2/7 неделя, 36 3/7 неделя, 36 4/7 неделя,  
36 5/7 неделя, 36 6/7 неделя, 37 неделя, 37 1/7 неделя, 37 2/7 неделя, 37 3/7 неделя, 37 4/7 неделя, 37 5/7 неделя,  
37 6/7 неделя, 38 неделя, 38 1/7 неделя, 38 2/7 неделя, 38 3/7 неделя, 38 4/7 неделя, 38 5/7 неделя, 38 6/7 неделя,  
39 неделя, 39 1/7 неделя, 39 2/7 неделя, 39 3/7 неделя, 39 4/7 неделя, 39 5/7 неделя, 39 6/7 неделя, 40 неделя,  
40 1/7 неделя, 40 2/7 неделя, 40 3/7 неделя, 40 4/7 неделя, 40 5/7 неделя, 40 6/7 неделя, 41 неделя, 41 1/7 неделя,  
10 41 2/7 неделя, 41 3/7 неделя, 41 4/7 неделя, 41 5/7 неделя, 41 6/7 неделя, 42 неделя, 42 1/7 неделя, 42 2/7 неделя,  
42 3/7 неделя, 42 4/7 неделя, 42 5/7 неделя, 42 6/7 неделя, 43 неделя, 43 1/7 неделя, 43 2/7 неделя, 43 3/7 неделя,  
43 4/7 неделя, 43 5/7 неделя, 43 6/7 неделя, 44 неделя, 44 1/7 неделя, 44 2/7 неделя, 44 3/7 неделя, 44 4/7 неделя,  
44 5/7 неделя, 44 6/7 неделя, 45 неделя, 45 1/7 неделя, 45 2/7 неделя, 45 3/7 неделя, 45 4/7 неделя, 45 5/7 неделя,  
45 6/7 неделя, 46 неделя, 46 1/7 неделя, 46 2/7 неделя, 46 3/7 неделя, 46 4/7 неделя, 46 5/7 неделя, 46 6/7 неделя,  
15 47 неделя, 47 1/7 неделя, 47 2/7 неделя, 47 3/7 неделя, 47 4/7 неделя, 47 5/7 неделя, 47 6/7 неделя или 48 неделя).

В некоторых вариантах реализации первый период лечения имеет продолжительность от около четырех недель до около 44 недель, продолжительность от около четырех недель до около 36 недель, продолжительность от около четырех недель до около 24 недель, продолжительность от около пяти недель до около 20 недель, продолжительность от около шести недель до около 18 недель, продолжительность от около восьми недель до около 16 недель, или продолжительность от около 10 недель до около 14 недель (например, продолжительность около 4 недель, 4 1/7 неделя, 4 2/7 неделя, 4 3/7 неделя, 4 4/7 неделя, 4 5/7 неделя, 4 6/7  
20 неделя, 5 неделя, 5 1/7 неделя, 5 2/7 неделя, 5 3/7 неделя, 5 4/7 неделя, 5 5/7 неделя, 5 6/7 неделя, 6 неделя, 6 1/7 неделя, 6 2/7 неделя, 6 3/7 неделя, 6 4/7 неделя, 6 5/7 неделя, 6 6/7 неделя, 7 неделя, 7 1/7 неделя, 7 2/7 неделя, 7 3/7 неделя, 7 4/7 неделя, 7 5/7 неделя, 7 6/7 неделя, 8 неделя, 8 1/7 неделя, 8 2/7 неделя, 8 3/7 неделя,  
25 8 4/7 неделя, 8 5/7 неделя, 8 6/7 неделя, 9 неделя, 9 1/7 неделя, 9 2/7 неделя, 9 3/7 неделя, 9 4/7 неделя, 9 5/7 неделя, 9 6/7 неделя, 10 неделя, 10 1/7 неделя, 10 2/7 неделя, 10 3/7 неделя, 10 4/7 неделя, 10 5/7 неделя, 10 6/7 неделя, 11 неделя, 11 1/7 неделя, 11 2/7 неделя, 11 3/7 неделя, 11 4/7 неделя, 11 5/7 неделя, 11 6/7 неделя, 12 неделя, 12 1/7 неделя, 12 2/7 неделя, 12 3/7 неделя, 12 4/7 неделя, 12 5/7 неделя, 12 6/7 неделя, 13 неделя, 13 1/7 неделя, 13 2/7 неделя, 13 3/7 неделя, 13 4/7 неделя, 13 5/7 неделя, 13 6/7 неделя, 14 неделя, 14 1/7 неделя,  
30 14 2/7 неделя, 14 3/7 неделя, 14 4/7 неделя, 14 5/7 неделя, 14 6/7 неделя, 15 неделя, 15 1/7 неделя, 15 2/7 неделя, 15 3/7 неделя, 15 4/7 неделя, 15 5/7 неделя, 15 6/7 неделя, 16 неделя, 16 1/7 неделя, 16 2/7 неделя, 16 3/7 неделя, 16 4/7 неделя, 16 5/7 неделя, 16 6/7 неделя, 17 неделя, 17 1/7 неделя, 17 2/7 неделя, 17 3/7 неделя, 17 4/7 неделя, 17 5/7 неделя, 17 6/7 неделя, 18 неделя, 18 1/7 неделя, 18 2/7 неделя, 18 3/7 неделя, 18 4/7 неделя, 18 5/7 неделя, 18 6/7 неделя, 19 неделя, 19 1/7 неделя, 19 2/7 неделя, 19 3/7 неделя, 19 4/7 неделя, 19 5/7 неделя, 19 6/7 неделя,  
35 20 неделя, 20 1/7 неделя, 20 2/7 неделя, 20 3/7 неделя, 20 4/7 неделя, 20 5/7 неделя, 20 6/7 неделя, 21 неделя, 21 1/7 неделя, 21 2/7 неделя, 21 3/7 неделя, 21 4/7 неделя, 21 5/7 неделя, 21 6/7 неделя, 22 неделя, 22 1/7 неделя, 22 2/7 неделя, 22 3/7 неделя, 22 4/7 неделя, 22 5/7 неделя, 22 6/7 неделя, 23 неделя, 23 1/7 неделя, 23 2/7 неделя, 23 3/7 неделя, 23 4/7 неделя, 23 5/7 неделя, 23 6/7 неделя, 24 неделя, 24 1/7 неделя, 24 2/7 неделя, 24 3/7 неделя, 24 4/7 неделя, 24 5/7 неделя, 24 6/7 неделя, 25 неделя, 25 1/7 неделя, 25 2/7 неделя, 25 3/7 неделя, 25 4/7 неделя,  
40 25 5/7 неделя, 25 6/7 неделя, 26 неделя, 26 1/7 неделя, 26 2/7 неделя, 26 3/7 неделя, 26 4/7 неделя, 26 5/7 неделя, 26 6/7 неделя, 27 неделя, 27 1/7 неделя, 27 2/7 неделя, 27 3/7 неделя, 27 4/7 неделя, 27 5/7 неделя, 27 6/7 неделя, 28 неделя, 28 1/7 неделя, 28 2/7 неделя, 28 3/7 неделя, 28 4/7 неделя, 28 5/7 неделя, 28 6/7 неделя, 29 неделя,







32 1/7 недель, 32 2/7 недель, 32 3/7 недель, 32 4/7 недель, 32 5/7 недель, 32 6/7 недель, 33 недель, 33 1/7 недель, 33 2/7 недель, 33 3/7 недель, 33 4/7 недель, 33 5/7 недель, 33 6/7 недель, 34 недель, 34 1/7 недель, 34 2/7 недель, 34 3/7 недель, 34 4/7 недель, 34 5/7 недель, 34 6/7 недель, 35 недель, 35 1/7 недель, 35 2/7 недель, 35 3/7 недель, 35 4/7 недель, 35 5/7 недель, 35 6/7 недель, 36 недель, 36 1/7 недель, 36 2/7 недель, 36 3/7 недель, 36 4/7 недель, 5 36 5/7 недель, 36 6/7 недель, 37 недель, 37 1/7 недель, 37 2/7 недель, 37 3/7 недель, 37 4/7 недель, 37 5/7 недель, 37 6/7 недель, 38 недель, 38 1/7 недель, 38 2/7 недель, 38 3/7 недель, 38 4/7 недель, 38 5/7 недель, 38 6/7 недель, 39 недель, 39 1/7 недель, 39 2/7 недель, 39 3/7 недель, 39 4/7 недель, 39 5/7 недель, 39 6/7 недель, 40 недель, 40 1/7 недель, 40 2/7 недель, 40 3/7 недель, 40 4/7 недель, 40 5/7 недель, 40 6/7 недель, 41 недель, 41 1/7 недель, 41 2/7 недель, 41 3/7 недель, 41 4/7 недель, 41 5/7 недель, 41 6/7 недель, 42 недель, 42 1/7 недель, 42 2/7 недель, 10 42 3/7 недель, 42 4/7 недель, 42 5/7 недель, 42 6/7 недель, 43 недель, 43 1/7 недель, 43 2/7 недель, 43 3/7 недель, 43 4/7 недель, 43 5/7 недель, 43 6/7 недель, 44 недель, 44 1/7 недель, 44 2/7 недель, 44 3/7 недель, 44 4/7 недель, 44 5/7 недель, 44 6/7 недель, 45 недель, 45 1/7 недель, 45 2/7 недель, 45 3/7 недель, 45 4/7 недель, 45 5/7 недель, 45 6/7 недель, 46 недель, 46 1/7 недель, 46 2/7 недель, 46 3/7 недель, 46 4/7 недель, 46 5/7 недель, 46 6/7 недель, 47 недель, 47 1/7 недель, 47 2/7 недель, 47 3/7 недель, 47 4/7 недель, 47 5/7 недель, 47 6/7 недель или 48 недель).

15 В некоторых вариантах реализации второй период лечения имеет продолжительность от около четырех недель до около 44 недель, продолжительность от около четырех недель до около 36 недель, продолжительность от около четырех недель до около 24 недель, продолжительность от около пяти недель до около 20 недель, продолжительность от около шести недель до около 18 недель, продолжительность от около восьми недель до около 16 недель или продолжительность от около 10 недель до около 14 недель (например, 20 продолжительность около 4 недель, 4 1/7 недель, 4 2/7 недель, 4 3/7 недель, 4 4/7 недель, 4 5/7 недель, 4 6/7 недель, 5 недель, 5 1/7 недель, 5 2/7 недель, 5 3/7 недель, 5 4/7 недель, 5 5/7 недель, 5 6/7 недель, 6 недель, 6 1/7 недель, 6 2/7 недель, 6 3/7 недель, 6 4/7 недель, 6 5/7 недель, 6 6/7 недель, 7 недель, 7 1/7 недель, 7 2/7 недель, 7 3/7 недель, 7 4/7 недель, 7 5/7 недель, 7 6/7 недель, 8 недель, 8 1/7 недель, 8 2/7 недель, 8 3/7 недель, 8 4/7 недель, 8 5/7 недель, 8 6/7 недель, 9 недель, 9 1/7 недель, 9 2/7 недель, 9 3/7 недель, 9 4/7 недель, 9 5/7 25 недель, 9 6/7 недель, 10 недель, 10 1/7 недель, 10 2/7 недель, 10 3/7 недель, 10 4/7 недель, 10 5/7 недель, 10 6/7 недель, 11 недель, 11 1/7 недель, 11 2/7 недель, 11 3/7 недель, 11 4/7 недель, 11 5/7 недель, 11 6/7 недель, 12 недель, 12 1/7 недель, 12 2/7 недель, 12 3/7 недель, 12 4/7 недель, 12 5/7 недель, 12 6/7 недель, 13 недель, 13 1/7 недель, 13 2/7 недель, 13 3/7 недель, 13 4/7 недель, 13 5/7 недель, 13 6/7 недель, 14 недель, 14 1/7 недель, 14 2/7 недель, 14 3/7 недель, 14 4/7 недель, 14 5/7 недель, 14 6/7 недель, 15 недель, 15 1/7 недель, 15 2/7 недель, 30 15 3/7 недель, 15 4/7 недель, 15 5/7 недель, 15 6/7 недель, 16 недель, 16 1/7 недель, 16 2/7 недель, 16 3/7 недель, 16 4/7 недель, 16 5/7 недель, 16 6/7 недель, 17 недель, 17 1/7 недель, 17 2/7 недель, 17 3/7 недель, 17 4/7 недель, 17 5/7 недель, 17 6/7 недель, 18 недель, 18 1/7 недель, 18 2/7 недель, 18 3/7 недель, 18 4/7 недель, 18 5/7 недель, 18 6/7 недель, 19 недель, 19 1/7 недель, 19 2/7 недель, 19 3/7 недель, 19 4/7 недель, 19 5/7 недель, 19 6/7 недель, 20 недель, 20 1/7 недель, 20 2/7 недель, 20 3/7 недель, 20 4/7 недель, 20 5/7 недель, 20 6/7 недель, 21 недель, 35 21 1/7 недель, 21 2/7 недель, 21 3/7 недель, 21 4/7 недель, 21 5/7 недель, 21 6/7 недель, 22 недель, 22 1/7 недель, 22 2/7 недель, 22 3/7 недель, 22 4/7 недель, 22 5/7 недель, 22 6/7 недель, 23 недель, 23 1/7 недель, 23 2/7 недель, 23 3/7 недель, 23 4/7 недель, 23 5/7 недель, 23 6/7 недель, 24 недель, 24 1/7 недель, 24 2/7 недель, 24 3/7 недель, 24 4/7 недель, 24 5/7 недель, 24 6/7 недель, 25 недель, 25 1/7 недель, 25 2/7 недель, 25 3/7 недель, 25 4/7 недель, 25 5/7 недель, 25 6/7 недель, 26 недель, 26 1/7 недель, 26 2/7 недель, 26 3/7 недель, 26 4/7 недель, 26 5/7 недель, 40 26 6/7 недель, 27 недель, 27 1/7 недель, 27 2/7 недель, 27 3/7 недель, 27 4/7 недель, 27 5/7 недель, 27 6/7 недель, 28 недель, 28 1/7 недель, 28 2/7 недель, 28 3/7 недель, 28 4/7 недель, 28 5/7 недель, 28 6/7 недель, 29 недель, 29 1/7 недель, 29 2/7 недель, 29 3/7 недель, 29 4/7 недель, 29 5/7 недель, 29 6/7 недель, 30 недель, 30 1/7 недель,





9 5/7 недель, 9 6/7 недель, 10 недель, 10 1/7 недель, 10 2/7 недель, 10 3/7 недель, 10 4/7 недель, 10 5/7 недель, 10 6/7 недель, 11 недель, 11 1/7 недель, 11 2/7 недель, 11 3/7 недель, 11 4/7 недель, 11 5/7 недель, 11 6/7 недель, 12 недель).

5 В некоторых вариантах реализации время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет около одной недели, около двух недель, около трех недель, около четырех недель, около пяти недель или около шести недель. В некоторых вариантах реализации время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет около 1 недели, 1 1/7 недель, 1 2/7 недель, 1 3/7 недель, 1 4/7 недель, 1 5/7 недель, 1 6/7 недель, 2 недель, 2 1/7 недель, 2 2/7 недель, 2 3/7 недель, 2 4/7 недель, 2 5/7 недель, 2 6/7 недель, 3 недель, 3 1/7 недель, 3 2/7 недель, 10 3 3/7 недель, 3 4/7 недель, 3 5/7 недель, 3 6/7 недель, 4 недель, 4 1/7 недель, 4 2/7 недель, 4 3/7 недель, 4 4/7 недель, 4 5/7 недель, 4 6/7 недель, 5 недель, 5 1/7 недель, 5 2/7 недель, 5 3/7 недель, 5 4/7 недель, 5 5/7 недель, 5 6/7 недель или 6 недель.

15 В некоторых вариантах реализации время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет от около одного месяца до около восьми месяцев, от около одного месяца до около четырех месяцев. В некоторых вариантах реализации время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет около 4 недель, 4 1/7 недель, 4 2/7 недель, 4 3/7 недель, 4 4/7 недель, 4 5/7 недель, 4 6/7 недель, 5 недель, 5 1/7 недель, 5 2/7 недель, 5 3/7 недель, 5 4/7 недель, 5 5/7 недель, 5 6/7 недель, 6 недель, 6 1/7 недель, 6 2/7 недель, 6 3/7 недель, 6 4/7 недель, 6 5/7 недель, 6 6/7 недель, 7 недель, 7 1/7 недель, 7 2/7 недель, 20 7 3/7 недель, 7 4/7 недель, 7 5/7 недель, 7 6/7 недель, 8 недель, 8 1/7 недель, 8 2/7 недель, 8 3/7 недель, 8 4/7 недель, 8 5/7 недель, 8 6/7 недель, 9 недель, 9 1/7 недель, 9 2/7 недель, 9 3/7 недель, 9 4/7 недель, 9 5/7 недель, 9 6/7 недель, 10 недель, 10 1/7 недель, 10 2/7 недель, 10 3/7 недель, 10 4/7 недель, 10 5/7 недель, 10 6/7 недель, 11 недель, 11 1/7 недель, 11 2/7 недель, 11 3/7 недель, 11 4/7 недель, 11 5/7 недель, 11 6/7 недель, 12 недель, 12 1/7 недель, 12 2/7 недель, 12 3/7 недель, 12 4/7 недель, 12 5/7 недель, 12 6/7 недель, 13 недель, 13 1/7 недель, 13 2/7 недель, 13 3/7 недель, 13 4/7 недель, 13 5/7 недель, 13 6/7 недель, 14 недель, 14 1/7 недель, 25 14 2/7 недель, 14 3/7 недель, 14 4/7 недель, 14 5/7 недель, 14 6/7 недель, 15 недель, 15 1/7 недель, 15 2/7 недель, 15 3/7 недель, 15 4/7 недель, 15 5/7 недель, 15 6/7 недель или 16 недель.

В некоторых вариантах реализации время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет около одного месяца.

30 В некоторых вариантах реализации время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет около двух месяцев.

В некоторых вариантах реализации время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет около трех месяцев.

35 В некоторых вариантах реализации время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет около четырех месяцев.

В некоторых вариантах реализации время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет около пяти месяцев.

В некоторых вариантах реализации время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет около шести месяцев.

40 В некоторых вариантах реализации данного изобретения пациенту вводят (например, периодически) терапию прикрытия в течение первого и/или второго периода лечения.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения терапию прикрытия не назначают пациенту

в течение времени, прошедшего между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия вводят пациенту одновременно с антагонистом GnRH, до введения антагониста GnRH или после введения антагониста GnRH. В некоторых вариантах реализации терапию прикрытия вводят в виде комбинации с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH, эстроген и одно или более дополнительных средств, таких как прогестин, в одной фармацевтической композиции. Например, терапию прикрытия могут назначать в виде комбинации с фиксированной дозой антагониста GnRH, эстрогена (например, в форме  $\beta$ 17-эстрадиола, этинилэстрадиола или конъюгированного эстрогена, такого как конъюгированный лошадиный эстроген) и/или прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетат (также обозначаемый в данном документе как «NETA»), среди других агентов, таких как прогестерон, норгестимат, медроксипрогестерон и дроспиренон) в форме одной фармацевтической композиции, такая как отдельная таблетка, капсула, гелевая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия. В некоторых вариантах реализации терапию прикрытия вводят перорально, трансдермально или интравагинально.

В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия вводят пациенту в виде одной или более доз в день, неделю, месяц или год, например, ежедневно, например, от 1 до 10 раз в день или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и более раз в день). В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия вводят пациенту один раз в сутки, например, одновременно с антагонистом GnRH. Например, антагонист GnRH может вводиться пациенту перорально, и одновременно с пероральным введением антагониста GnRH, терапию прикрытия могут вводить пациенту перорально, чрескожно или интравагинально. В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия вводят пациенту в виде фармацевтической композиции, которая дополнительно включает антагонист GnRH, такой как отдельная таблетка, капсула, гелевая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия, например, как описано выше и в данном документе.

В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия вводят пациенту один раз в сутки с последующим введением антагониста GnRH. Например, антагонист GnRH может вводиться пациенту перорально с последующим пероральным введением антагониста GnRH, терапию прикрытия могут вводить пациенту перорально, чрескожно или интравагинально.

В некоторых вариантах реализации терапию прикрытия вводят пациенту один раз в сутки до введения антагониста GnRH. Например, антагонист GnRH может вводиться пациенту перорально до перорального введения антагониста GnRH, терапию прикрытия могут вводить пациенту перорально, чрескожно или интравагинально.

В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия включает эстроген. В некоторых вариантах реализации эстроген выбран из группы, состоящей из  $\beta$ 17-эстрадиола, этинилэстрадиола и конъюгированных эстрогенов, таких как конъюгированные лошадиные эстрогены.

В некоторых вариантах реализации эстроген представляет собой  $\beta$ 17-эстрадиол.  $\beta$ 17-Эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 мг до около 2,5 мг, например в дозе около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг или 2,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации  $\beta$ 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг, например, путем перорального

введения. В некоторых вариантах реализации  $\beta$ 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения.

5  $\beta$ 17-Эстрадиол можно вводить пациенту один или более раз в день, неделю или месяц.  $\beta$ 17-Эстрадиол можно вводить пациенту, например, в количестве от около 0,1 мг/день до около 2,5 мг/день, например, в количестве около 0,1 мг/день, 0,2 мг/день, 0,3 мг/день, 0,4 мг/день, 0,5 мг/день, 0,6 мг/день, 0,7 мг/день, 0,8 мг/день, 0,9 мг/день, 1,0 мг/день, 1,1 мг/день, 1,2 мг/день, 1,3 мг/день, 1,4 мг/день, 1,5 мг/день, 1,6 мг/день, 1,7 мг/день, 1,8 мг/день, 1,9 мг/день, 2,0 мг/день, 2,1 мг/день, 2,2 мг/день, 2,3 мг/день, 2,4 мг/день или 2,5 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации  $\beta$ 17-эстрадиол вводят пациенту в количестве 1,0 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации  $\beta$ 17-эстрадиол вводят пациенту в количестве 0,5 мг/день, например, путем перорального введения.

10 В некоторых вариантах реализации эстроген представляет собой этинилэстрадиол. Этинилэстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 1,0 мкг до около 6,0 мкг, например в дозе около 1,0 мкг, 1,1 мкг, 1,2 мкг, 1,3 мкг, 1,4 мкг, 1,5 мкг, 1,6 мкг, 1,7 мкг, 1,8 мкг, 1,9 мкг, 2,0 мкг, 2,1 мкг, 2,2 мкг, 2,3 мкг, 2,4 мкг, 2,5 мкг, 2,6 мкг, 2,7 мкг, 2,8 мкг, 2,9 мкг, 3,0 мкг, 3,1 мкг, 3,2 мкг, 3,3 мкг, 3,4 мкг, 3,5 мкг, 3,6 мкг, 3,7 мкг, 3,8 мкг, 3,9 мкг, 4,0 мкг, 4,1 мкг, 4,2 мкг, 4,2 мкг, 4,3 мкг, 4,4 мкг, 4,5 мкг, 4,6 мкг, 4,7 мкг, 4,8 мкг, 4,9 мкг, 5,0 мкг, 5,1 мкг, 5,2 мкг, 5,3 мкг, 5,4 мкг, 5,5 мкг, 5,6 мкг, 5,7 мкг, 5,8 мкг, 5,9 мкг или 6,0 мкг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации этинилэстрадиол вводят пациенту в дозе 5,0 мкг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации этинилэстрадиол вводят пациенту в дозе 2,5 мкг, например, путем перорального введения.

20 Этинилэстрадиол можно вводить пациенту один или более раз в день, неделю или месяц. Этинилэстрадиол можно вводить пациенту, например, в количестве от около 1,0 мкг/день до около 6,0 мкг/день, например, в количестве около 1,0 мкг/день, 1,1 мкг/день, 1,2 мкг/день, 1,3 мкг/день, 1,4 мкг/день, 1,5 мкг/день, 1,6 мкг/день, 1,7 мкг/день, 1,8 мкг/день, 1,9 мкг/день, 2,0 мкг/день, 2,1 мкг/день, 2,2 мкг/день, 2,3 мкг/день, 2,4 мкг/день, 2,5 мкг/день, 2,6 мкг/день, 2,7 мкг/день, 2,8 мкг/день, 2,9 мкг/день, 3,0 мкг/день, 3,1 мкг/день, 3,2 мкг/день, 3,3 мкг/день, 3,4 мкг/день, 3,5 мкг/день, 3,6 мкг/день, 3,7 мкг/день, 3,8 мкг/день, 3,9 мкг/день, 4,0 мкг/день, 4,1 мкг/день, 4,2 мкг/день, 4,2 мкг/день, 4,3 мкг/день, 4,4 мкг/день, 4,5 мкг/день, 4,6 мкг/день, 4,7 мкг/день, 4,8 мкг/день, 4,9 мкг/день, 5,0 мкг/день, 5,1 мкг/день, 5,2 мкг/день, 5,3 мкг/день, 5,4 мкг/день, 5,5 мкг/день, 5,6 мкг/день, 5,7 мкг/день, 5,8 мкг/день, 5,9 мкг/день или 6,0 мкг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации этинилэстрадиол вводят пациенту в количестве 5,0 мкг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации этинилэстрадиол вводят пациенту в количестве 2,5 мкг/день, например, путем перорального введения.

30 В некоторых вариантах реализации эстроген представляет собой конъюгированный эстроген, такой как конъюгированный лошадиный эстроген. Конъюгированный эстроген можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 мг до около 2,0 мг, например в дозе около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг или 2,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации конъюгированный эстроген вводят пациенту в дозе 0,625 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации конъюгированный эстроген вводят пациенту в дозе 0,45 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации конъюгированный эстроген вводят пациенту в дозе 0,3 мг, например, путем перорального введения.

40 Конъюгированный эстроген можно вводить пациенту один или более раз в день, неделю или месяц. Конъюгированный эстроген можно вводить пациенту, например, в количестве от около 0,1 мг/день до около

2,0 мг/день, например, в количестве около 0,1 мг/день, 0,2 мг/день, 0,3 мг/день, 0,4 мг/день, 0,5 мг/день, 0,6 мг/день, 0,7 мг/день, 0,8 мг/день, 0,9 мг/день, 1,0 мг/день, 1,1 мг/день, 1,2 мг/день, 1,3 мг/день, 1,4 мг/день, 1,5 мг/день, 1,6 мг/день, 1,7 мг/день, 1,8 мг/день, 1,9 мг/день или 2,0 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации конъюгированный эстроген вводят пациенту в количестве 0,625 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации конъюгированный эстроген вводят пациенту в количестве 0,45 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации конъюгированный эстроген вводят пациенту в количестве 0,3 мг/день, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия включает прогестин. В некоторых вариантах реализации прогестин выбран из группы, состоящей из норэтиндрона или его сложного эфира, такого как норэтиндронацетат, или другого агента, такого как прогестерон, норгестимат, медроксипрогестерон или дроспиренон.

В некоторых вариантах реализации прогестин представляет собой норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такое как сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетат.

В некоторых вариантах реализации прогестин представляет собой норэтистерон. Норэтиндрон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,05 мг до около 5,0 мг, например в дозе около 0,05 мг, 0,06 мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг или 5,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации норэтиндрон вводят пациенту в дозе 1,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации норэтиндрон вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации норэтиндрон вводят пациенту в дозе 0,1 мг, например, путем перорального введения.

Норэтиндрон можно вводить пациенту один или более раз в день, неделю или месяц. Норэтиндрон можно вводить пациенту, например, в количестве от около 0,05 мг/день до около 5,0 мг/день, например, в количестве около 0,05 мг/день, 0,06 мг/день, 0,07 мг/день, 0,08 мг/день, 0,09 мг/день, 0,1 мг/день, 0,2 мг/день, 0,3 мг/день, 0,4 мг/день, 0,5 мг/день, 0,6 мг/день, 0,7 мг/день, 0,8 мг/день, 0,9 мг/день, 1,0 мг/день, 1,1 мг/день, 1,2 мг/день, 1,3 мг/день, 1,4 мг/день, 1,5 мг/день, 1,6 мг/день, 1,7 мг/день, 1,8 мг/день, 1,9 мг/день, 2,0 мг/день, 2,1 мг/день, 2,2 мг/день, 2,3 мг/день, 2,4 мг/день, 2,5 мг/день, 2,6 мг/день, 2,7 мг/день, 2,8 мг/день, 2,9 мг/день, 3,0 мг/день, 3,1 мг/день, 3,2 мг/день, 3,3 мг/день, 3,4 мг/день, 3,5 мг/день, 3,6 мг/день, 3,7 мг/день, 3,8 мг/день, 3,9 мг/день, 4,0 мг/день, 4,1 мг/день, 4,2 мг/день, 4,3 мг/день, 4,4 мг/день, 4,5 мг/день, 4,6 мг/день, 4,7 мг/день, 4,8 мг/день, 4,9 мг/день или 5,0 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации норэтиндрон вводят пациенту в количестве 1,0 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации норэтиндрон вводят пациенту в количестве 0,5 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации норэтиндрон вводят пациенту в количестве 0,1 мг/день, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах реализации прогестин представляет собой ацетат норэтистерона. Норэтиндрона ацетат можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,05 мг до около 5,0 мг, например в дозе около 0,05 мг, 0,06 мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг,



2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг или 5,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации норэтиндронацетат вводят пациенту в дозе 1,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации норэтиндронацетат вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации норэтиндронацетат вводят пациенту в дозе 0,1 мг, например, путем перорального введения.

Норэтиндрона ацетат можно вводить пациенту один или более раз в день, неделю или месяц. Норэтиндрона ацетат можно вводить пациенту, например, в количестве от около 0,05 мг/день до около 5,0 мг/день, например, в количестве около 0,05 мг/день, 0,06 мг/день, 0,07 мг/день, 0,08 мг/день, 0,09 мг/день, 0,1 мг/день, 0,2 мг/день, 0,3 мг/день, 0,4 мг/день, 0,5 мг/день, 0,6 мг/день, 0,7 мг/день, 0,8 мг/день, 0,9 мг/день, 1,0 мг/день, 1,1 мг/день, 1,2 мг/день, 1,3 мг/день, 1,4 мг/день, 1,5 мг/день, 1,6 мг/день, 1,7 мг/день, 1,8 мг/день, 1,9 мг/день, 2,0 мг/день, 2,1 мг/день, 2,2 мг/день, 2,3 мг/день, 2,4 мг/день, 2,5 мг/день, 2,6 мг/день, 2,7 мг/день, 2,8 мг/день, 2,9 мг/день, 3,0 мг/день, 3,1 мг/день, 3,2 мг/день, 3,3 мг/день, 3,4 мг/день, 3,5 мг/день, 3,6 мг/день, 3,7 мг/день, 3,8 мг/день, 3,9 мг/день, 4,0 мг/день, 4,1 мг/день, 4,2 мг/день, 4,3 мг/день, 4,4 мг/день, 4,5 мг/день, 4,6 мг/день, 4,7 мг/день, 4,8 мг/день, 4,9 мг/день или 5,0 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации норэтиндронацетат вводят пациенту в количестве 1,0 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации норэтиндронацетат вводят пациенту в количестве 0,5 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации норэтиндронацетат вводят пациенту в количестве 0,1 мг/день, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах реализации прогестин представляет собой прогестерон. Прогестерон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 50 мг до около 250 мг, например в дозе около 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг или 250 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации прогестерон вводят пациенту в дозе 200 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации прогестерон вводят пациенту в дозе 100 мг, например, путем перорального введения.

Прогестерон можно вводить пациенту один или более раз в день, неделю или месяц. Прогестерон можно вводить пациенту, например, в количестве от около 50 мг/день до около 250 мг/день, например в дозе около 50 мг/день, 55 мг/день, 60 мг/день, 65 мг/день, 70 мг/день, 75 мг/день, 80 мг/день, 85 мг/день, 90 мг/день, 95 мг/день, 100 мг/день, 105 мг/день, 110 мг/день, 115 мг/день, 120 мг/день, 125 мг/день, 130 мг/день, 135 мг/день, 140 мг/день, 145 мг/день, 150 мг/день, 155 мг/день, 160 мг/день, 165 мг/день, 170 мг/день, 175 мг/день, 180 мг/день, 185 мг/день, 190 мг/день, 195 мг/день, 200 мг/день, 205 мг/день, 210 мг/день, 215 мг/день, 220 мг/день, 225 мг/день, 230 мг/день, 235 мг/день, 240 мг/день, 245 мг/день или 250 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации прогестерон вводят пациенту в количестве 200 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации прогестерон вводят пациенту в количестве 100 мг/день, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах реализации прогестин представляет собой норгестимат. Норгестимат можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,01 мг до около 2,0 мг, например в дозе около 0,01 мг, 0,02 мг, 0,03 мг, 0,04 мг, 0,05 мг, 0,06 мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг или 2,0 мг, например,

путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации норгестимат вводят пациенту в дозе 0,09 мг, например, путем перорального введения.

Норгестимат можно вводить пациенту один или более раз в день, неделю или месяц. Норгестимат можно вводить пациенту, например, в количестве от около 0,01 мг/день до около 2,0 мг/день, например, в количестве около 0,01 мг/день, 0,02 мг/день, 0,03 мг/день, 0,04 мг/день, 0,05 мг/день, 0,06 мг/день, 0,07 мг/день, 0,08 мг/день, 0,09 мг/день, 0,1 мг/день, 0,2 мг/день, 0,3 мг/день, 0,4 мг/день, 0,5 мг/день, 0,6 мг/день, 0,7 мг/день, 0,8 мг/день, 0,9 мг/день, 1,0 мг/день, 1,1 мг/день, 1,2 мг/день, 1,3 мг/день, 1,4 мг/день, 1,5 мг/день, 1,6 мг/день, 1,7 мг/день, 1,8 мг/день, 1,9 мг/день или 2,0 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации норгестимат вводят пациенту в количестве 0,09 мг/день, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах реализации прогестин представляет собой медроксипрогестерон. Медроксипрогестерон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,5 мг до около 10,0 мг, например в дозе около 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг, 5,0 мг, 5,1 мг, 5,2 мг, 5,3 мг, 5,4 мг, 5,5 мг, 5,6 мг, 5,7 мг, 5,8 мг, 5,9 мг, 6,0 мг, 6,1 мг, 6,2 мг, 6,3 мг, 6,4 мг, 6,5 мг, 6,6 мг, 6,7 мг, 6,8 мг, 6,9 мг, 7,0 мг, 7,1 мг, 7,2 мг, 7,3 мг, 7,4 мг, 7,5 мг, 7,6 мг, 7,7 мг, 7,8 мг, 7,9 мг, 8,0 мг, 8,1 мг, 8,2 мг, 8,3 мг, 8,4 мг, 8,5 мг, 8,6 мг, 8,7 мг, 8,8 мг, 8,9 мг, 9,0 мг, 9,1 мг, 9,2 мг, 9,3 мг, 9,4 мг, 9,5 мг, 9,6 мг, 9,7 мг, 9,8 мг, 9,9 мг или 10,0 мг, например путем пероральным путем введения. В некоторых вариантах реализации медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 5,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 2,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 1,5 мг, например, путем перорального введения.

Медроксипрогестерон можно вводить пациенту один или более раз в день, неделю или месяц. Медроксипрогестерон можно вводить пациенту, например, в количестве от около 0,5 мг/день до около 10,0 мг/день, например, в количестве около 0,5 мг/день, 0,6 мг/день, 0,7 мг/день, 0,8 мг/день, 0,9 мг/день, 1,0 мг/день, 1,1 мг/день, 1,2 мг/день, 1,3 мг/день, 1,4 мг/день, 1,5 мг/день, 1,6 мг/день, 1,7 мг/день, 1,8 мг/день, 1,9 мг/день, 2,0 мг/день, 2,1 мг/день, 2,2 мг/день, 2,3 мг/день, 2,4 мг/день, 2,5 мг/день, 2,6 мг/день, 2,7 мг/день, 2,8 мг/день, 2,9 мг/день, 3,0 мг/день, 3,1 мг/день, 3,2 мг/день, 3,3 мг/день, 3,4 мг/день, 3,5 мг/день, 3,6 мг/день, 3,7 мг/день, 3,8 мг/день, 3,9 мг/день, 4,0 мг/день, 4,1 мг/день, 4,2 мг/день, 4,3 мг/день, 4,4 мг/день, 4,5 мг/день, 4,6 мг/день, 4,7 мг/день, 4,8 мг/день, 4,9 мг/день, 5,0 мг/день, 5,1 мг/день, 5,2 мг/день, 5,3 мг/день, 5,4 мг/день, 5,5 мг/день, 5,6 мг/день, 5,7 мг/день, 5,8 мг/день, 5,9 мг/день, 6,0 мг/день, 6,1 мг/день, 6,2 мг/день, 6,3 мг/день, 6,4 мг/день, 6,5 мг/день, 6,6 мг/день, 6,7 мг/день, 6,8 мг/день, 6,9 мг/день, 7,0 мг/день, 7,1 мг/день, 7,2 мг/день, 7,3 мг/день, 7,4 мг/день, 7,5 мг/день, 7,6 мг/день, 7,7 мг/день, 7,8 мг/день, 7,9 мг/день, 8,0 мг/день, 8,1 мг/день, 8,2 мг/день, 8,3 мг/день, 8,4 мг/день, 8,5 мг/день, 8,6 мг/день, 8,7 мг/день, 8,8 мг/день, 8,9 мг/день, 9,0 мг/день, 9,1 мг/день, 9,2 мг/день, 9,3 мг/день, 9,4 мг/день, 9,5 мг/день, 9,6 мг/день, 9,7 мг/день, 9,8 мг/день, 9,9 мг/день или 10,0 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации медроксипрогестерон вводят пациенту в количестве 5,0 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации медроксипрогестерон вводят пациенту в количестве 2,5 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации медроксипрогестерон вводят пациенту в количестве 1,5 мг/день, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах реализации прогестин представляет собой дроспиренон. Дроспиренон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 мг до около 1,0 мг, например в дозе около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг или 1,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации дроспиренон вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения.

5 В некоторых вариантах реализации дроспиренон вводят пациенту в дозе 0,25 мг, например, путем перорального введения.

Дроспиренон можно вводить пациенту один или более раз в день, неделю или месяц. Дроспиренон можно вводить пациенту, например, в количестве от около 0,1 мг/день до около 1,0 мг/день, например, в количестве около 0,1 мг/день, 0,2 мг/день, 0,3 мг/день, 0,4 мг/день, 0,5 мг/день, 0,6 мг/день, 0,7 мг/день, 0,8 мг/день, 0,9 мг/день или 1,0 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации дроспиренон вводят пациенту в количестве 0,5 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации дроспиренон вводят пациенту в количестве 0,25 мг/день, например, путем перорального введения.

15 В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия включает эстроген и прогестин. В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия включает  $\beta$ 17-эстрадиол и норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такое как сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетат.

В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия включает от около 0,75 мг до около 1,25 мг  $\beta$ 17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и от около 0,25 мг до около 0,75 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, сложного эфира норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетата, например, для перорального введения. В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия включает 1,0 мг  $\beta$ 17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, сложного эфира норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетата, например, для перорального введения. В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия включает 1,0 мг  $\beta$ 17-эстрадиола, например, вводимого перорально и в той же фармацевтической композиции, и 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, сложного эфира норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетата, например, для перорального введения. В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия включает 1,0 мг  $\beta$ 17-эстрадиола, например, вводимого перорально и отдельной фармацевтической композиции, и 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, сложного эфира норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетата, например, для перорального введения.

35 В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH вводят пациенту в виде композиции с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH (например, в количестве около 100 мг или около 200 мг соединения любой из формул (I) – (VI)), от около 0,75 мг до около 1,25 мг  $\beta$ 17-эстрадиола и от около 0,25 мг до около 0,75 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например сложного эфира норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетата. В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH вводят пациенту в виде композиции с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH (например, в количестве около 100 мг или около 200 мг соединения любой из формул (I) – (VI)), около 1,0 мг  $\beta$ 17-эстрадиола

(например, 1,0 мг  $\beta$ 17-эстрадиола) и около 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например сложного эфира норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетата (например, 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например сложного эфира норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетата). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH вводят пациенту в виде композиции с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH (например, в количестве около 100 мг или около 200 мг соединения любой из формул (I) – (VI)), 1,0 мг  $\beta$ 17-эстрадиола и 0,5 мг норэтиндронацетата.

В некоторых вариантах реализации указанную выше композицию с фиксированной дозой вводят пациенту одной или более дозами каждые 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, неделю, месяц или год, например, от 1 до 10 доз каждые 12 часов (например, 1 дозу каждые 12 часов, 2 дозы каждые 12 часов, 3 дозы каждые 12 часов, 4 дозы каждые 12 часов, 5 доз каждые 12 часов, 6 доз каждые 12 часов, 7 доз каждые 12 часов, 8 доз каждые 12 часов, 9 доз каждые 12 часов или 10 доз каждые 12 часов), от 1 до 10 доз каждые 24 часа (например, 1 дозу каждые 24 часа, 2 дозы каждые 24 часа, 3 дозы каждые 24 часа, 4 дозы каждые 24 часа, 5 доз каждые 24 часа, 6 доз каждые 24 часа, 7 доз каждые 24 часа, 8 доз каждые 24 часа, 9 доз каждые 24 часа или 10 доз каждые 24 часа), от 1 до 10 доз в течение 48 часов (например, 1 дозу каждые 48 часов, 2 дозы каждые 48 часов, 3 дозы каждые 48 часов, 4 дозы каждые 48 часов, 5 доз каждые 48 часов, 6 доз каждые 48 часов, 7 доз каждые 48 часов, 8 доз каждые 48 часов, 9 доз каждые 48 часов или 10 доз каждые 48 часов), от 1 до 10 доз каждые 72 часа (например, 1 дозу каждые 72 часа, 2 дозы каждые 72 часа, 3 дозы каждые 72 часа, 4 дозы каждые 72 часа, 5 доз каждые 72 часа, 6 доз каждые 72 часа, 7 доз каждые 72 часа, 8 доз каждые 72 часа, 9 доз каждые 72 часа или 10 доз каждые 72 часа), от 1 до 10 доз в неделю (например, 1 дозу каждую неделю, 2 дозы каждую неделю, 3 дозы каждую неделю, 4 дозы каждую неделю, 5 доз каждую неделю, 6 доз каждую неделю, 7 доз каждую неделю, 8 доз каждую неделю, 9 доз каждую неделю, или 10 доз каждую неделю), или от 1 до 60 доз в месяц (например, 30–60 доз в месяц, например, 1 раз в день, 2 раза в день, 3 раза в день, 4 раза в день, 5 раз в день, 6 раз в день, 7 раз в день, 8 раз в день, 9 раз в день, 10 раз в день, 7 раз в неделю, 8 раз в неделю, 9 раз в неделю, 10 раз в неделю, 11 раз в неделю, 12 раз в неделю, 13 раз в неделю, 14 раз в неделю и более), среди прочего. В некоторых вариантах реализации указанную выше композицию с фиксированной дозой вводят пациенту один раз в день.

В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия включает от около 0,25 мг до около 0,75 мг  $\beta$ 17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и от около 0,05 мг до около 0,2 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, сложного эфира норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетата, например, для перорального введения. В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия включает 0,5 мг  $\beta$ 17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, сложного эфира норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетата, например, для перорального введения. В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия включает 0,5 мг  $\beta$ 17-эстрадиола, например, вводимого перорально и в той же фармацевтической композиции, и 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, сложного эфира норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетата, например, для перорального введения. В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия включает 0,5 мг  $\beta$ 17-эстрадиола, например, вводимого перорально и

отдельной фармацевтической композиции, и 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, сложного эфира норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетата, например, для перорального введения.

5 В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH вводят пациенту в виде композиции с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH (например, в количестве около 100 мг или около 200 мг соединения любой из формул (I) – (VI)), от около 0,25 мг до около 0,75 мг  $\beta$ 17-эстрадиола и от около 0,05 мг до около 0,2 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например сложного эфира норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетата. В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH вводят

10 пациенту в виде композиции с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH (например, в количестве около 100 мг или около 200 мг соединения любой из формул (I) – (VI)), около 0,5 мг  $\beta$ 17-эстрадиола (например, 0,5 мг  $\beta$ 17-эстрадиола) и около 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например сложного эфира норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетата (например, 0,1 мг норэтиндрона или

15 соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например сложного эфира норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетата). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH вводят пациенту в виде композиции с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH (например, в количестве около 100 мг или около 200 мг соединения любой из формул (I) – (VI)), 0,5 мг  $\beta$ 17-эстрадиола и 0,1 мг норэтиндронацетата.

20 В некоторых вариантах реализации любого из вышеперечисленных аспектов данного раскрытия пациент представляет собой женщину в менопаузе возрастом от около 18 до около 48 лет, например пациента возрастом 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 или 48 лет.

В некоторых вариантах осуществления было определено, что у пациента наблюдается концентрация

25 FSH в сыворотке примерно 20 МЕ/л или менее до начала первого и/или второго периода лечения, например, концентрация FSH в сыворотке составляет от около 5 МЕ/л до около 20 МЕ/л (например, концентрация FSH в сыворотке около 5 МЕ/л, 6 МЕ/л, 7 МЕ/л, 8 МЕ/л, 9 МЕ/л, 10 МЕ/л, 11 МЕ/л, 12 МЕ/л, 13 МЕ/л, 14 МЕ/л, 15 МЕ/л, 16 МЕ/л, 17 МЕ/л, 18 МЕ/л, 19 МЕ/л или 20 МЕ/л).

В некоторых вариантах осуществления у пациентки было определено наличие ректального (тип II)

30 и/или вагинального (тип III) узла эндометриоза размером по меньшей мере 2 см до начала первого и/или второго периода лечения. Длину узла эндометриоза II и/или III типа можно оценить, например, с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI).

В некоторых вариантах реализации у пациента было определено, что перед началом первого и/или второго периода лечения ширина переходной зоны составляет около 12 мм или более, например, ширина

35 переходной зоны составляет от около 12 мм до около 20 мм или более (например, ширина переходной зоны от около 12 мм до около 20 мм, от около 12 мм до около 19 мм, от около 12 мм до около 18 мм, от около 12 мм до около 17 мм, от около 12 мм до около 16 мм, от около 12 мм до около 15 мм, от около 12 мм до около 14 мм или более) до начала первого и/или второго периода лечения. Ширину переходной зоны можно оценить, например, с помощью MRI.

40 В некоторых вариантах реализации любого из предшествующих аспектов настоящего изобретения перед началом лечения антагонистом GnRH пациенту вводили (например, без ответа) селективный модулятор рецептора прогестерона (SPRM), такой как улипристалацетат (UPA). В некоторых вариантах реализации до

начала лечения антагонистом GnRH пациенту периодически вводили SPRM, такой как UPA, в количестве от около 1 мг до около 10 мг на дозу (например, в количестве около 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг или 10 мг на дозу) в течение периода лечения продолжительностью, например, от около 1 недели до около 6 месяцев (например, в течение периода лечения продолжительностью около 1 недели, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 1 месяца, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев). В некоторых вариантах реализации перед началом лечения антагонистом GnRH пациенту вводили SPRM, такой как UPA, в одной или более дозах в день (например, в разовой дозе в день) в сумме от около 1 мг до около 10 мг. мг в день (например, всего около 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг или 10 мг в день). В некоторых вариантах реализации пациент не ответил на лечение с помощью SPRM.

10 В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается снижение в сыворотке концентрации FSH, LH, и/или E2 после введения антагониста GnRH пациенту. Снижение сывороточной концентрации LH, FSH и/или E2 может быть достигнуто в течение от около одного дня до около 36 недель с начала второго периода лечения, например, в течение около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 4 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 15  
15 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недели, 34 недели, 35 недель или 36 недель, от начала второго периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель от начала второго периода лечения, например, в течение около 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель  
20 или 24 недель от начала периода лечения).

В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается уменьшение маточных кровотечений после введения антагониста GnRH пациенту. Уменьшение диспареунии может быть достигнуто в течение от около одного дня до около 36 недель от начала второго периода лечения, например, в течение около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 4 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель или 36 недель, от начала второго периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель начала второго периода лечения, например, в течение около 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель или 24 недель от начала второго периода лечения). Уменьшение маточного кровотечения можно оценить с помощью метода щелочного гематина, например, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается аменорея после введения антагониста GnRH пациенту. Аменорея может быть достигнута в течение от около одного дня до около 36 недель от начала второго периода лечения, например, в течение около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 4 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель или 36 недель, от начала второго периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель начала второго периода лечения, например, в течение около 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель или 24 недель от начала второго периода лечения).

В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается уменьшение объема одного или более ректовагинальных узлов эндометриоза после введения антагониста GnRH пациенту. Уменьшение объема одного или более ректовагинальных узлов эндометриоза может быть достигнуто в течение от около одного дня до около 36 недель с начала второго периода лечения, например, в течение около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недели, 34 недели, 35 недель или 36 недель, от начала второго периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель от начала второго периода лечения, например, в течение от около 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель или 24 недель от начала второго периода лечения). Уменьшение объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза можно оценить, например, с помощью MRI и/или TVUS.

В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается уменьшение поражения кишечника одним или более узлами эндометриоза III типа после введения антагониста GnRH пациенту. Уменьшение поражения кишечника одним или более узлами эндометриоза III типа может быть достигнуто в течение от около одного дня до около 36 недель с начала второго периода лечения, например, в течение около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недели, 34 недели, 35 недель или 36 недель, от начала второго периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель от начала второго периода лечения, например, в течение от около 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель или 24 недель от начала второго периода лечения). Уменьшение поражения кишечника одним или более узлами эндометриоза III типа можно оценить, например, с помощью MRI.

В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается уменьшение тазовой боли после введения антагониста GnRH пациенту. Уменьшение тазовой боли может быть достигнуто в течение от около одного дня до около 36 недель от начала второго периода лечения, например, в течение около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель или 36 недель, от начала второго периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель начала второго периода лечения, например, в течение от около 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель или 24 недель от начала второго периода лечения). Уменьшение тазовой боли можно оценить с помощью модифицированной шкалы Бибероглу и Бермана (mB&B), оценки по числовой шкале оценок (NRS) или по шкале вербальной оценки (VRS).

В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается уменьшение дисменореи после введения антагониста GnRH пациенту. Уменьшение дисменореи может быть достигнуто в течение от около одного дня до около 36 недель от начала второго периода лечения, например, в течение от около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10







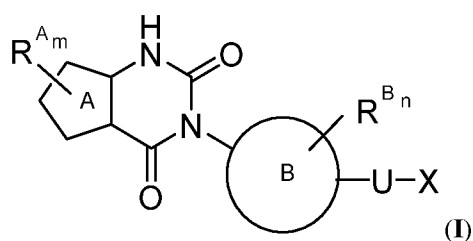
В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается положительная оценка общего впечатления пациента об изменении (PGIC) после введения антагониста GnRH пациенту. Положительная оценка PGIC может быть достигнуто в течение от около одного дня до около 36 недель от начала второго периода лечения, например, в течение около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 4 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3  
5 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель или 36 недель, от начала второго периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель начала второго периода лечения, например, в течение около 12 недель, 13 недель,  
10 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель или 24 недель от начала второго периода лечения).

В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается снижения минеральной плотности костной ткани более чем на 5% в конце второго периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костной ткани пациента, полученным до или в течение первого периода лечения. В некоторых  
15 вариантах реализации у пациента не наблюдается снижения BMD более чем на 4% в конце второго периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костной ткани пациента, полученным до или в течение первого периода лечения. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается снижения BMD более чем на 3% в конце второго периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костной ткани пациента, полученным до или в течение первого периода лечения. В некоторых вариантах  
20 реализации у пациента не наблюдается снижения BMD более чем на 2% в конце второго периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костной ткани пациента, полученным до или в течение первого периода лечения. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается снижения BMD более чем на 1% в конце второго периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костной ткани пациента, полученным до или в течение первого периода лечения.

Методы оценки BMD, которые можно использовать в сочетании со способами по данному изобретению, включают, например, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, например, в  
25 позвоночнике и/или бедренной кости пациента. В некоторых вариантах реализации BMD оценивают путем сравнения концентрации костной специфической щелочной фосфатазы (БАФ) в образце, выделенном от пациента после введения, с концентрацией БАФ в образце, выделенном от пациента до введения антагониста  
30 GnRH. В некоторых вариантах реализации BMD оценивают путем сравнения концентрации дезоксипиридинолина (DPD) в образце, выделенном от пациента после введения, с концентрацией DPD в образце, выделенном от пациента до введения антагониста GnRH. В некоторых вариантах реализации BMD оценивают путем сравнения концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа (CTX) в образце, выделенном от пациента после введения, с концентрацией CTX в образце, выделенном от пациента, до  
35 введения антагониста GnRH. В некоторых вариантах реализации BMD оценивают путем сравнения концентрации N-концевого пептида проколлагена I (PINP) в образце, выделенном от пациента, после введения, с концентрацией PINP в образце, выделенном от пациента до введения антагониста GnRH.

В другом аспекте, раскрытие описывает набор, содержащий антагонист GnRH, такой как антагонист GnRH по любому из вышеуказанных аспектов или вариантам реализации изобретения. Набор может  
40 дополнительно содержать листок-вкладыш, например листок-вкладыш, инструктирующий пользователя набора о введении пациенту антагониста GnRH в соответствии со способом в соответствии с любым из

предыдущих аспектов или вариантами реализации изобретения. В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, содержащийся в наборе, представляет собой соединение, представленное формулой (I)



где кольцо А представляет собой тиафеновое кольцо;

5           каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$   
10 до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо В представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

15           каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

20            $n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

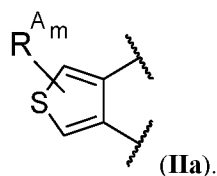
X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

25           Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

30           Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

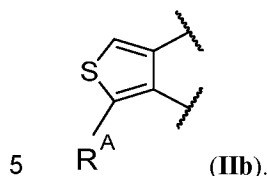
или их фармацевтически приемлемую соль;

В некоторых вариантах реализации формулы (I) кольцо А представляет собой тиафеновое кольцо, представленное формулой (IIa)



В некоторых вариантах реализации формулы (I) или (IIa)  $m$  равно 1.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) или (IIa) кольцо А представляет собой необязательно замещенное тиофеновое кольцо, представленное формулой (IIb)

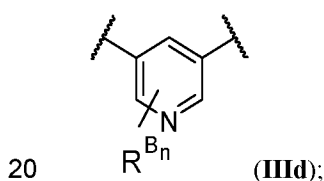
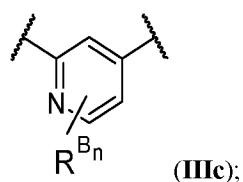
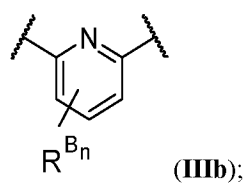
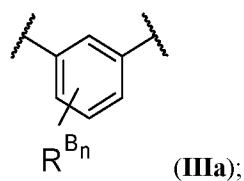


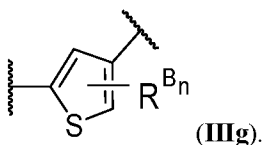
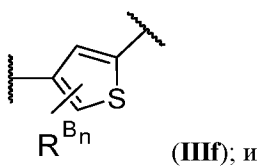
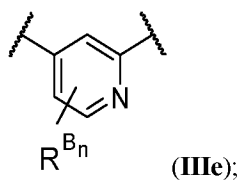
В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb) каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $COOW^1$  или  $CONW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы.

10 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb) каждый  $R^A$  представляет собой  $COOH$  или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb) кольцо В представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиофеновое кольцо.

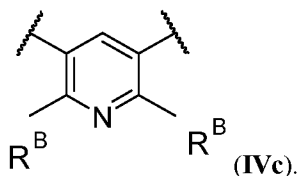
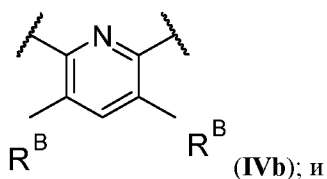
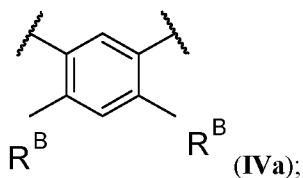
15 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb) кольцо В представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:





В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), или любой из (IIIa) – (IIIg) n равно 2.

- 5 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), или любой из (IIIa) – (IIIg) кольцо B представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



- 10 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или  $OW^4$ , где каждый  $W^4$  независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу.

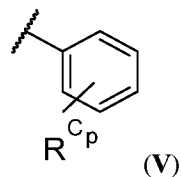
- 15 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома, метильную группу или метоксигруппу.

В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) U представляет собой простую связь.

- 20 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb) любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) X представляет собой группу, представленную  $-O-L-Y$ .

В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc), L представляет собой метиленовую группу.

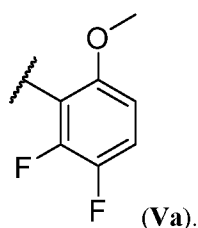
В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) Y представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (V)



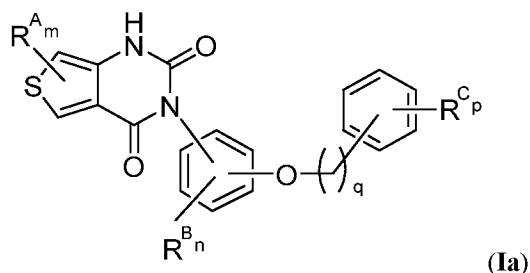
5 где каждый R<sup>C</sup> независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW<sup>9</sup>, где каждый W<sup>9</sup> независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; и

p представляет собой целое число от 0 до 3.

10 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), любой из (IVa) – (IVc) или (V) Y представляет собой замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (Va)



В некоторых вариантах реализации соединение представлено формулой (Ia)



15 где каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную

20 низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW<sup>4</sup>, COW<sup>4</sup>, COOW<sup>4</sup> или CONW<sup>5</sup>W<sup>6</sup>, где от W<sup>4</sup> до W<sup>6</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>5</sup> и W<sup>6</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

25

n равно целому числу от 0 до 2;

q равно целому числу от 0 до 3;

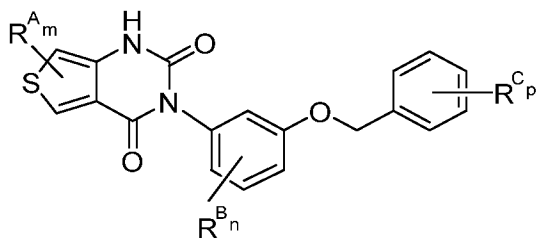
30 каждый R<sup>C</sup> независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую

алкильную группу или OW<sup>9</sup>, где каждый W<sup>9</sup> независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; и

р равно целому числу от 0 до 3;

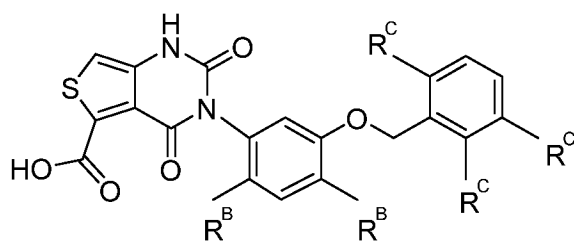
или их фармацевтически приемлемую соль;

5 В некоторых вариантах реализации соединение представлено формулой (Ib)



(Ib).

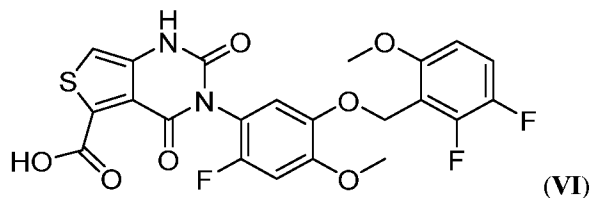
В некоторых вариантах реализации соединение представлено формулой (Ic)



(Ic)

или их фармацевтически приемлемую соль;

10 В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновую кислоту, представленное формулой (VI)



(VI)

или их фармацевтически приемлемую соль;

15 В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой холиновую соль соединения, представленную формулой (VI), 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилатом холина.

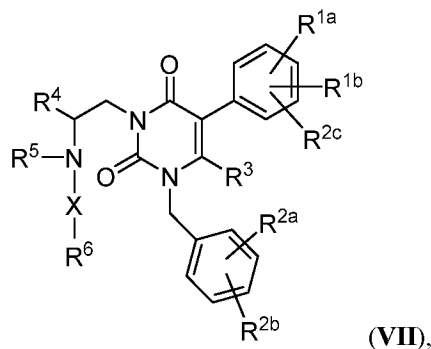
В некоторых вариантах реализации 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилата холин находится в кристаллическом состоянии.

20 В некоторых вариантах реализации 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилата холин демонстрирует характеристические пики порошкового рентгеноструктурного анализа (пРСА) при около 7,1° 2θ, около 11,5° 2θ, около 19,4° 2θ, около 21,5° 2θ, около 22,0° 2θ, около 22,6° 2θ, около 23,5° 2θ и около 26,2° 2θ.

25 В некоторых вариантах реализации 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоксилата холин демонстрирует пики <sup>13</sup>C твердотельного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) сосредоточены при около 55,5 м. д., около 57,1 м. д., около 58,7 м. д., около 69,8 м. д., около 98,1 м. д., около 110,3 м. д., около 111,6 м. д., около 113,7 м. д., около 118,0 м. д., около 145,3 м. д., около 149,8 м. д. и около 155,8 м. д.

В некоторых вариантах реализации 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино [3,4d]пиримидин-5-карбоксилата холин демонстрирует пики  $^{19}\text{F}$  твердотельного ЯМР сосредоточены при около -151,8 м. д., -145,2 м. д. и -131,6 м. д.

5 В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, содержащийся в наборе, представляет собой соединение, представленное формулой (VII)



где  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$  и  $R_{1c}$  являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-4}$ алкил, гидроксиль или алкокси, или  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  взяты вместе с образованием  $-\text{OCH}_2\text{O}-$  или  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ;

10  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой водород, галоген, трифторметил, циано или  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ;

$R_3$  представляет собой водород или метил;

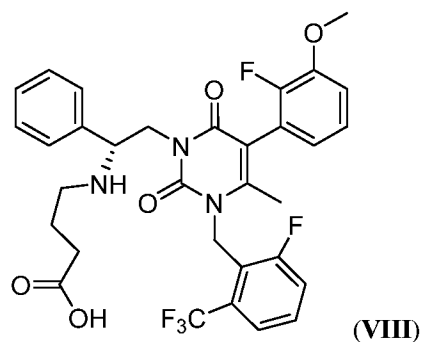
$R_4$  представляет собой фенил или  $C_{3-7}$ алкил;

$R_5$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

15  $R_6$  представляет собой  $-\text{COOH}$  или изомер кислоты; и

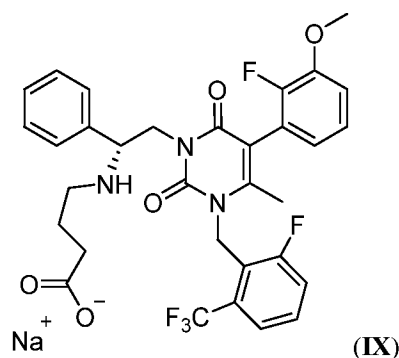
X представляет собой  $C_{1-6}$ алкандиол, необязательно замещенный от 1 до 3  $C_{1-6}$ алкильными группами; или их фармацевтически приемлемую соль;

В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH представляет собой соединение, представленное формулой (VIII)

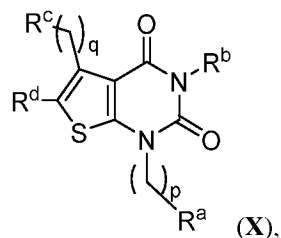


20 или их фармацевтически приемлемую соль; В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH представляет собой натриевую соль соединения, представленного формулой (VIII), которое представлено формулой (IX) ниже.





В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, содержащийся в наборе, представляет собой соединение, представленное формулой (X)



5 где  $R^a$  представляет собой атом водорода, необязательно замещенную арильную группу (такую как арильная группа, которая может иметь от 1 до 5 заместителей, выбранных из галогена, нитро, циано, amino, карбоксильной группы, которая может быть этерифицированной или амидированной, может представлять собой алкилендиокси, алкил, алкокси, алкилтио, алкилсульфинил и алкилсульфонил), необязательно замещенную циклоалкильную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

10  $R^b$  представляет собой необязательно замещенную азотсодержащую гетероциклическую группу;

$R^c$  представляет собой необязательно замещенную аминогруппу;

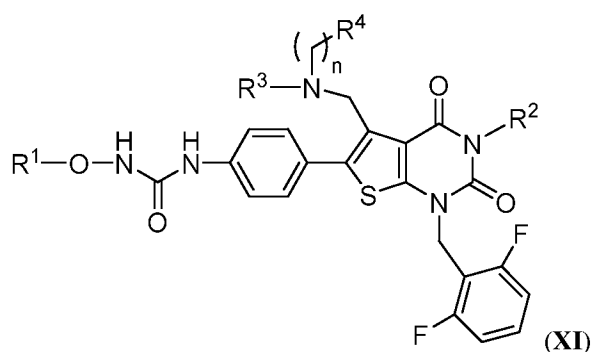
$R^d$  представляет собой необязательно замещенную арильную группу;

$p$  равно целому числу от 0 до 3; и

$q$  равно целому числу от 0 до 3;

15 или их фармацевтически приемлемую соль;

В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH представляет собой соединение, представленное формулой (XI)



где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

20  $R^2$  представляет собой (1)  $C_{1-6}$ алкил, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') гидроксигруппы, (2')  $C_{1-4}$ алкокси, (3')  $C_{1-4}$ алкокси-карбонила, (4') ди- $C_{1-4}$ алкилкарбамоила, (5') 5–7-членной азотсодержащей гетероциклической группы, (6')  $C_{1-4}$ алкил-карбонила и (7') галогена, (2)  $C_{3-8}$  циклоалкил, который может иметь (1') гидроксильную группу или (2') моно- $C_{1-4}$ алкил-карбониламино, (3) 5–7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из

группы, состоящей из (1') галогена, (2') гидроксигруппы, (3') C<sub>1-4</sub>алкила и (4') C<sub>1-4</sub>алкокси, (4) фенил, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') галогена, (2') C<sub>1-4</sub>алкокси-C<sub>1-4</sub>алкила, (3') моно-C<sub>1-4</sub>алкил-карбамоил-C<sub>1-4</sub>алкила, (4') C<sub>1-4</sub>алкокси и (5') моно-C<sub>1-4</sub>алкилкарбамоил-C<sub>1-4</sub>алкокси или (5) C<sub>1-4</sub>алкокси;

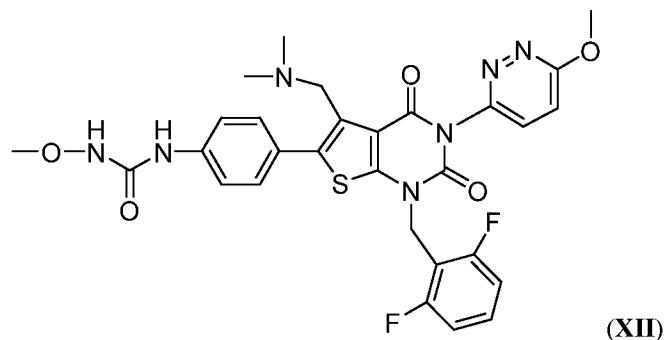
5 R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>4</sup> представляет собой (1) водород, (2) C<sub>1-4</sub>алкокси, (3) C<sub>6-10</sub>арил, (4) N—C<sub>1-4</sub>алкил-N—C<sub>1-4</sub>алкилсульфониламино, (5) гидроксил или (6) 5–7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') оксо, (2') C<sub>1-4</sub>алкила, (3') гидрокси-C<sub>1-4</sub>алкила, (4') C<sub>1-4</sub>алкокси-карбонила, (5') моно-C<sub>1-4</sub>алкил-карбамоила и (6') C<sub>1-4</sub>алкилсульфонила; и

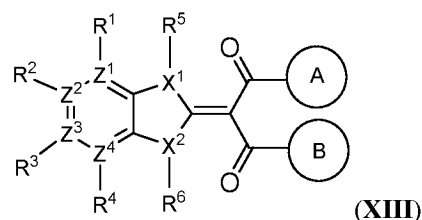
10 n равно целому числу от 1 до 4;

необязательно при условии, что, когда R<sup>2</sup> представляет собой фенил, который может иметь заместитель, R<sup>4</sup> представляет собой 5-7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1) оксо, (2) гидрокси-C<sub>1-4</sub>алкила, (3) C<sub>1-4</sub>алкокси-карбонила, (4) моно-C<sub>1-4</sub>алкил-карбамоила и (5) C<sub>1-4</sub>алкилсульфонила;

15 или их фармацевтически приемлемую соль; В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH представляет собой соединение, представленное формулой (XII), ниже.



В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, содержащийся в наборе, представляет собой соединение, представленное формулой (XIII)



20 где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из водорода, нитро, циано, галогена, необязательно замещенной углеводородной группы, необязательно замещенной гетероциклической группы, гидроксигруппы, алкокси, карбоксо, необязательно замещенного ацил-О-, необязательно замещенного ацила, заместителя -S(O)<sub>n101</sub>- (где n<sub>101</sub> равно целому числу от 0 до 2), H-S(O)<sub>n101</sub>-

25 , необязательно замещенного карбамоила, необязательно замещенного сульфоамила, необязательно замещенного амина, и две соседние группы, выбранные из группы R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, могут объединяться с образованием арильной или карбоциклической (например, циклоалкенильной) группы;

R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного углеводорода и необязательно замещенного амина,

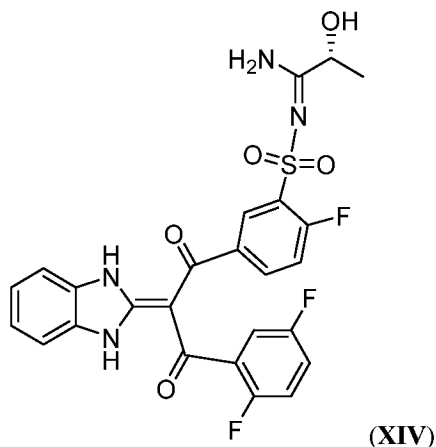
30 X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из N, S и O;

A и B являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из необязательно

замещенного арила и необязательно замещенного гетероциклила, и

$Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  каждый из которых независимо выбран из С и N; необязательно при условии, что 1) когда  $X^1$  и  $X^2$  каждый представляет собой S или O, один или оба соответствующих  $R^5$  и  $R^6$  отсутствуют; и/или 2) когда от одного до четырех из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и/или  $Z^4$  представляют собой N, соответствующие  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и/или  $R^4$  отсутствуют;

или их фармацевтически приемлемую соль; В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH представляет собой соединение, представленное формулой (XIV), ниже.



В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, содержащийся в наборе, представляет собой SKI2670 или BAY-784, или их вариант или производное.

### Определения

Используемый в данном документе термин «около» относится к значению в пределах 10% больше или меньше описываемого значения. Например, значение «около 5 мг» относится к количеству от 4,5 мг до 5,5 мг.

Используемый в данном документе термин «аномальное маточное кровотечение» относится к маточной кровопотере, которая происходит либо в неподходящее время в течение менструального цикла пациента, либо в объеме, превышающем обычную менструальную кровопотерю, например, «обильная менструальная кровопотеря» и «меноррагия», которые относятся к менструальной кровопотере 80 мл или более (например, 80 мл, 90 мл, 100 мл, 110 мл, 120 мл, 130 мл, 140 мл, 150 мл, 160 мл, 170 мл, 180 мл, 190 мл, 200 мл и более) за менструальный цикл (The Menorrhagia Research Group. Quantification of menstrual blood loss. The Obstetrician & Gynaecologist 6:88-92 (2004)).

Используемый в данном документе термин «терапия прикрытия» относится к введению эстрогена во время схемы лечения, такой как лечение антагонистом GnRH (например, 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или его фармацевтически приемлемая соль, такая как его холиновая соль, как описано в данном документе), чтобы противодействовать побочным эффектам, которые в противном случае могут быть связаны с чрезмерным подавлением эстрадиола. Такие побочные эффекты могут включать, например, снижение минеральной плотности костей (BMD). BMD пациента можно оценить с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, например, в позвоночнике или бедре пациента. Терапия прикрытия может быть назначена пациенту в соответствии со способами, описанными в данном документе, чтобы смягчить снижение BMD, вызванное введением антагониста GnRH. Например, пациенту, проходящему терапию антагонистом GnRH, может быть назначена терапия прикрытия таким образом, чтобы у пациента не

наблюдалось снижения BMD более чем на 5% (например, не более чем на 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% или менее). Терапия прикрытия может включать эстроген в форме  $\beta$ 17-эстрадиола, этинилэстрогена или конъюгированного эстрогена, такого как конъюгированный лошадиный эстроген, а также может включать один или более дополнительных агентов, таких как прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндронацетат, среди других прогестинов, таких как прогестерон, норгестимат, медроксипрогестерон и дроспиренон). Терапия прикрытия может быть составлена для перорального введения, например, в форме таблетки, капсулы, гелевой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. Терапия прикрытия может включать совместную лекарственную форму, содержащую эстроген (например, в форме  $\beta$ 17-эстрадиола) и дополнительный агент, такой как прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетат). Например, терапию прикрытия можно назначать пациенту в виде одной таблетки, капсулы, гелевой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии, которые содержат как эстроген (например, в форме  $\beta$ 17-эстрадиола), так и прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетат). В некоторых вариантах реализации терапию прикрытия вводят в виде комбинации с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH, эстроген и одно или более дополнительных средств, таких как прогестин, в одной фармацевтической композиции. Например, терапию прикрытия могут вводить в виде комбинации с фиксированной дозой антагониста GnRH, эстрогена (например, в форме E2) и прогестина (например, норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например в виде сложного эфира норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетат) в форме одной фармацевтической композиции, такой как одна таблетка, капсула, гелевая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия.

Используемое в данном документе соединение, такое как антагонист GnRH, эстроген или прогестин, среди прочих, которое «вводят» пациенту, такому как пациент с эстрогензависимым заболеванием, описанным в данном документе, можно вводить в электростатически нейтральной и/или в неионизированной форме (например, в форме нейтральной карбоновой кислоты, нейтрального амина и т.п.) и/или в форме фармацевтически приемлемой соли, особенно если соединение содержит заместитель, который легко ионизируется при физиологических pH. Например, соединение, содержащее карбоксильный заместитель, может быть введено пациенту (например, пациенту, страдающему эстрогензависимым заболеванием, описанным в данном документе) в форме нейтральной, незаряженной карбоновой кислоты и/или в форме карбоксилатной соли, содержащей фармацевтически приемлемый катион. Аналогично соединение, содержащее аминовый заместитель, может быть введено пациенту в виде нейтрального незаряженного амина и/или в форме аммониевой соли, содержащей фармацевтически приемлемый анион.

Например, как используется в данном документе, антагонист GnRH по данному изобретению, такой как необязательно замещенное тиено[3,4d]пиримидиновое соединение, содержащее карбоксильный заместитель, может быть «введено» пациенту в виде нейтральной незаряженной карбоновой кислоты и/или в виде фармацевтически приемлемой соли (например, соль, содержащая соответствующий карбоксилатный анион и фармацевтически приемлемый катион). Соответственно, как используется в данном документе,

антагонист GnRH формулы 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота может быть «введена» пациенту в виде нейтральной незаряженной карбоновой кислоты и/или в виде фармацевтически приемлемой соли (например, соль, содержащая соответствующий 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилатный анион и фармацевтически приемлемый катион). Например, антагонист GnRH формулы 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты можно «вводить» пациенту в виде нейтральной, незаряженной карбоновой кислоты и/или в виде холиновой соли (т. е. соли, содержащей соответствующий 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоксилатный анион и холиновый катион).

Например, как используется в данном документе, антагонист GnRH по данному изобретению, такой как необязательно замещенное соединение 3-аминоалкилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона, содержащее заместитель карбоксильный заместитель, может быть «введено» пациенту в виде нейтральной незаряженной карбоновой кислоты и/или в виде фармацевтически приемлемой соли (например, соль, содержащая соответствующий карбоксилатный анион и фармацевтически приемлемый катион). Соответственно, как используется в данном документе, антагонист GnRH формулы 4-({(1R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-{[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метил}-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-1-фенилэтил}амино)бутановой кислоты может быть «введен» пациенту в виде нейтральной незаряженной карбоновой кислоты и/или в виде фармацевтически приемлемой соли (например, соль, содержащая соответствующие 4-({(1R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-{[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метил}-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-1-фенилэтил}амино)бутаноатный анион и фармацевтически приемлемый катион). Например, антагонист GnRH формулы 4-({(1R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-{[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метил}-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-1-фенилэтил}амино)бутановой кислоты можно «вводить» пациенту в виде нейтральной, незаряженной карбоновой кислоты и/или в виде натриевой соли (т. е. соли, содержащей соответствующие 4-({(1R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-{[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метил}-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-1-фенилэтил}амино)бутаноатный анион и катион натрия).

Например, как используется в данном документе, антагонист GnRH по данному изобретению, такой как необязательно замещенное тиено[2,3d]пиримидиновое соединение, содержащее аминный заместитель, можно «вводить» пациенту в форме нейтрального, незаряженного амина и /или в виде фармацевтически приемлемой соли (например, соль, содержащая подходящий катион аммония и фармацевтически приемлемый анион). Соответственно, как используется в данном документе, антагонист GnRH формулы N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины можно «вводить» пациенту в виде нейтрального, незаряженного амина и/или в виде фармацевтически приемлемой соли (например, соли, содержащей соответствующий протонированный катион N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и фармацевтически приемлемый анион). Например, антагонист GnRH формулы N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины можно «вводить» пациенту в виде нейтрального незаряженного амина и/или в виде хлоридной соли (т. е. соли, содержащей соответствующий протонированный катион N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-

метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и хлорид-анион).

В данном контексте соединение, такое как антагонист GnRH, эстроген или прогестин, среди прочего, которое «вводят» пациенту (например, пациенту с эстрогензависимым заболеванием, описанным в настоящем документе) в указанном количестве (например, на дозу, в сутки, в неделю, в месяц и т.д.) можно вводить пациенту в указанном количестве электростатически нейтральной и/или неионизированной формы соединения или эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли соединения. Используемый в данном документе термин «эквивалентное» указанному количеству соединения фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество фармацевтически приемлемой соли, которое содержит такое же молярное количество соединения, какое содержится в указанном количестве соединения. Можно легко рассчитать количество фармацевтически приемлемой соли соединения, которое «эквивалентно» указанному количеству соединения, используя стандартные стехиометрические расчеты, известные в данной области.

Соответственно, как используется в данном документе, антагонист GnRH по настоящему изобретению, такой как необязательно замещенное тиено[3,4d]пиримидиновое соединение, содержащее карбоксильный заместитель, который «вводят» пациенту в указанном количестве (например, на дозу, на день, в неделю, в месяц и т.д.) можно вводить пациенту в указанном количестве электростатически нейтрального и/или неионизированного соединения или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли соединения. Например, как необязательно замещенное тиено[3,4d]пиримидиновое соединение, содержащее карбоксильный заместитель, например 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота, которую «вводят» пациенту в указанном количестве, можно вводить пациенту в указанном количестве нейтральной незаряженной формы соединения или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли соединения (например, соль, содержащая соответствующий 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилатный анион и фармацевтически приемлемый катион, такой как катион холина). Соответственно, необязательно замещенное тиено[3,4d]пиримидиновое соединение, содержащее карбоксильный заместитель, например 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота, которую «вводят» пациенту в указанном количестве, таком как указанное количество от 25 мг до 400 мг (например, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг, 141 мг, 142 мг, 143 мг, 144 мг, 145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг, 149 мг, 150 мг, 151 мг, 152 мг, 153 мг, 154 мг, 155 мг, 156 мг, 157 мг, 158 мг, 159 мг, 160 мг, 161 мг, 162 мг, 163 мг, 164 мг, 165 мг, 166 мг, 167 мг, 168 мг, 169 мг, 170 мг, 171 мг, 172 мг, 173 мг, 174 мг, 175 мг, 176 мг, 177 мг, 178 мг, 179 мг, 180 мг, 181 мг, 182 мг, 183 мг, 184 мг, 185 мг, 186 мг, 187 мг, 188 мг, 189 мг, 190 мг, 191 мг, 192 мг, 193 мг, 194 мг, 195 мг, 196 мг, 197 мг, 198 мг, 199 мг, 200 мг, 201 мг, 202 мг, 203 мг, 204 мг, 205 мг, 206 мг, 207 мг, 208 мг, 209 мг, 210 мг, 211 мг, 212 мг, 213 мг, 214 мг, 215 мг, 216 мг, 217 мг, 218 мг, 219 мг, 220 мг, 221 мг, 222 мг, 223 мг, 224 мг, 225 мг, 226 мг, 227 мг, 228 мг, 229 мг, 230 мг, 231

5 мг, 232 мг, 233 мг, 234 мг, 235 мг, 236 мг, 237 мг, 238 мг, 239 мг, 240 мг, 241 мг, 242 мг, 243 мг, 244 мг, 245 мг, 246 мг, 247 мг, 248 мг, 249 мг, 250 мг, 251 мг, 252 мг, 253 мг, 254 мг, 255 мг, 256 мг, 257 мг, 258 мг, 259 мг, 260 мг, 261 мг, 262 мг, 263 мг, 264 мг, 265 мг, 266 мг, 267 мг, 268 мг, 269 мг, 270 мг, 271 мг, 272 мг, 273 мг, 274 мг, 275 мг, 276 мг, 277 мг, 278 мг, 279 мг, 280 мг, 281 мг, 282 мг, 283 мг, 284 мг, 285 мг, 286 мг, 287 мг, 288 мг, 289 мг, 290 мг, 291 мг, 292 мг, 293 мг, 294 мг, 295 мг, 296 мг, 297 мг, 298 мг, 299 мг, 300 мг, 301 мг, 302 мг, 303 мг, 304 мг, 305 мг, 306 мг, 307 мг, 308 мг, 309 мг, 310 мг, 311 мг, 312 мг, 313 мг, 314 мг, 315 мг, 316 мг, 317 мг, 318 мг, 319 мг, 320 мг, 321 мг, 322 мг, 323 мг, 324 мг, 325 мг, 326 мг, 327 мг, 328 мг, 329 мг, 330 мг, 331 мг, 332 мг, 333 мг, 334 мг, 335 мг, 336 мг, 337 мг, 338 мг, 339 мг, 340 мг, 341 мг, 342 мг, 343 мг, 344 мг, 345 мг, 346 мг, 347 мг, 348 мг, 349 мг, 350 мг, 351 мг, 352 мг, 353 мг, 354 мг, 355 мг, 356 мг, 357 мг, 358 мг, 359 мг, 360 мг, 361 мг, 362 мг, 363 мг, 364 мг, 365 мг, 366 мг, 367 мг, 368 мг, 369 мг, 370 мг, 371 мг, 372 мг, 373 мг, 374 мг, 375 мг, 376 мг, 377 мг, 378 мг, 379 мг, 380 мг, 381 мг, 382 мг, 383 мг, 384 мг, 385 мг, 386 мг, 387 мг, 388 мг, 389 мг, 390 мг, 391 мг, 392 мг, 393 мг, 394 мг, 395 мг, 396 мг, 397 мг, 398 мг, 399 мг или 400 мг) можно вводить пациенту в указанном количестве нейтральной незаряженной формы соединения или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли соединения (например, соль, содержащая соответствующий 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино [3,4d]пириимидин-5-карбоксилатный анион и фармацевтически приемлемый катион, такой как катион холина.

Соответственно, как используется в данном документе, антагонист GnRH по данному изобретению, такой как необязательно замещенное соединение 3-аминоалкилпириимидин-2,4(1H,3H)-диона, содержащее карбоксильный заместитель, который «вводят» пациенту в указанное количество (например, на дозу, в день, в неделю, в месяц и т. д.) можно вводить пациенту в указанном количестве в электростатически нейтральной и/или неионизированной форме соединения или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли соединения. Например, в качестве необязательно замещенного соединения 3-аминоалкилпириимидин-2,4(1H,3H)-диона, содержащего карбоксилатный заместитель, например соединения, содержащего карбоксилатный заместитель, может быть например 4-({(1R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-{2-фтор-6-(трифторметил)фенил}метил]-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропириимидин-1(2H)-ил]-1-фенилэтил}амино)бутановая кислота, которую «вводят» пациенту в указанном количестве, можно вводить пациенту в указанном количестве нейтральной незаряженной формы соединения или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли соединения (например, соль, содержащая соответствующий 4-({(1R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-{2-фтор-6-(трифторметил)фенил}метил]-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропириимидин-1(2H)-ил]-1-фенилэтил}амино)бутаноатный анион и фармацевтически приемлемый катион, такой как катион натрия). Соответственно, необязательно замещенное соединение 3-аминоалкилпириимидин-2,4(1H,3H)-диона, содержащее карбоксильный заместитель, такое как 4-({(1R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-{2-фтор-6-(трифторметил)фенил}метил]-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропириимидин-1(2H)-ил]-1-фенилэтил}амино)бутановая кислота, которую «вводят» пациенту в указанном количестве, таком как указанное количество от 50 мг до 650 мг (например, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг, 141 мг, 142 мг, 143 мг, 144 мг,

145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг, 149 мг, 150 мг, 151 мг, 152 мг, 153 мг, 154 мг, 155 мг, 156 мг, 157 мг, 158 мг,  
159 мг, 160 мг, 161 мг, 162 мг, 163 мг, 164 мг, 165 мг, 166 мг, 167 мг, 168 мг, 169 мг, 170 мг, 171 мг, 172 мг,  
173 мг, 174 мг, 175 мг, 176 мг, 177 мг, 178 мг, 179 мг, 180 мг, 181 мг, 182 мг, 183 мг, 184 мг, 185 мг, 186 мг,  
187 мг, 188 мг, 189 мг, 190 мг, 191 мг, 192 мг, 193 мг, 194 мг, 195 мг, 196 мг, 197 мг, 198 мг, 199 мг, 200 мг,  
5 201 мг, 202 мг, 203 мг, 204 мг, 205 мг, 206 мг, 207 мг, 208 мг, 209 мг, 210 мг, 211 мг, 212 мг, 213 мг, 214 мг,  
215 мг, 216 мг, 217 мг, 218 мг, 219 мг, 220 мг, 221 мг, 222 мг, 223 мг, 224 мг, 225 мг, 226 мг, 227 мг, 228 мг,  
229 мг, 230 мг, 231 мг, 232 мг, 233 мг, 234 мг, 235 мг, 236 мг, 237 мг, 238 мг, 239 мг, 240 мг, 241 мг, 242 мг,  
243 мг, 244 мг, 245 мг, 246 мг, 247 мг, 248 мг, 249 мг, 250 мг, 251 мг, 252 мг, 253 мг, 254 мг, 255 мг, 256 мг,  
257 мг, 258 мг, 259 мг, 260 мг, 261 мг, 262 мг, 263 мг, 264 мг, 265 мг, 266 мг, 267 мг, 268 мг, 269 мг, 270 мг,  
10 271 мг, 272 мг, 273 мг, 274 мг, 275 мг, 276 мг, 277 мг, 278 мг, 279 мг, 280 мг, 281 мг, 282 мг, 283 мг, 284 мг,  
285 мг, 286 мг, 287 мг, 288 мг, 289 мг, 290 мг, 291 мг, 292 мг, 293 мг, 294 мг, 295 мг, 296 мг, 297 мг, 298 мг,  
299 мг, 300 мг, 301 мг, 302 мг, 303 мг, 304 мг, 305 мг, 306 мг, 307 мг, 308 мг, 309 мг, 310 мг, 311 мг, 312 мг,  
313 мг, 314 мг, 315 мг, 316 мг, 317 мг, 318 мг, 319 мг, 320 мг, 321 мг, 322 мг, 323 мг, 324 мг, 325 мг, 326 мг,  
327 мг, 328 мг, 329 мг, 330 мг, 331 мг, 332 мг, 333 мг, 334 мг, 335 мг, 336 мг, 337 мг, 338 мг, 339 мг, 340 мг,  
15 341 мг, 342 мг, 343 мг, 344 мг, 345 мг, 346 мг, 347 мг, 348 мг, 349 мг, 350 мг, 351 мг, 352 мг, 353 мг, 354 мг,  
355 мг, 356 мг, 357 мг, 358 мг, 359 мг, 360 мг, 361 мг, 362 мг, 363 мг, 364 мг, 365 мг, 366 мг, 367 мг, 368 мг,  
369 мг, 370 мг, 371 мг, 372 мг, 373 мг, 374 мг, 375 мг, 376 мг, 377 мг, 378 мг, 379 мг, 380 мг, 381 мг, 382 мг,  
383 мг, 384 мг, 385 мг, 386 мг, 387 мг, 388 мг, 389 мг, 390 мг, 391 мг, 392 мг, 393 мг, 394 мг, 395 мг, 396 мг,  
397 мг, 398 мг, 399 мг, 400 мг, 401 мг, 402 мг, 403 мг, 404 мг, 405 мг, 406 мг, 407 мг, 408 мг, 409 мг, 410 мг,  
20 411 мг, 412 мг, 413 мг, 414 мг, 415 мг, 416 мг, 417 мг, 418 мг, 419 мг, 420 мг, 421 мг, 422 мг, 423 мг, 424 мг,  
425 мг, 426 мг, 427 мг, 428 мг, 429 мг, 430 мг, 431 мг, 432 мг, 433 мг, 434 мг, 435 мг, 436 мг, 437 мг, 438 мг,  
439 мг, 440 мг, 441 мг, 442 мг, 443 мг, 444 мг, 445 мг, 446 мг, 447 мг, 448 мг, 449 мг, 450 мг, 451 мг, 452 мг,  
453 мг, 454 мг, 455 мг, 456 мг, 457 мг, 458 мг, 459 мг, 460 мг, 461 мг, 462 мг, 463 мг, 464 мг, 465 мг, 466 мг,  
467 мг, 468 мг, 469 мг, 470 мг, 471 мг, 472 мг, 473 мг, 474 мг, 475 мг, 476 мг, 477 мг, 478 мг, 479 мг, 480 мг,  
25 481 мг, 482 мг, 483 мг, 484 мг, 485 мг, 486 мг, 487 мг, 488 мг, 489 мг, 490 мг, 491 мг, 492 мг, 493 мг, 494 мг,  
495 мг, 496 мг, 497 мг, 498 мг, 499 мг, 500 мг, 501 мг, 502 мг, 503 мг, 504 мг, 505 мг, 506 мг, 507 мг, 508 мг,  
509 мг, 510 мг, 511 мг, 512 мг, 513 мг, 514 мг, 515 мг, 516 мг, 517 мг, 518 мг, 519 мг, 520 мг, 521 мг, 522 мг,  
523 мг, 524 мг, 525 мг, 526 мг, 527 мг, 528 мг, 529 мг, 530 мг, 531 мг, 532 мг, 533 мг, 534 мг, 535 мг, 536 мг,  
537 мг, 538 мг, 539 мг, 540 мг, 541 мг, 542 мг, 543 мг, 544 мг, 545 мг, 546 мг, 547 мг, 548 мг, 549 мг, 550 мг,  
30 551 мг, 552 мг, 553 мг, 554 мг, 555 мг, 556 мг, 557 мг, 558 мг, 559 мг, 560 мг, 561 мг, 562 мг, 563 мг, 564 мг,  
565 мг, 566 мг, 567 мг, 568 мг, 569 мг, 570 мг, 571 мг, 572 мг, 573 мг, 574 мг, 575 мг, 576 мг, 577 мг, 578 мг,  
579 мг, 580 мг, 581 мг, 582 мг, 583 мг, 584 мг, 585 мг, 586 мг, 587 мг, 588 мг, 589 мг, 590 мг, 591 мг, 592 мг,  
593 мг, 594 мг, 595 мг, 596 мг, 597 мг, 598 мг, 599 мг, 600 мг, 601 мг, 602 мг, 603 мг, 604 мг, 605 мг, 606 мг,  
607 мг, 608 мг, 609 мг, 610 мг, 611 мг, 612 мг, 613 мг, 614 мг, 615 мг, 616 мг, 617 мг, 618 мг, 619 мг, 620 мг,  
35 621 мг, 622 мг, 623 мг, 624 мг, 625 мг, 626 мг, 627 мг, 628 мг, 629 мг, 630 мг, 631 мг, 632 мг, 633 мг, 634 мг,  
635 мг, 636 мг, 637 мг, 638 мг, 639 мг, 640 мг, 641 мг, 642 мг, 643 мг, 644 мг, 645 мг, 646 мг, 647 мг, 648 мг,  
649 мг или 650 мг) можно вводить пациенту в указанном количестве нейтральной незаряженной формы  
соединения или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли соединения (например, соли,  
содержащей соответствующие 4-({(1R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-{[2-фтор-6-  
40 (трифторметил)фенил]метил}-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-1-  
фенилэтил}амино)бутаноатный анион и фармацевтически приемлемый катион, такой как катион натрия.

Соответственно, как используется в данном документе, антагонист GnRH по данному изобретению,



такой как необязательно замещенное тиено[2,3-d]пиримидиновое соединение, содержащее аминный заместитель, который «вводят» пациенту в указанном количестве (например, на дозу, на в сутки, в неделю, в месяц и т.д.) можно вводить пациенту в указанном количестве электростатически нейтральной и/или неионизированной формы соединения или эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли соединения. Например, в качестве необязательно замещенного соединения тиено[2,3-d]пиримидина, содержащего аминный заместитель, такого как N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевина, которое «вводят» пациенту в указанном количестве, можно вводить пациенту в указанном количестве нейтральной незаряженной формы соединения или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли соединения (например, соль, содержащая соответствующий, протонированный катион N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и фармацевтически приемлемый анион, такой как хлорид-анион). Соответственно, необязательно замещенное тиено[2,3-d]пиримидиновое соединение, содержащее аминный заместитель, такое как N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевина, которое «вводят» пациенту в указанном количестве, таком как указанное количество от 10 мг до 60 мг (например, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг или 60 мг) можно вводить пациенту в указанном количестве нейтральной незаряженной формы соединения или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли соединения (например, соль, содержащая соответствующий, протонированный катион N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и фармацевтически приемлемый анион, такой как хлорид-анион).

Используемый в данном документе термин «аффинность» относится к силе связывающего взаимодействия между двумя молекулами, такими как лиганд и рецептор. Термин « $K_i$ », используемый в данном документе, предназначен для обозначения константы ингибирования антагониста для конкретной интересующей молекулы и может быть выражен в виде молярной концентрации (M). Значения  $K_i$  для взаимодействий антагонист-мишень можно определить, например, с использованием методов, установленных в данной области. Методы, которые можно использовать для определения  $K_i$  антагониста молекулярной мишени, включают эксперименты по конкурентному связыванию, например, как описано в US 9 040 693. Термин « $K_d$ », используемый в данном документе термин предназначен для обозначения константы диссоциации, которую можно получить, например, из соотношения констант скорости диссоциации двух молекул ( $k_d$ ) к константе скорости ассоциации двух молекул ( $k_a$ ) и выражается в виде молярной концентрации (M). Значения  $K_d$  для взаимодействий рецептор-лиганд можно определить, например, с использованием методов, установленных в данной области. Методы, которые можно использовать для определения  $K_d$  взаимодействия рецептор-лиганд включают поверхностный плазмонный резонанс, например, посредством использования биосенсорной системы, такой как система BIACORE®.

Используемый в данном документе термин «аменорея» относится к отсутствию или почти полному отсутствию маточной кровопотери у пациента женского пола, такого как пациент женского пола, проходящий лечение антагонистом GnRH в соответствии с режимом дозирования, описанным в данном документе. Таким

образом, аменорея является клиническим показателем снижения менструальной кровопотери, например, снижения менструальной кровопотери у пациента, страдающего эстрогензависимым заболеванием (например, миомой матки, эндометриозом (таким как ректовагинальный эндометриоз) и аденомиозом, среди прочих описанных в данном документе) и проходят лечение антагонистом GnRH в соответствии с режимом дозирования, описанным в данном документе.

Используемые в данном документе термины «благоприятный эффект» и «ответ» используются взаимозаменяемо в контексте субъекта, проходящего терапию для лечения эстрогензависимого заболевания, описанного в данном документе. Данные термины относятся к любому клиническому улучшению состояния субъекта. Например, клинические благоприятные эффекты в контексте введения субъекту антагониста гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) для лечения миомы матки, одного из эстроген-зависимых заболеваний, описанных в данном документе, включают, без ограничения, (i) снижение в сыворотке концентрации FSH, LH, и/или E2 после введения антагониста GnRH пациенту, (ii) уменьшение маточных кровотечений после введения антагониста GnRH пациенту; (iii) достижение аменореи после введения антагониста GnRH пациенту; (iv) уменьшение объема одной или более миом матки после введения антагониста GnRH пациенту, (v) уменьшение тазовой боли после введения антагониста GnRH пациенту; (vi) уменьшение дисменореи после введения антагониста GnRH пациенту; (vii) уменьшение диспареунии после введения антагониста GnRH пациенту; (viii) уменьшение дисхезии после введения антагониста GnRH пациенту; и (ix) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое, например, улучшением оценки опросника профиля здоровья пациента при эндометриозе (EHP-30) после введения антагониста GnRH пациенту и/или посредством положительной оценки общего впечатления пациента об изменениях (PGIC) после введения антагониста GnRH пациенту.

Подобным образом типичные клинические преимущества в контексте введения субъекту антагониста GnRH для лечения эндометриоза (например, ректовагинального эндометриоза) включают, без ограничения, (i) снижение в сыворотке концентрации FSH, LH и/или E2 после введения антагониста GnRH пациенту, (ii) уменьшение объема одного или более узлов эндометриоза (например, одного или более узлов ректовагинального эндометриоза) после введения антагониста GnRH пациенту, (iii) уменьшение поражения кишечника одним или более узлами эндометриоза III типа после введения антагониста GnRH пациенту, (iv) уменьшение тазовой боли после введения антагониста GnRH пациенту; (v) уменьшение дисменореи после введения антагониста GnRH пациенту; (vi) уменьшение диспареунии после введения антагониста GnRH пациенту; (vii) уменьшение дисхезии после введения антагониста GnRH пациенту; (viii) уменьшение маточных кровотечений после введения антагониста GnRH пациенту; (ix) достижение аменореи после введения антагониста GnRH пациенту; и (x) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое улучшением балла EHP-30 пациента после введения антагониста GnRH пациенту и/или с помощью положительного балла PGIC после введения антагониста GnRH пациенту.

Типичные клинические преимущества в контексте введения субъекту антагониста GnRH для лечения аденомиоза, другого эстрогензависимого заболевания, описанного в данном документе, включают, без ограничения, (i) снижение в сыворотке концентрации FSH, LH, и/или E2 после введения антагониста GnRH пациенту, (ii) уменьшение объема матки после введения антагониста GnRH пациенту, (iii) уменьшение толщины переднего и/или заднего отдела миометрия матки после введения антагониста GnRH пациенту, (iv) уменьшение тазовой боли после введения антагониста GnRH пациенту; (v) уменьшение дисменореи после введения антагониста GnRH пациенту; (vi) уменьшение диспареунии после введения антагониста GnRH пациенту; (vii) уменьшение дисхезии после введения антагониста GnRH пациенту; (viii) уменьшение

болезненности матки после введения антагониста GnRH пациенту; (ix) уменьшение маточных кровотечений после введения антагониста GnRH пациенту; (x) достижение аменореи после введения антагониста GnRH пациенту; (xi) уменьшение диаметра переходной зоны аденомиоза после введения антагониста GnRH пациенту; и (xii) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое улучшением балла EHP-30 пациента после введения антагониста GnRH пациенту и/или с помощью положительного балла PGIC после введения антагониста GnRH пациенту.

Используемый в данном документе термин «шкала Бибероглу и Бермана» или «шкала V&B» или их модификация, такая как «модифицированная шкала Бибероглу и Бермана», относится к многобалльной шкале, которую можно использовать для обозначения тяжести одного или более симптомов, с которыми сталкивается пациент, страдающий эстроген-зависимым заболеванием, таким как эндометриоз, среди прочего. Шкала V&B может быть оценена путем устной подсказки пациенту указать степень функционирования или качество жизни, которое он испытывает. Шкалу V&B можно использовать, например, для оценки тяжести таких симптомов, как дисменорея, диспареуния, хроническая тазовая боль, болезненность в области таза и индурация, среди прочих. Методы определения оценки V&B подробно описаны, например, в Biberoglu and Behrman, Am. J. Obstet. Gynecol. 139:645 (1981).

Используемый в данном документе термин «кристаллический» или «кристаллическая форма» означает наличие физического состояния, которое представляет собой регулярный трехмерный массив атомов, ионов, молекул или молекулярных ансамблей. Кристаллические формы имеют решетчатые массивы строительных блоков, называемых асимметричными единицами, которые организованы в соответствии с четко определенной симметрией в элементарные ячейки, повторяющиеся в трех измерениях. Напротив, термин «аморфная» или «аморфная форма» относится к неорганизованной (не упорядоченной) структуре. Физическое состояние терапевтического соединения может быть определено иллюстративными методами, такими как дифракция рентгеновских лучей, микроскопия в поляризованном свете и/или дифференциальная сканирующая калориметрия.

Используемый в данном документе термин «доза» относится к количеству терапевтического средства, такого как описанный здесь антагонист GnRH, которое вводят субъекту в определенный момент для лечения расстройства или состояния, например, для лечения или улучшения один или более симптомов эстрогензависимого заболевания, описанного в данном документе (например, миомы матки, эндометриоза, такого как ректовагинальный эндометриоз, и/или миомы матки). Терапевтическое средство, как описано в данном документе, можно вводить в виде однократной дозы или в виде нескольких доз в течение периода лечения, как определено в данном документе. В каждом случае терапевтическое средство можно вводить с использованием одной или более «стандартных дозированных форм» терапевтического средства, термин, который относится к одной или более отдельным композициям, содержащим терапевтическое средство, которые вместе составляют однократную дозу средства. Например, однократная доза терапевтического агента в 200 мг может быть введена с использованием, например, двух стандартных лекарственных форм по 100 мг терапевтического агента. Стандартные лекарственные формы могут представлять собой, например, твердые стандартные лекарственные формы, такие как таблетки или капсулы, среди прочего.

Используемый здесь термин «двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия» (DEXA) относится к спектроскопическому методу измерения минеральной плотности кости у пациента (например, пациента-человека), при котором рентгеновское излучение двух различных частот передается в направлении целевой кости пациента. Поглощение прошедшего излучения впоследствии может быть соотнесено с показателем минеральной плотности костной ткани в целевой кости. Методы определения минеральной

плотности кости с помощью DEXA подробно описаны, например, в Mazess et al., American Journal of Clinical Nutrition 51:1106-1112 (1990).

Используемый здесь термин «эндогенный» описывает молекулу (к примеру, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая встречается в естественных условиях в конкретном организме (к примеру, у человека) или в конкретном месте в организме (к примеру, орган, ткань или клетка, такая как клетка человека).

Используемый в данном документе термин «Профиль здоровья при эндометриозе-30» или «ЕНР-30» относится к опроснику, который можно использовать для оценки качества жизни пациента, страдающего эстрогензависимым заболеванием, таким как эндометриоз, среди прочего. Опросник, полученный с помощью данного опросника (т. е. «оценка ЕНР-30»), может дать представление о степени боли пациента, чувстве контроля и бессилия, эмоциональном благополучии, социальной поддержке и/или самооценке. Типичные способы, которые можно использовать для выполнения опросника ЕНР-30, и процедуры интерпретации полученных из него баллов, известны в данной области, описаны, например, в Renouvel et al., Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 38:404-410 (2009), раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки, поскольку оно относится к методам проведения и оценки опросника ЕНР-30.

Используемый в данном документе термин «эстрогензависимое заболевание» относится к заболеванию или состоянию, которое усугубляется или вызывается избыточной, неадекватной или нерегулируемой выработкой эстрогена (например,  $\beta$ 17-эстрадиола) и/или аномальной физиологической реакцией на эстроген. К эстрогензависимым заболеваниям относятся заболевания, которые усугубляются или вызываются циркулирующими уровнями  $\beta$ 17-эстрадиола, превышающими, например, около 60 пг/мл. Примеры таких заболеваний включают миомы матки, эндометриоз (например, ректовагинальный эндометриоз) и аденомиоз. Дополнительные примеры эстрогензависимых заболеваний включают, помимо прочего, доброкачественную гипертрофию предстательной железы, преждевременное половое созревание, предменструальный синдром, синдром поликистозных яичников, гирсутизм, низкорослость, нарушения сна, акне, облысение и синдром раздраженного кишечника, среди прочего.

Используемый здесь термин «экзогенный» описывает молекулу (к примеру, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая встречается в естественных условиях в конкретном организме (к примеру, у человека) или в конкретном месте в организме (к примеру, орган, ткань или клетка, такая как клетка человека). Экзогенные материалы включают материалы, которые поступают из внешнего источника в организм или извлекаются из культурального вещества.

Используемый в данном документе термин «антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона» или «антагонист GnRH» относится к соединению, которое специфически связывается с рецептором GnRH и способно ингибировать передачу сигнала рецептора, например, таким образом, что высвобождение одного или более гонадотропинов (таких как фолликул -стимулирующий гормон и лютеинизирующий гормон) ингибируется. Антагонисты GnRH для применения с композициями и способами, описанными в данном документе, включают производные и варианты тиено[3,4d]пиримидина, такие как те, которые описаны в патенте США № 9 040 693, описание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки. Иллюстративные примеры антагонистов GnRH включают 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидротииено[3,4d]пиримидин-5-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, такую как его холиновая соль, например, как описано в патенте США № 9 169 266, раскрытие которого в полном объеме включено в данное описание посредством ссылки.

Дополнительные примеры антагонистов GnRH, которые можно применять в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, включают необязательно замещенные производные 3-аминоалкилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона, такие как 4-({(1R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-{2-фтор-6-(трифторметил)фенил}метил}-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-1-

5 фенилэтил}амино)бутаноат натрия, также называемый элаголиксом, или его конъюгат карбоновой кислоты, и родственные соединения, описанные в патенте США № 7 056 927, раскрытие которого в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Дополнительные примеры антагонистов GnRH, которые можно применять в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, включают необязательно замещенные производные тисено[2,3d]пиримидина, такие как N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-

10 ((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевина, также называемая релуголиксом, или ее фармацевтически приемлемая соль, и родственные соединения, описанные в патенте США № 7 300 935, описание которого в полном объеме включено в данное описание посредством ссылки. Дополнительные примеры антагонистов GnRH, которые можно применять в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, включают

15 необязательно замещенные производные пропан-1,3-диона, такие как (2R)-N-{5-[3-(2,5-дифторфенил)-2-(1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-илиден)-3 -оксопропаноил]-2-фторбензол-1-сульфонил}-2-гидроксипропанамид, также известный как опиголикс или ASP-1707, и родственные соединения, описанные в патенте США № 6 960 591, описание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки.

20 Используемый в данном документе термин «IC<sub>50</sub>» относится к концентрации вещества (антагониста), которая снижает эффективность эталонного агониста или конститутивную активность биологической мишени на 50%, например, по результатам анализа конкурентного связывания лиганда. Примеры конкурентных анализов связывания лигандов включают конкурентные анализы связывания радиолигандов, конкурентные твердофазные иммуноферментные анализы (ELISA) и анализы на основе анизотропии

25 флуоресценции, среди прочих, известных в данной области.

Используемый в данном документе в контексте антагониста GnRH и терапии прикрытия термин «в сочетании с» относится к введению антагониста GnRH и агента(ов) терапии прикрытия таким образом, что вводимое позднее из этих веществ обеспечивается пациенту в то время, когда в крови пациента еще сохраняется определяемая концентрация ранее введенного из данных веществ. Антагонист GnRH и терапия

30 прикрытия не обязательно должны вводиться в один и тот же момент, чтобы данные вещества можно было вводить «в сочетании» друг с другом.

Как используется в данном документе термин «менструальный цикл» относится к повторяющемуся циклу физиологических изменений у женщин, например у женщины-человека, которые связаны с репродуктивной фертильностью. Хотя продолжительность цикла может варьироваться от женщины к

35 женщине, 28 дней обычно считаются показателем среднего овуляторного цикла у женщин.

Как используется в данном документе термин «числовая оценка» (NRS) относится к оценке в пределах 11-балльной числовой шкалы от 0 до 10, которая указывает на степень боли, испытываемой пациентом, например, пациентом с эстрогензависимым заболеванием, описанным в данном документе. Например, 0 баллов может означать, что пациент не испытывает боли, а баллы 1–3 могут указывать на то, что

40 пациент испытывает легкую боль. Оценка 4–6 может указывать на то, что пациент испытывает умеренную боль, а оценка 7–10 может указывать на то, что пациент испытывает сильную боль. Как правило, для определения балла NRS пациента просят указать уровень боли, которую он испытывает в настоящее время, а

также боль, испытываемую при ее наиболее интенсивном и наименее интенсивном проявлении. Методы определения NRS подробно описаны, например, в McCaffery et al., Pain: Clinical Manual for Nursing Practice. Baltimore (1993), описание которого включено в данный документ посредством ссылки, поскольку оно относится к способам получения и оценки NRS.

5 Используемый в данном документе термин «фармацевтическая композиция» означает смесь, содержащую терапевтическое соединение, которое вводится пациенту, такому как млекопитающее, к примеру, человеку, для предотвращения, лечения или контроля конкретного заболевания или состояния, поражающего млекопитающее, к примеру, такие как преждевременные роды или дисменорея.

10 Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые для контакта с тканями пациента, такого как млекопитающее (к примеру, человека), без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и других проблемных осложнений соразмерно разумному соотношению польза/риск.

15 Используемый здесь в контексте введения терапевтического агента, термин «периодически» относится к введению агента два или более раз в течение периода лечения (к примеру, два или более раз в день, еженедельно, ежемесячно или ежегодно).

Используемый в данном документе термин «снижение минеральной плотности костей» в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения, относится к снижению минеральной плотности костей по меньшей мере на 0,1% (например, снижение минеральной плотности костей от 0,1% до 5%, например  
20 снижение минеральной плотности костей на 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9% или 5%) в конце первого периода лечения относительно измерения минеральной плотности костей пациента, полученного во время или до начала первого периода лечения. В некоторых вариантах реализации  
25 настоящего изобретения снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения, составляет снижение на по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 0,2%, по меньшей мере 0,3%, по меньшей мере 0,4%, по меньшей мере 0,5%, по меньшей мере 0,6%, по меньшей мере 0,7%, по меньшей мере 0,8%, по меньшей мере 0,9%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 1,1%, по меньшей мере  
30 1,2%, по меньшей мере 1,3%, по меньшей мере 1,4%, по меньшей мере 1,5%, по меньшей мере 1,6%, по меньшей мере 1,7%, по меньшей мере 1,8%, по меньшей мере 1,9%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 2,1%, по меньшей мере 2,2%, по меньшей мере 2,3%, по меньшей мере 2,4%, по меньшей мере 2,5%, по меньшей мере 2,6%, по меньшей мере 2,7%, по меньшей мере 2,8%, по меньшей мере 2,9%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 3,1%, по меньшей мере 3,2%, по меньшей мере 3,3%, по меньшей мере 3,4%, по меньшей мере  
35 мере 3,5%, по меньшей мере 3,6%, по меньшей мере 3,7%, по меньшей мере 3,8%, по меньшей мере 3,9%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 4,1%, по меньшей мере 4,2%, по меньшей мере 4,3%, по меньшей мере 4,4%, по меньшей мере 4,5%, по меньшей мере 4,6%, по меньшей мере 4,7%, по меньшей мере 4,8%, по меньшей мере 4,9% или по меньшей мере 5%.

В некоторых вариантах реализации снижение минеральной плотности костей в конце первого  
40 периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения, составляет снижение на от 0,1% до 5%, от 0,1% до 4,5%, от 0,1% до

4%, от 0,1% до 3,5%, от 0,1% до 3%, от 0,1% до 2,5%, от 0,1% до 2%, от 0,1% до 1,5%, от 0,1% до 1% или от 0,1% до 0,5%.

5 В некоторых вариантах реализации снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения, составляет снижение на от 0,5% до 5%, от 0,5% до 4,5%, от 0,5% до 4%, от 0,5% до 3,5%, от 0,5% до 3%, от 0,5% до 2,5%, от 0,5% до 2%, от 0,5% до 1,5% или от 0,5% до 1%.

10 В некоторых вариантах реализации снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения, составляет снижение на от 1% до 5%, от 1% до 4,5%, от 1% до 4%, от 1% до 3,5%, от 1% до 3%, от 1% до 2,5%, от 1% до 2% или от 1% до 1,5%.

Используемый здесь термин «образец» относится к образцу (к примеру, крови, компоненту крови (к примеру, сыворотке или плазме), моче, слюне, амниотической жидкости, спинномозговой жидкости, ткани (к примеру, плацентарной или кожной), жидкости поджелудочной железы, образцу ворсин хориона и клетки), выделенному из пациента.

15 В контексте настоящего описания фразы «специфически связывает» и «связывает» относятся к реакции связывания, которая является определяющей для присутствия определенного белка в гетерогенной популяции белков и других биологических молекул, которые распознаются, к примеру, лигандом с особенностью. Лиганд (к примеру, белок, протеогликан или гликозаминогликан), который специфически связывается с белком, будет связываться с белком, к примеру, с  $K_D$  менее 100 нМ. К примеру, лиганд, который  
20 специфически связывается с белком, может связываться с белком с  $K_D$  до 100 нМ (к примеру, между 1 пМ и 100 нМ). Лиганд, который не проявляет специфического связывания с белком или его доменом, может демонстрировать  $K_D$  более 100 нМ (к примеру, более 200 нМ, 300 нМ, 400 нМ, 500 нМ, 600 нМ, 700 нМ, 800 нМ, 900 нМ, 1 мкМ, 100 мкМ, 500 мкМ или 1 мМ) для этого конкретного белка или его домена. Для определения сродства лиганда к конкретному белку можно использовать различные форматы анализа. К  
25 примеру, твердофазный ELISA анализ обычно используется для идентификации лигандов, которые специфически связываются с целевым белком. См., к примеру, Harlow & Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, New York (1988) и Harlow & Lane, *Using Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, New York (1999), для описания форматов анализов и условий, которые можно использовать для определения специфического связывания белков.

30 Как используется в данном документе термины «субъект» и «пациент» используются взаимозаменяемо и относятся к организму, такому как млекопитающее (например, человек), который получает лечение от описанного в данном документе эстроген-зависимого заболевания, такого как миома матки, эндометриоз (например, ректовагинальный эндометриоз) и/или аденомиоз с использованием композиций и способов, описанных в данном документе, и/или у которого диагностировано одно или более  
35 из данных заболеваний в соответствии с описанными в данном документе способами. Примеры пациентов включают пациентов женского пола в пременопаузе. Например, пациенты с миомой матки, нуждающиеся в лечении в соответствии с композициями и способами, описанными в данном документе, включают пациентов, страдающих обильными менструальными кровотечениями (т. е. кровопотерей более 80 мл за менструальный цикл). Примеры пациентов с аденомиозом, нуждающихся в лечении с применением антагониста GnRH в  
40 соответствии с описанными в данном документе способами, включают, например, пациентов с аденомиозом, у которых диагностирована ширина переходной зоны около 12 мм или более до введения антагониста GnRH пациенту (например, ширина переходной зоны от около 12 мм до около 20 мм, от около 12 мм до около 19

мм, от около 12 мм до около 18 мм, от около 12 мм до около 17 мм, от около 12 мм до около 16 мм, от около 12 мм до около 15 мм, от около 12 мм до около 14 мм, или более, до введения антагониста GnRH пациенту). Примеры пациентов с эндометриозом (например, пациентов с ректовагинальным эндометриозом), нуждающихся в лечении с применением антагониста GnRH в соответствии со способами, описанными в данном документе, включают, например, пациентов с ректовагинальным эндометриозом, у которых обнаруживают ректальный (тип II) и/или вагинальный (тип III) узла эндометриоза размером от около 2 см до введения антагониста GnRH пациенту, например ректальный (II тип) и/или вагинальный (III тип) узла эндометриоза размером от около 2 см до около 10 см и более (например, ректальный (II тип) и/или вагинальный (тип III) узла эндометриоза от около 2 см до около 9 см, от около 2 см до около 8 см, от около 2 см до около 7 см, от около 2 см до около 6 см, от около 2 см до около 5 см или от около 2 см до около 4 см или более) до введения антагониста GnRH пациенту.

Используемый в данном документе в контексте антагониста GnRH термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству антагониста GnRH, которое при введении пациенту (например, пациенту, страдающему эстрогензависимым заболеванием) способно содействовать снижению эндогенного уровня  $\beta$ 17-эстрадиола до концентраций, которые с меньшей вероятностью вызывают начало или поддерживают прогрессирование эстроген-зависимого заболевания, например, до концентрации менее чем около 60 пг/мл в циркулирующей крови. Примеры терапевтически эффективных количеств антагониста GnRH включают, например, от около 50 мг до около 200 мг соединения, представленного любой из формул (I) – (Via), среди других количеств доз, описанных в данном документе.

Используемые в данном документе термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическому лечению, целью которого является предотвращение или замедление (уменьшение) нежелательных физиологических изменений или расстройств у пациента-человека, таких как прогрессирование эстроген-зависимого заболевания, описанного в данном документе, в том числе миомы матки, эндометриоза (например, ректовагинального эндометриоза) и аденомиоза, среди прочего. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, помимо прочего, облегчение симптомов, таких как уменьшение тазовой боли, уменьшение дисменорей, уменьшение диспареунии, уменьшение дисхезии и уменьшение маточного кровотечения, среди других желаемых преимуществ, описанные в данном документе. В качестве неограничивающего примера, пациент, такой как женщина-человек, страдающий миомой матки, может считаться получающим лечение с применением антагониста GnRH, описанного в данном документе, если у пациента наблюдается (i) снижение маточной кровопотери (например, устранение тяжелой менструальной кровопотери) после введения пациенту антагониста GnRH; и/или (ii) индукция аменореи после введения пациенту антагониста GnRH.

Аналогичным образом, клинические показатели успешного лечения пациента с эндометриозом (например, ректовагинальным эндометриозом) с применением описанного в данном документе антагониста GnRH включают (i) уменьшение объема одного или более узлов эндометриоза (например, узлов ректовагинального эндометриоза) после введения антагониста GnRH пациенту; (ii) уменьшение поражения кишечника одним или более эндометриозными узлами III типа после введения пациенту антагониста GnRH; (iii) уменьшение тазовой боли после введения пациенту антагониста GnRH; (iv) уменьшение дисменорей после введения пациенту антагониста GnRH; (v) уменьшение диспареунии после введения пациенту антагониста GnRH; (vi) уменьшение дисхезии после введения пациенту антагониста GnRH; (vii) уменьшение болезненности матки после введения пациенту антагониста GnRH; (viii) уменьшение маточных кровотечений после введения пациенту антагониста GnRH; (ix) достижение аменореи после введения пациенту антагониста



GnRH; и/или (x) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое улучшением балла EHP-30 пациента после введения пациенту антагониста GnRH и/или наблюдением положительного балла PGIC после введения антагониста GnRH пациенту.

Клинические показатели успешного лечения пациента с аденомиозом, другим эстрогензависимым заболеванием, описанным в данном документе, включают, без ограничения, (i) уменьшение объема матки после введения антагониста GnRH пациенту; (ii) уменьшение толщины переднего и/или заднего отдела миометрия матки после введения антагониста GnRH пациенту; (iii) уменьшение тазовой боли после введения антагониста GnRH пациенту; (iv) уменьшение дисменореи после введения антагониста GnRH пациенту; (v) уменьшение диспареунии после введения антагониста GnRH пациенту; (vi) уменьшение дисхезии после введения антагониста GnRH пациенту; (vii) уменьшение болезненности матки после введения антагониста GnRH пациенту; (viii) уменьшение маточных кровотечений после введения антагониста GnRH пациенту; (ix) достижение аменореи после введения антагониста GnRH пациенту; (x) уменьшение диаметра переходной зоны аденомиоза после введения антагониста GnRH пациенту; и/или (xi) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое улучшением балла EHP-30 пациента после введения антагониста GnRH пациенту и/или наблюдение положительной оценки PGIC после введения антагониста GnRH пациенту.

Как используется в данном документе термин «период лечения» относится к продолжительности времени, в течение которого пациенту можно периодически вводить терапевтическое средство, такое как антагонист GnRH, описанный в данном документе. Периоды лечения, как описано в данном документе, могут иметь продолжительность, например, несколько дней, недель или месяцев. Например, период лечения для введения производного тиено[3,4d]пиримидина, такого как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль, может продолжаться в течение от около четырех недель до около шести месяцев (например, от около 28 дней до около 180 дней, около 30 дней до около 175 дней, около 35 дней до около 170 дней, около 40 дней до около 165 дней, около 45 дней до около 160 дней, около 50 дней до около 155 дней, около 55 дней до около 150 дней, около 60 дней до около 145 дней, около 65 дней до около 140 дней, около 70 дней до около 135 дней, около 75 дней, до около 130 дней, около 80 дней до около 125 дней, около 85 дней, до около 120 дней или около 90 дней до около 115 дней). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH периодически вводят пациенту в течение периода лечения от около восьми недель до около шестнадцати недель (например, от около 60 дней до около 110 дней, около 65 дней до около 105 дней, около 70 дней до около 100 дней, около 75 дней до около 95 дней или около 80 дней, до около 90 дней). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH периодически вводят пациенту в течение периода лечения около двенадцати недель. В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH периодически вводят пациенту в течение периода лечения от около 20 недель до около 30 недель (например, от около 140 дней до около 210 дней, от около 150 дней до около 100 дней, от около 60 дней до около 90 дней, от около 65 дней до около 85 дней или около 68 дней). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH периодически вводят пациенту в течение периода лечения около 24 недель.

Используемые в данном документе термины «первый период лечения», «второй период лечения» и т. п. относятся к хронологическому порядку, в котором происходят периоды лечения. Во избежание сомнений следует понимать, что «второй период лечения», когда он описан в контексте «первого периода лечения», следует за первым периодом лечения.

Используемый в данном документе термин «вербальная оценка» (VRS) относится к субъективной многобалльной шкале, используемой для обозначения уровня боли, испытываемой пациентом, проходящим

терапию или ранее проходившим терапию по поводу заболевания или состояния, такого как эстрогензависимое заболевание, описанное в данном документе. VRS может представлять собой пятибалльную шкалу и может оцениваться путем подсказки пациенту одного или более вопросов, чтобы определить уровень боли, которую в настоящее время испытывает пациент. Методы оценки VRS подробно описаны, например, в Jensen et al., *Journal of Pain and Symptom Management* 41:1073-1093 (2011), раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки, поскольку оно относится к способам получения и оценки VRS.

Используемый в данном документе термин «арил» относится к ненасыщенной ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода, имеющей одно кольцо (например, необязательно замещенный фенил) или несколько конденсированных колец (например, необязательно замещенный нафтил). Иллюстративные примеры арильных групп включают фенил, нафтил, фенантренил и т. п.

Используемый в данном документе термин «циклоалкил» относится к моноциклической циклоалкильной группе, имеющей от 3 до 8 атомов углерода, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т. п.

Используемый в данном документе термин «атом галогена» относится к атому фтора, атому хлора, атому брома или атому иода.

Используемый в данном документе термин «гетероарил» относится к моноциклической гетероароматической, или бициклической, или трициклической гетероароматической группе с конденсированными кольцами. Примеры гетероарильных групп включают необязательно замещенный пиридил, пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, 1,2,3-триазазол, 1,2,4-триазазол, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, бензофурил, [2,3-дигидро]бензофурил, изобензофурил, бензотиенил, бензотриазазол, изобензотиенил, индолил, изоиндолил, 3H-индолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-а]пиридил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолизинил, хиназолинил, фталазинил, хиноксалинил, циннолинил, натиридинил, пиридо[3,4-б]пиридил, пиридо[3,2-б]пиридил, пиридо[4,3-б]пиридил, хинолил, изохинолил, тетразолил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолил, пуринил, птеридинил, карбазолил, ксантенил, бензохинолил и т. п.

Используемый в данном документе термин «гетероциклоалкил» относится к 3–8-членной гетероциклоалкильной группе, содержащей 1 или более гетероатомов, таких как атом азота, атом кислорода, атом серы и т. п., и необязательно содержащей 1 или 2 оксогруппы, такие как пирролидинил, пиперидинил, оксопиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксопиперазинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, оксазепанил, тиазепанил, диоксотиазепанил, азоканил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и т. п.

Используемый в данном документе термин «низший алкил» и «C<sub>1-6</sub> алкил» относится к необязательно разветвленной алкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, гексил, и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «низший алкилен» относится к необязательно разветвленной алкиленовой группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, такой как метилен, этилен, метилметилен, триметилен, диметилметилен, этилметилен, метилэтилен, пропилметилен, изопропилметилен, диметилэтилен, бутилметилен, этилметилметилен, пентаметилен, диэтилметилен, диметилтриметилен, гексаметилен, диэтилэтилен и т. п.

Используемый в данном документе термин «низший алкенил» относится к необязательно разветвленной алкенильной группе, имеющей от 2 до 6 атомов углерода, такой как винил, аллил, 1-пропенил, изопрпенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 2-метилаллил и т. п.

5 Используемый в данном документе термин «низший алкинил» относится к необязательно разветвленной алкинильной группе, имеющей от 2 до 6 атомов углерода, такой как этинил, 2-пропинил и т. п.

Используемый в данном документе термин «необязательно конденсированный» относится к циклической химической группе, которая может быть конденсирована с кольцевой системой, такой как циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил. Примеры кольцевых систем, которые могут быть слиты с необязательно конденсированной химической группой, включают, например, индолил, изоиндолил, 10 бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, бензоксазол, бензотиазол, бензоизоксазол, бензоизотиазол, индазол, бензимидазол, хинолин, изохинолин, фталазин, хиноксазин, хинолин, индолизин, нафтиридин, птеридин, индан, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, индолин, изоиндолин, 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензоциклогептен, хроманил и т. п.

15 Используемый в данном документе термин «необязательно замещенный» относится к химическому фрагменту, который может иметь один или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более химических заместителей, таких как низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, amino, аммоний, ацил, ацилокси, ациламино, аминокарбонил, алкоксикарбонил, уреидо, карбамат, сульфенил, сульфонил, алкокси, сульфанил, галоген, карбокси, 20 тригалогенметил, циано, гидроксид, меркапто, нитро и т. п. Необязательно замещенный химический фрагмент может содержать, например, соседние заместители, которые подверглись замыканию кольца, например замыкание кольца вицинальных функциональных заместителей, таким образом образуя, например, лактамы, лактоны, циклические ангидриды, ацетали, тиоацетали или аминали, образованные замыканием кольца, например, для создания защитной группы.

25 Используемый в данном документе термин «сульфинил» относится к химическому фрагменту «-S(O)-R», в котором R представляет собой, например, водород, арил, гетероарил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил или необязательно замещенный алкинил.

Используемый в данном документе термин «сульфонил» относится к химическому фрагменту «—SO<sub>2</sub>—R», в котором R представляет собой, например, водород, арил, гетероарил, необязательно замещенный 30 алкил, необязательно замещенный алкенил или необязательно замещенный алкинил.

35 Специалист в данной области поймет, что определенные соединения, описанные в данном документе, могут существовать в одном или более различных изомерах (например, стереоизомерах, геометрических изомерах, таутомерах) и/или в виде изотопных форм (например, в которых один или более атомов замещены другим изотопом атома, например, водород, замещенный дейтерием). Если иное не указано или не ясно из контекста, следует понимать, что изображенная структура представляет любую такую изомерную или изотопную форму, индивидуально или в комбинации.

#### Краткое описание графических материалов

40 **ФИГ. 1** представляет собой график, иллюстрирующий медианную концентрацию β17-эстрадиола (E2) в сыворотке у ряда пациентов женского пола, страдающих эндометриозом, которых лечили различными количествами антагониста GnRH, представленного формулой (VI). Как описано в примере 1 ниже, пациентам

вводили указанное количество антагониста GnRH один раз в день в течение курса лечения 24 недели. Через 24 недели лечение антагонистом GnRH прекращали. Значения по оси абсцисс обозначают время, в которое у пациентов оценивали уровень E2 по отношению к началу введения антагониста GnRH. Значения по оси ординат представляют концентрацию E2 в образце сыворотки, полученном от пациента, в пг/мл. Пациентов лечили антагонистом GnRH, представленным формулой (VI), в количестве 50 мг/день, 75 мг/день, 100 мг/день или 200 мг/день. Пациентам, первоначально получавшим плацебо (plc), вводили антагонист GnRH в количестве 100 мг/день после 12 недель. Кроме того, через 12 недель пациентам, которым первоначально вводили 75 мг/день, давали более высокую (100 мг/день) или меньшую (50 мг/день) дозу антагониста GnRH в зависимости от уровня E2 пациентов в точке 12-й недели. Уровни E2 для данной группы пациентов представлены как «75 мг (TD)». Пациенты, которым вводили 75 мг до конца периода лечения, представлены как «75 мг (FD)».

**ФИГ. 2** представляет собой график, иллюстрирующий оценку диспареунии у ряда пациентов женского пола, страдающих эндометриозом, которых лечили различными количествами антагониста GnRH, представленного формулой (VI). Как описано в примере 1 ниже, пациентам вводили указанное количество антагониста GnRH один раз в день в течение курса лечения 24 недели. Через 24 недели лечение антагонистом GnRH прекращали. Значения по оси абсцисс обозначают время, когда оценку диспареунии у пациентов проводили с использованием шкалы вербальной оценки (VRS). Значения по оси у представляют собой среднее изменение балла VRS пациентов по сравнению с исходным измерением балла VRS пациентов, полученным до начала лечения антагонистами GnRH (CFB). Пациентов лечили антагонистом GnRH, представленным формулой (VI), в количестве 50 мг/день, 75 мг/день, 100 мг/день или 200 мг/день. Пациентам, первоначально получавшим плацебо (plc), вводили антагонист GnRH в количестве 100 мг/день после 12 недель. Кроме того, через 12 недель пациентам, которым первоначально вводили 75 мг/день, давали более высокую (100 мг/день) или меньшую (50 мг/день) дозу антагониста GnRH в зависимости от уровня E2 пациентов в точке 12-й недели. Уровни E2 для данной группы пациентов представлены как «75 мг (TD)». Пациенты, которым вводили 75 мг до конца периода лечения, представлены как «75 мг (FD)».

**ФИГ. 3** представляет собой график, иллюстрирующий оценку дисхезии у ряда пациентов женского пола, страдающих эндометриозом, которых лечили различными количествами антагониста GnRH, представленного формулой (VI). Как описано в примере 1 ниже, пациентам вводили указанное количество антагониста GnRH один раз в день в течение курса лечения 24 недели. Через 24 недели лечение антагонистом GnRH прекращали. Значения по оси абсцисс обозначают время, в которое осуществляли оценку дисхезии пациентов с использованием числового рейтинга (NRS). Значения по оси у представляют собой среднее изменение балла NRS пациентов по сравнению с исходным измерением балла NRS пациентов, полученным до начала лечения антагонистами GnRH (CFB). Пациентов лечили антагонистом GnRH, представленным формулой (VI), в количестве 50 мг/день, 75 мг/день, 100 мг/день или 200 мг/день. Пациентам, первоначально получавшим плацебо (plc), вводили антагонист GnRH в количестве 100 мг/день после 12 недель. Кроме того, через 12 недель пациентам, которым первоначально вводили 75 мг/день, давали более высокую (100 мг/день) или меньшую (50 мг/день) дозу антагониста GnRH в зависимости от уровня E2 пациентов в точке 12-й недели. Уровни E2 для данной группы пациентов представлены как «75 мг (TD)». Пациенты, которым вводили 75 мг до конца периода лечения, представлены как «75 мг (FD)».

**ФИГ. 4A – 4D** представляют собой результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ), иллюстрирующие аденомиотическое состояние матки пациентки до и во время лечения антагонистом GnRH, представленным формулой (VI). Как описано в примере 3 ниже, группу из n=6 пациентов женского пола,

страдающих аденомиозом матки, лечили антагонистом GnRH, представленным формулой (VI). Один из этих пациентов, в частности, находился под тщательным наблюдением до начала терапии антагонистами GnRH в рамках долгосрочного тематического исследования. Перед лечением антагонистом GnRH, представленным формулой (VI), этому пациенту сначала вводили селективный модулятор рецептора прогестерона (SPRM), улипристалацетат (UPA), с целью лечения аденомиоза. После отсутствия ответа на лечение UPA пациента повторно обследовали и ему было назначали соединение (VI). ФИГ. 4А – 4D представляют собой сканы МРТ матки данной пациентки на протяжении всего этого продольного тематического исследования. ФИГ. 4А представляет собой скан МРТ, иллюстрирующий состояние матки пациента до начала лечения с помощью UPA. ФИГ. 4А иллюстрирует увеличенную матку с диффузным и диссеминированным аденомиозом. ФИГ. 4В представляет собой скан МРТ после окончания 3-х месячного лечения UPA в дозе 5 мг/день. ФИГ. 4В иллюстрирует ухудшение болезненного состояния, о чем свидетельствуют многочисленные пятна, характерные для аденомиоза. ФИГ. 4В также иллюстрирует асимметричный, гетерогенный миометрий с множественными кистами миометрия, что свидетельствует о расширенных островках эктопического эндометрия. ФИГ. 4С представляет собой скан МРТ, полученный через год после прекращения лечения UPA. ФИГ. 4С иллюстрирует очень большую матку с четкими признаками, типичными для тяжелого полнослойного аденомиоза. ФИГ. 4D представляет собой скан МРТ, полученный у пациента после 12 недель лечения антагонистом GnRH, представленным формулой (VI), который вводили в дозе 200 мг/день один раз в сутки. Как ФИГ. 4D иллюстрирует, после 12 недель данного способа лечения у пациента наблюдалось значительное уменьшение размера матки и аденомиотических поражений.

ФИГ. 5 представляет собой график, иллюстрирующий влияние соединения (VI) на характер менструальных кровотечений у пациенток с миомой матки, получавших лечение соединением (VI) в течение 24 недель в соответствии с процедурой, описанной в примере 4 ниже. Значения по оси ординат представляют долю пациенток с менструальной кровопотерей менее  $\leq 80$  мл по оценке методом щелочного гематина и снижением менструальной кровопотери на  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным уровнем. Столбики погрешностей представляют собой 95% доверительные интервалы.

ФИГ. 6 представляет собой график, иллюстрирующий влияние соединения (VI) на характер менструальных кровотечений у пациенток с миомой матки, получавших лечение соединением (VI) в течение 52 недель в соответствии с процедурой, описанной в примере 4 ниже. Значения по оси ординат представляют долю пациенток с менструальной кровопотерей менее  $\leq 80$  мл по оценке методом щелочного гематина и снижением менструальной кровопотери на  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным уровнем. Столбики погрешностей представляют собой 95% доверительные интервалы.

ФИГ. 7А и 7В представляет собой графики, иллюстрирующие влияние соединения (VI) на характер менструальных кровотечений у пациенток с миомой матки, получавших лечение соединением (VI) в течение 52 недель в соответствии с процедурой, описанной в примере 4 ниже. В частности, на фигурах 7А и 7В проиллюстрировано влияние соединения (VI) на менструальную кровопотерю, оцененное в различные моменты времени во время испытаний PRIMROSE 1 и PRIMROSE 2, описанных в примере 4 ниже. Значения по оси Y представляют собой среднее изменение менструальной кровопотери по сравнению с исходным уровнем (CFB). Столбики погрешностей представляют собой 95% доверительные интервалы.

ФИГ. 8А и 8В представляет собой графики, иллюстрирующие влияние соединения (VI) на уровни боли у пациенток с миомой матки, получавших лечение соединением (VI) в течение 24 недель в соответствии с процедурой, описанной в примере 4 ниже. В частности, на фигурах 8А и 8В проиллюстрировано влияние соединения (VI) на боль, оцененное в различные моменты времени во время испытаний PRIMROSE 1 и

PRIMROSE 2 с помощью вербальной оценки (VRS). Значения по оси Y представляют собой среднее изменение по сравнению с исходным уровнем (CFB) оценки боли (ФИГ. 8А) и долю пациентов с оценкой 1 или менее после 24 недель лечения (ФИГ. 8В).

**ФИГ. 9** представляет собой график, иллюстрирующий влияние соединения (VI) на уровне минеральной плотности костной ткани у пациенток с миомой матки, получавших лечение соединением (VI) в течение 24 недель и 52 недель в соответствии с процедурой, описанной в примере 4 ниже. В поясничном отделе позвоночника оценивали минеральную плотность костей. Значения по оси Y представляют собой среднее изменение минеральной плотности кости по сравнению с исходным уровнем (CFB) на протяжении исследований PRIMROSE 1 и PRIMROSE 2, описанных в примере 4.

### Подробное описание изобретения

Композиции и способы по настоящему изобретению могут применяться для лечения различных эстрогензависимых заболеваний, включая среди прочего миому матки и эндометриоз. Например, с применением композиций и способов, описанных в данном документе, пациенту, такому как женщина-человек, можно вводить антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) не только для лечения причины эстрогензависимой патологии, но и для облегчения одного или более симптомов, связанных с данными состояниями. Типичные заболевания, которые индуцируются повышенной продукцией эстрогена и которые можно лечить с применением композиций и способов, описанных в данном документе, включают, без ограничения, миому матки, эндометриоз (например, ректовагинальный эндометриоз) и аденомиоз.

Антагонисты GnRH, которые можно применять для лечения эстрогензависимого расстройства, как описано в данном документе, включают необязательно замещенные производные тиено[3,4d]пиримидина, такие как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро тиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или холиновая соль. Другие антагонисты GnRH, применимые в сочетании с композициями и способами по данному изобретению, включают необязательно замещенные производные 3-аминоалкилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона, такие как 4-({(1R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-{[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метил}-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-1-фенилэтил}амино)бутаноат натрия, также называемый элаголиксом, или его конъюгат карбоновой кислоты. В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH представляет собой необязательно замещенное производное тиено[2,3d]пиримидина, такое как N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевина, также называемая релуголиксом, или ее фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH представляет собой необязательно замещенное производное пропан-1,3-диона, такое как (2R)-N-{5-[3-(2,5-дифторфенил)-2-(1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-илиден)-3-оксопропаноил]-2-фторбензол-1-сульфонил}-2-гидроксипропанамид, также известный как опиголикс или ASP-1707. Дополнительные антагонисты GnRH, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, содержат среди прочего SKI2670 и BAY-784, а также их производные и варианты.

Эстрогензависимые заболевания, такие как миома матки, эндометриоз (например, ректовагинальный эндометриоз) и аденомиоз, среди прочих, описанных в данном документе, могут быть вызваны циркулирующими концентрациями  $\beta$ 17-эстрадиола (E2), превышающими около 60 пг/мл. Применяя композиции и способы, описанные в данном документе, антагонист GnRH можно вводить пациенту, чтобы подавить выработку E2 до здоровых уровней, таких как концентрация от около 10 пг/мл до около 60 пг/мл,

чтобы скорректировать основную физиологическую причину заболевания и облегчить один или более симптомов, связанных с ним. Однако чрезмерное истощение эндогенного E2 (например, до уровня менее чем около 10 пг/мл) может привести к нежелательным побочным эффектам, таким как снижение минеральной плотности костей.

5 Настоящее изобретение частично основано на неожиданном наблюдении, что введение антагониста GnRH, такого как необязательно замещенное производное тиено[3,4d]пиримидина (например, 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротииено[3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее холиновая соль), вызывает устойчивое снижение симптоматики эстрогензависимого заболевания даже после прекращения введения антагониста GnRH. Это позволяет временно приостановить введение антагониста GnRH, чтобы восполнить концентрацию E2 в сыворотке пациента, например, в случае снижения минеральной плотности костей, сохраняя при этом облегчающий эффект на симптомы эстрогензависимого заболевания. В некоторых вариантах реализации после увеличения минеральной плотности костей пациента возобновляют введение антагониста GnRH.

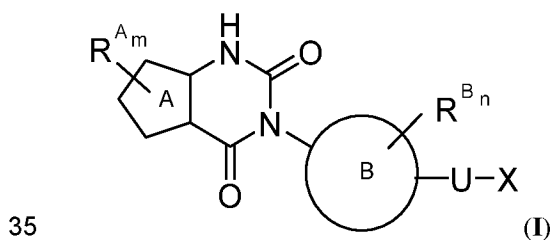
15 В некоторых вариантах реализации в дополнение (или в качестве альтернативы) к временной приостановке лечения антагонистом GnRH пациенту, страдающему эстрогензависимым заболеванием, можно вводить уменьшенную дозу антагониста GnRH, если происходит снижение минеральной плотности кости. В данном раскрытии также представлены режимы дозирования, при которых пациенту вводят антагонист GnRH, который не представляет собой необязательно замещенное производное тиено[3,4d]пиримидина (например, 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротииено[3,4d]пиримидин-5-карбоновую кислоту или ее холиновую соль) и впоследствии лечат таким соединением, учитывая, например, благоприятную способность такого соединения поддерживать уменьшение симптомов заболевания даже после прекращения его введения.

25 В следующих разделах представлено подробное описание антагонистов GnRH и других средств, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами по данному изобретению, а также описание различных эстроген-зависимых заболеваний, которые можно лечить с помощью данных терапевтических средств.

## Антагонисты GnRH

### Тиено[3,4d]пиримидины

30 Антагонисты GnRH для применения с композициями и способами, описанными в данном документе, включают производные и варианты тиено[3,4d]пиримидина, такие как те, которые описаны в патенте США № 9 040 693, описание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки. Примеры антагонистов GnRH включают антагонисты, представленные формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиюфеновое кольцо;

каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно

замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо В представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

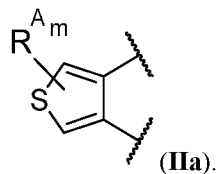
Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемую соль;

В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой тиафеновое кольцо, представленное формулой (IIa)

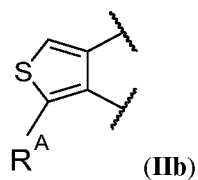
30



В некоторых вариантах реализации изобретения  $m$  равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения  $m$  равно 1. Например, кольцо А может являться необязательно замещенным тиафеновым кольцом, представленным формулой (IIb)

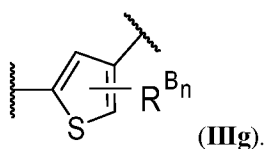
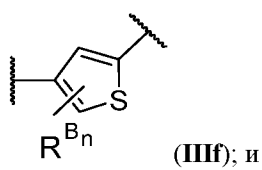
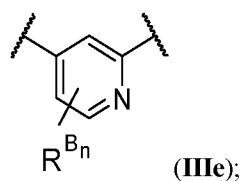
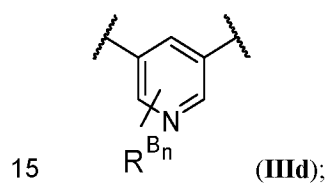
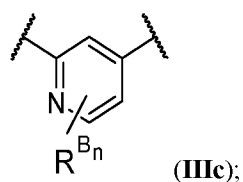
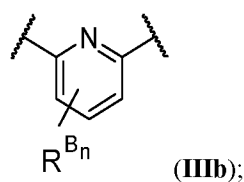
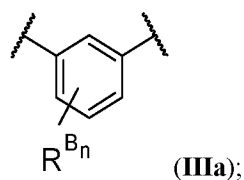
35



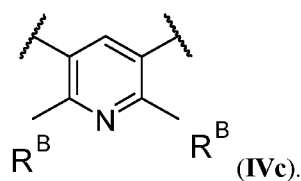
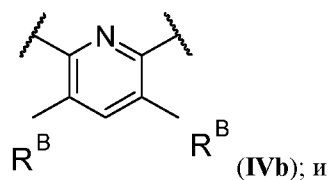
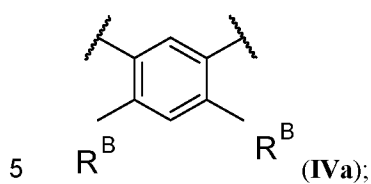


Каждый  $R^A$  может независимо представлять собой, например, атом галогена (например, фтора, хлора, брома или иода), необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $COOW^1$  или  $CONW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы. В некоторых вариантах реализации каждый  $R^A$  представляет собой  $COOH$  или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиафеновое кольцо. Например, кольцо В может быть представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:

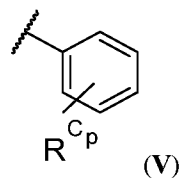


В некоторых вариантах осуществления  $n$  равен 1 или 2. Например, в некоторых вариантах реализации  $n$  равен 1. Кольцо В может быть, например, представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах реализации каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, обязательно замещенную низшую алкильную группу или  $OW^4$ , где каждый  $W^4$  независимо представляет собой атом водорода или обязательно замещенную низшую алкильную группу. Например, каждый  $R^B$  может независимо представлять собой атом фтора, атом хлора, атом брома, метильную группу или метоксигруппу.

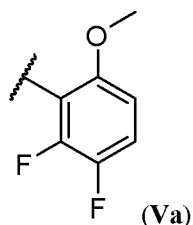
В некоторых вариантах реализации U представляет собой простую связь. X может представлять собой, например, группу, представленную  $-O-L-Y$ . L может представлять собой, например, метиленовую группу. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой обязательно замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (V)



20 где каждый  $R^C$  независимо представляет собой атом галогена, обязательно замещенную низшую алкильную группу или  $OW^9$ , где каждый  $W^9$  независимо представляет собой атом водорода или обязательно замещенную низшую алкильную группу; и

$p$  представляет собой целое число от 0 до 3.

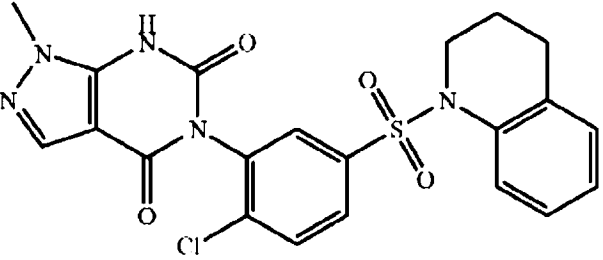
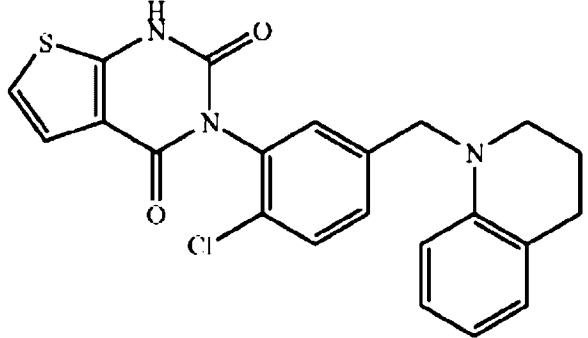
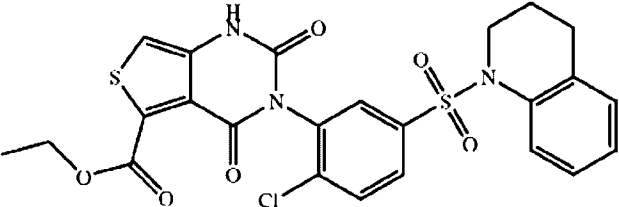
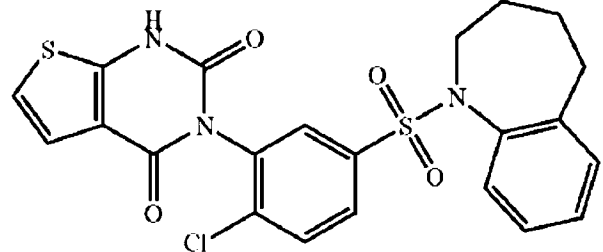
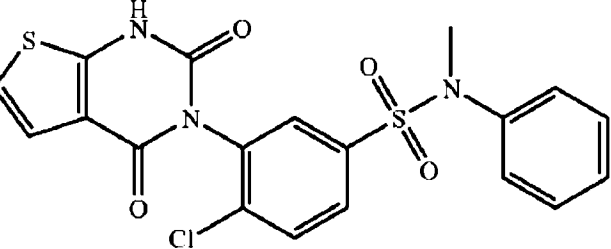
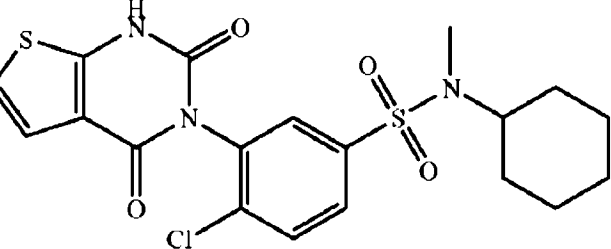
25 В некоторых вариантах реализации Y представляет собой замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (Va)

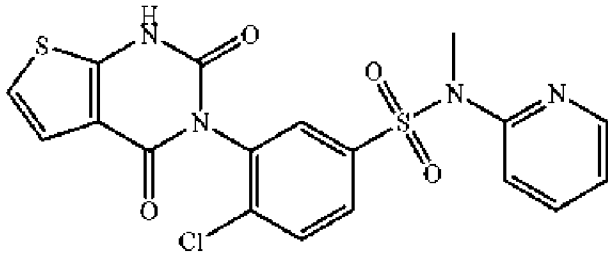
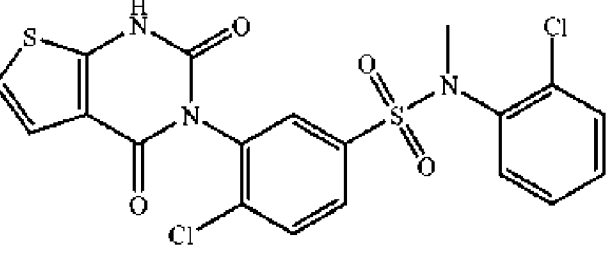
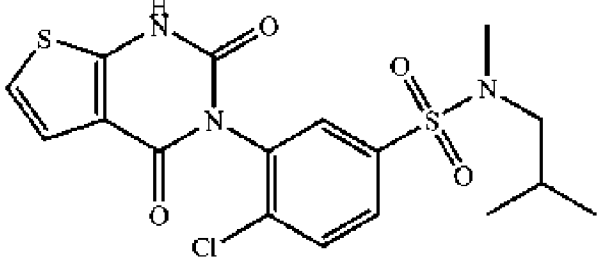
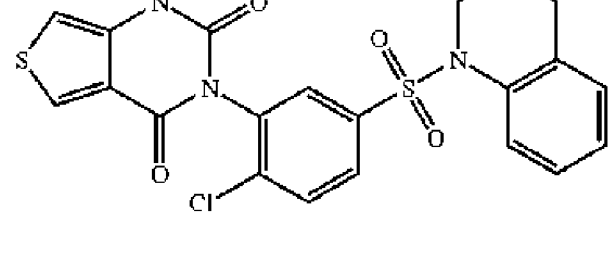
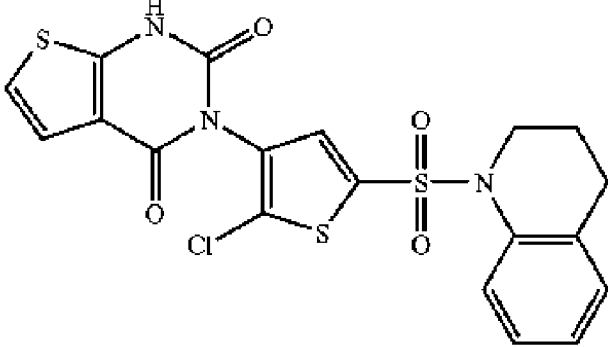


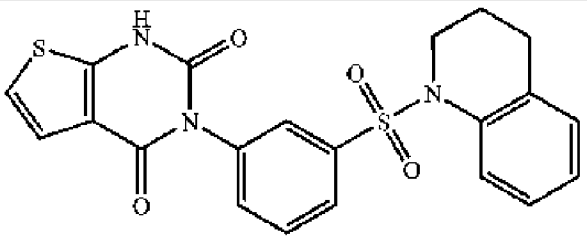
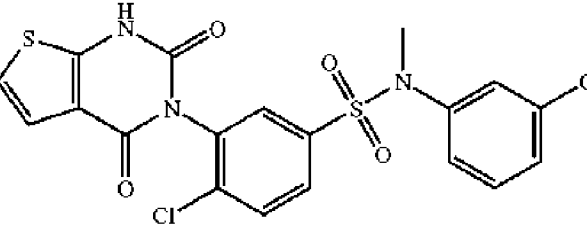
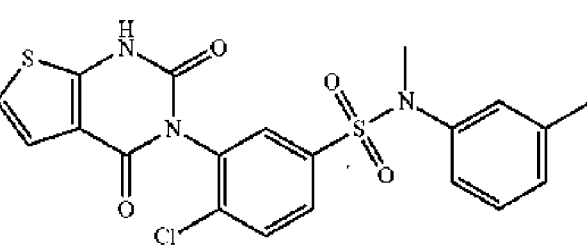
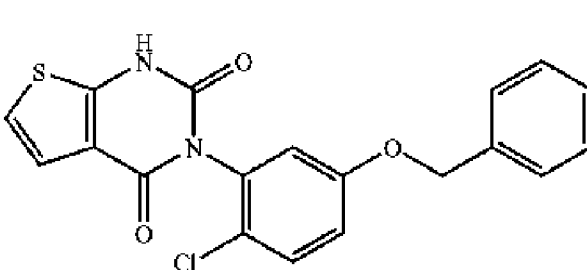
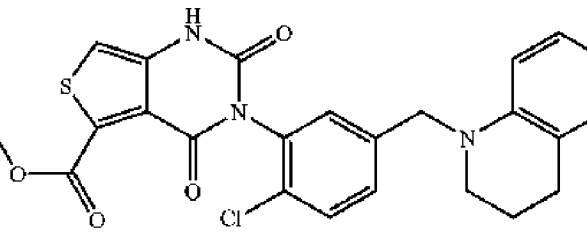
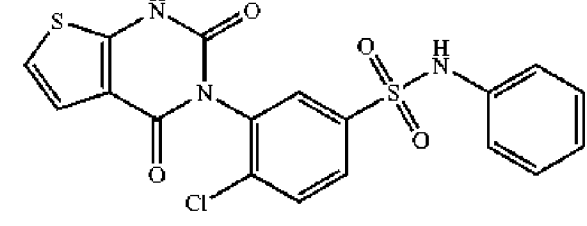
Например, антагонисты GnRH, которые можно применять для лечения нарушений роста эндометрия, описанных в данном документе, включают соединения тиено[3,4d]пиримидина, описанные в Таблице 1 ниже. О синтезе и характеристике данных соединений сообщается, например, в патенте США № 9 040 693, включенном в данный документ посредством ссылки.

Таблица 1. Примеры тиено[3,4d]пиримидиновых антагонистов GnRH, пригодных для лечения эстрогензависимых заболеваний

№	Соединение	Приведенные <sup>1</sup> H ЯМР спектральные свойства
1		(CDCl <sub>3</sub> ) 1,6-1,75 (2H, м), 2,45-2,6 (2H, м), 3,7-3,85 (2H, м), 3,94 (3H, с), 6,82 (1H, с), 7,0-7,15 (2H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,49 (1H, дд, J = 8,4 Гц, 2,0 Гц), 7,54 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,6 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,7-7,8 (1H, м), 9,47 (1H, с)
2		(CDCl <sub>3</sub> ) 1,6-1,75 (2H, м), 2,4-2,6 (2H, м), 3,7-3,8 (1H, м), 3,8-3,9 (1H, м), 6,82 (1H, д, J = 5,2 Гц), 7,0-7,15 (2H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,46 (1H, дд, J = 8,3 Гц, 2,1 Гц), 7,54 (1H, д, J = 8,3 Гц), 7,65 (1H, д, J = 2,1 Гц), 7,7-7,8 (2H, м), 9,65 (1H, с)
3		(CDCl <sub>3</sub> ) 1,6-1,75 (2H, м), 2,4-2,6 (2H, м), 3,7-3,9 (2H, м), 6,89 (1H, д, J = 5,8 Гц), 7,0-7,15 (2H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,32 (1H, д, J = 5,8 Гц), 7,46 (1H, дд, J = 8,4 Гц, 2,1 Гц), 7,55 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,64 (1H, д, J = 2,1 Гц), 7,75-7,8 (1H, м), 9,54 (1H, шир. с)

4		<p>(CDCl<sub>3</sub>) 1,6-1,8 (2H, м), 2,4-2,6 (2H, м), 3,65-3,8 (4H, м), 3,8-3,9 (1H, м), 7,0-7,15 (2H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,49 (1H, дд, J = 8,4 Гц, 1,9 Гц), 7,55 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,59 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,75 (1H, д, J = 7,5 Гц), 7,91 (1H, с)</p>
5		<p>(CDCl<sub>3</sub>) 1,95-2,05 (2H, м), 2,75-2,85 (2H, м), 3,3-3,35 (2H, м), 4,48 (2H, с), 6,5 (1H, д, J = 8,4 Гц), 6,55-6,65 (1H, м), 6,81 (1H, д, J = 5,6 Гц), 6,9-7,0 (2H, м), 7,2-7,35 (3H, м), 7,51 (1H, д, J = 8,4 Гц), 9,94 (1H, шир. с)</p>
6		<p>(CDCl<sub>3</sub>) 1,38 (3H, т, J = 7,1 Гц), 1,6-1,75 (2H, м), 2,4-2,6 (2H, м), 3,7-3,85 (2H, м), 4,41 (2H, к, J = 7,1 Гц), 6,82 (1H, с), 7,0-7,15 (2H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,47 (1H, дд, J = 8,5 Гц, 2,2 Гц), 7,53 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,6 (1H, д, J = 2,2 Гц), 7,7-7,8 (1H, м), 9,11 (1H, с)</p>
7		<p>(CDCl<sub>3</sub>) 1,2-1,35 (2H, м), 1,75-1,9 (2H, м), 2,4-2,55 (2H, м), 3,2-4,3 (2H, шир.), 6,87 (1H, д, J = 5,3 Гц), 7,1-7,2 (3H, м), 7,25-7,35 (2H, м), 7,63 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,69 (1H, дд, J = 8,5 Гц, 1,9 Гц), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц), 9,5-10,2 (1H, шир.)</p>
8		<p>(CDCl<sub>3</sub>) 3,2 (3H, с), 6,87 (1H, д, J = 5,4 Гц), 7,1-7,15 (2H, м), 7,2-7,35 (4H, м), 7,54 (1H, дд, J = 8,4 Гц, 2,0 Гц), 7,6 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,64 (1H, д, J = 8,4 Гц), 9,5-11,0 (1H, шир.)</p>
9		<p>(CDCl<sub>3</sub>) 0,9-1,8 (10H, м), 2,77 (3H, с), 3,7-3,8 (1H, м), 6,87 (1H, д, J = 5,7 Гц), 7,3 (1H, д, J = 5,7 Гц), 7,69 (1H, д, J = 8,1 Гц), 7,8-7,9 (2H, м), 9,5-10,5 (1H, шир.)</p>

10		<p>(DMCO-d<sub>6</sub>) 3,26 (3H, c), 7,19 (1H, д, J = 5,7 Гц), 7,22 (1H, д, J = 5,7 Гц), 7,25-7,3 (1H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 7,62 (1H, дд, J = 8,5 Гц, 2,1 Гц), 7,8-7,9 (2H, м), 8,04 (1H, д, J = 2,1 Гц), 8,3-8,4 (1H, м), 12,54 (1H, c)</p>
11		<p>(DMCO-d<sub>6</sub>) 3,16 (3H, c), 7,05 (1H, д, J = 7,8 Гц), 7,15-7,45 (4H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 7,75-8,1 (3H, м), 12,55 (1H, c)</p>
12		<p>(DMCO-d<sub>6</sub>) 0,8-0,9 (6H, м), 1,75-1,95 (1H, м), 2,6-2,8 (5H, м), 7,15-7,25 (2H, м), 7,8-7,95 (2H, м), 8,0-8,1 (1H, м), 12,53 (1H, c)</p>
13		<p>(DMCO-d<sub>6</sub>) 1,6-1,75 (2H, м), 2,4-2,55 (2H, м), 3,7-3,85 (2H, м), 6,95 (1H, д, J = 3,1 Гц), 7,05-7,25 (3H, м), 7,52 (1H, дд, J = 8,5 Гц, 2,0 Гц), 7,56 (1H, д, J = 8,1 Гц), 7,78 (1H, д, J = 8,5 Гц), 8,04 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,52 (1H, д, J = 3,1 Гц), 11,53 (1H, c)</p>
14		<p>(CDCl<sub>3</sub>) 1,75-1,9 (2H, м), 2,55-2,7 (2H, м), 3,75-3,95 (2H, м), 6,9 (1H, д, J = 5,5 Гц), 7,05-7,25 (4H, м), 7,29 (1H, д, J = 5,5 Гц), 7,74 (1H, д, J = 8,2 Гц), 10,17 (1H, c)</p>

15		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,6-1,7 (2H, м), 2,4-2,5 (2H, м), 3,7-3,8 (2H, м), 7,05-7,1 (2H, м), 7,1-7,25 (3H, м), 7,45-7,65 (4H, м), 7,74 (1H, д, J = 1,0 Гц), 12,37 (1H, с)
16		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 3,18 (3H, с), 7,0-7,1 (1H, м), 7,15-7,25 (3H, м), 7,35-7,4 (2H, м), 7,6 (1H, дд, J = 8,5 Гц, 2,3 Гц), 7,87 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,96 (1H, д, J = 2,3 Гц), 12,54 (1H, с)
17		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 2,26 (3H, с), 3,15 (3H, с), 6,8-6,95 (2H, м), 7,05-7,25 (4H, м), 7,6 (1H, дд, J = 8,4 Гц, 2,3 Гц), 7,8-7,9 (2H, м), 12,54 (1H, с)
18		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 5,1 (2H, с), 7,14 (1H, дд, J = 9,0 Гц, 2,9 Гц), 7,18 (1H, д, J = 5,6 Гц), 7,22 (1H, д, J = 5,6 Гц), 7,25 (1H, д, J = 2,9 Гц), 7,3-7,5 (5H, м), 7,53 (1H, д, J = 9,0 Гц), 12,48 (1H, с)
19		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,85-2,0 (2H, м), 2,7-2,8 (2H, м), 3,3-3,4 (2H, м), 3,81 (3H, с), 4,5 (2H, с), 6,4-6,5 (2H, м), 6,85-6,95 (2H, м), 7,2 (1H, с), 7,31 (1H, дд, J = 8,2 Гц, 2,1 Гц), 7,4 (1H, д, J = 2,1 Гц), 7,56 (1H, д, J = 8,2 Гц), 11,61 (1H, с)
20		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 7,05-7,3 (7H, м), 7,75-7,9 (2H, м), 7,95-8,05 (1H, м), 10,48 (1H, с), 12,56 (1H, с)

21		(ДМСО-d <sub>6</sub> ) 7,0-7,3 (7H, м), 7,55-7,7 (2H, м), 7,75-7,85 (2H, м), 10,4 (1H, с), 12,4 (1H, с)
22		(ДМСО-d <sub>6</sub> ) 1,6-1,7 (2H, м), 2,4-2,55 (2H, м), 3,7-3,8 (2H, м), 7,05-7,25 (3H, м), 7,39 (1H, с), 7,55 (1H, д, J = 8,2 Гц), 7,6 (1H, дд, J = 8,5 Гц, 2,4 Гц), 7,83 (1H, д, J = 8,5 Гц), 8,09 (1H, д, J = 2,4 Гц), 12,03 (1H, с), 14,23 (1H, с)
23		(ДМСО-d <sub>6</sub> ) 5,11 (2H, с), 7,19 (1H, дд, J = 9,0 Гц, 2,9 Гц), 7,3-7,45 (5H, м), 7,45-7,5 (2H, м), 7,57 (1H, д, J = 9,0 Гц), 12,04 (1H, с), 14,45 (1H, шир. с)
24		(ДМСО-d <sub>6</sub> ) 1,85-2,0 (2H, м), 2,7-2,8 (2H, м), 3,3-3,4 (2H, м), 4,52 (2H, с), 6,44 (1H, д, J = 8,2 Гц), 6,45-6,5 (1H, м), 6,85-6,95 (2H, м), 7,36 (1H, д, J = 8,2 Гц), 7,38 (1H, с), 7,48 (1H, д, J = 2,1 Гц), 7,61 (1H, д, J = 8,2 Гц), 12,0 (1H, с), 14,45 (1H, шир. с)
25		(ДМСО-d <sub>6</sub> ) 2,33 (3H, с), 5,09 (2H, с), 7,15-7,3 (4H, м), 7,35 (1H, д, J = 2,7 Гц), 7,41 (1H, с), 7,43 (1H, д, J = 7,7 Гц), 7,58 (1H, д, J = 9,0 Гц), 12,04 (1H, с), 14,44 (1H, с)
26		(ДМСО-d <sub>6</sub> ) 2,32 (3H, с), 5,07 (2H, с), 7,1-7,35 (6H, м), 7,41 (1H, с), 7,57 (1H, д, J = 8,7 Гц), 12,04 (1H, с), 14,45 (1H, шир. с)
27		(ДМСО-d <sub>6</sub> ) 5,24 (2H, с), 7,2 (1H, дд, J = 8,8 Гц, 3,0 Гц), 7,35 (1H, д, J = 3,0 Гц), 7,41 (1H, с), 7,59 (1H, д, J = 8,8 Гц), 7,69 (2H, д, J = 8,2 Гц), 7,78 (2H, д, J = 8,2 Гц), 12,04 (1H, с), 14,43 (1H, с)

28		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,5-1,6 (3H, м), 5,45-5,55 (1H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,23 (1H, дд, J = 6,1 Гц, 2,9 Гц), 7,25-7,5 (7H, м), 11,95-12,1 (1H, м), 14,42 (1H, с)
29		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 2,85-3,0 (4H, м), 7,15-7,35 (8H, м), 7,38 (1H, с), 7,41 (1H, т, J = 7,7 Гц), 11,92 (1H, с), 14,94 (1H, шир. с)
30		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,6-1,7 (2H, м), 2,4-2,55 (2H, м), 3,7-3,85 (2H, м), 7,0-7,2 (3H, м), 7,24 (1H, с), 7,56 (1H, д, J = 8,3 Гц), 7,59 (1H, дд, J = 8,5 Гц, 2,1 Гц), 7,81 (1H, д, J = 8,5 Гц), 8,05- 8,15 (2H, м), 9,55 (1H, с), 11,81 (1H, с)
31		(CDCl <sub>3</sub> ) 1,65-1,75 (2H, м), 2,4-2,6 (2H, м), 2,99 (3H, д, J = 4,7 Гц), 3,7-3,9 (2H, м), 6,91 (1H, с), 6,95-7,15 (2H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,5-7,65 (3H, м), 7,7-7,8 (1H, м), 8,91 (1H, с), 10,05-10,15 (1H, м)
32		(CDCl <sub>3</sub> ) 1,55 (6H, с), 1,6-1,75 (2H, м), 2,4-2,55 (2H, м), 3,7-3,9 (2H, м), 6,04 (1H, с), 6,49 (1H, с), 7,0-7,15 (2H, м), 7,15-7,25 (2H, м), 7,5-7,55 (1H, м), 7,55-7,6 (2H, м), 7,76 (1H, д, J = 8,3 Гц), 8,41 (1H, с)
33		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,6-1,75 (2H, м), 2,45-2,55 (2H, м), 3,7-3,85 (2H, м), 4,95-5,05 (2H, м), 5,99 (1H, т, J = 5,5 Гц), 6,73 (1H, с), 7,05-7,15 (2H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,5-7,6 (2H, м), 7,78 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,97 (1H, д, J = 2,3 Гц), 11,41 (1H, с)
34		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,6-1,75 (2H, м), 2,45-2,55 (2H, м), 3,7-3,8 (2H, м), 7,05-7,15 (2H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,5-7,6 (3H, м), 7,82 (1H, д, J = 8,5 Гц), 8,09 (1H, д, J = 2,1 Гц), 10,5-10,55 (1H, м), 11,88 (1H, с)



35		(DMCO-d6) 1,64 (3H, д, J = 6,5 Гц), 3,8-3,9 (6H, м), 5,79 (1H, κ, J = 6,5 Гц), 6,7-6,8 (1H, м), 6,85-6,95 (2H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,15-7,25 (2H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 11,63 (1H, с)
36		(DMCO-d6) 3,83 (3H, с), 3,85 (3H, с), 4,99 (2H, с), 6,85-7,0 (2H, м), 7,1-7,2 (2H, м), 7,21 (1H, с), 7,25-7,35 (1H, м), 7,4-7,5 (1H, м), 11,68 (1H, с)
37		(DMCO-d6) 3,75 (3H, с), 3,85 (3H, с), 4,99 (2H, с), 6,85-7,0 (2H, м), 7,1-7,2 (2H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,4-7,5 (1H, м), 7,65 (1H, с), 12,64 (1H, с)
38		(DMCO-d6) 1,54 (3H, д, J = 6,3 Гц), 3,8-3,85 (3H, м), 5,46 (1H, κ, J = 6,3 Гц), 6,9-7,0 (1H, м), 7,05-7,1 (1H, м), 7,15-7,45 (7H, м), 11,63 (1H, с)
39		(DMCO-d6) 1,7 (3H, д, J = 6,8 Гц), 3,8-3,85 (3H, м), 5,7-5,8 (1H, м), 6,9-7,0 (1H, м), 7,05-7,15 (3H, м), 7,15-7,3 (2H, м), 7,35-7,5 (1H, м), 11,63 (1H, с)
40		(DMCO-d6) 1,71 (3H, д, J = 6,6 Гц), 3,82 (3H, с), 5,95-6,05 (1H, м), 6,8-6,9 (1H, м), 7,0-7,05 (1H, м), 7,15-7,3 (2H, м), 7,3-7,4 (1H, м), 7,45-7,5 (2H, м), 11,63 (1H, с)
41		(DMCO-d6) 1,58 (3H, д, J = 6,3 Гц), 3,8-3,85 (3H, м), 5,66 (1H, κ, J = 6,3 Гц), 6,9-7,0 (1H, м), 7,05-7,15 (1H, м), 7,15-7,3 (4H, м), 7,3-7,4 (1H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 11,63 (1H, с)

42		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,69 (3H, д, J = 6,4 Гц), 3,7-3,75 (3H, м), 5,7-5,8 (1H, м), 6,9-7,0 (1H, м), 7,05-7,15 (3H, м), 7,2-7,3 (1H, м), 7,35-7,5 (1H, м), 7,6-7,65 (1H, м), 12,59 (1H, с)
43		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,71 (3H, д, J = 6,6 Гц), 3,74 (3H, с), 5,95-6,05 (1H, м), 6,8-6,9 (1H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,2-7,3 (1H, м), 7,3-7,4 (1H, м), 7,4-7,5 (2H, м), 7,6-7,65 (1H, м), 12,59 (1H, с)
44		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,64 (3H, д, J = 6,7 Гц), 3,7-3,8 (3H, м), 3,8-3,9 (3H, м), 5,75-5,85 (1H, м), 6,7-6,8 (1H, м), 6,85-6,95 (2H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,63 (1H, с), 12,58 (1H, с)
45		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,51 (3H, д, J = 6,3 Гц), 3,8-3,9 (6H, м), 5,6-5,7 (1H, м), 6,8-6,9 (1H, м), 6,9-7,0 (1H, м), 7,0-7,1 (2H, м), 7,15-7,3 (3H, м), 7,3-7,4 (1H, м), 11,6 (1H, с)
46		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,57 (3H, д, J = 6,3 Гц), 3,8-3,85 (3H, м), 5,6-5,7 (1H, м), 6,8-6,9 (1H, м), 7,05-7,1 (1H, м), 7,15-7,3 (2H, м), 7,3-7,4 (1H, м), 7,45-7,5 (1H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 11,61 (1H, с)
47		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,54 (3H, д, J = 6,2 Гц), 3,75-3,85 (3H, м), 5,45-5,55 (1H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,05-7,15 (1H, м), 7,15-7,25 (2H, м), 7,3-7,45 (3H, м), 7,49 (1H, с), 11,61 (1H, с)
48		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,65 (3H, д, J = 6,5 Гц), 3,8-3,9 (3H, м), 5,75-5,85 (1H, м), 6,7-6,8 (1H, м), 6,85-7,0 (2H, м), 7,05-7,1 (1H, м), 7,2-7,35 (2H, м), 7,37 (1H, д, J = 3,6 Гц), 12,01 (1H, с), 14,43 (1H, с)

49		(DMCO-d6) 3,85 (3H, c), 5,0 (2H, c), 6,88 (1H, т, J = 8,7 Гц), 6,95 (1H, д, J = 8,7 Гц), 7,15-7,25 (2H, м), 7,3-7,5 (3H, м), 12,06 (1H, c), 14,43 (1H, c)
50		(DMCO-d6) 3,85 (3H, c), 5,0 (2H, c), 6,88 (1H, т, J = 8,6 Гц), 6,95 (1H, д, J = 8,6 Гц), 7,1-7,2 (1H, м), 7,2-7,25 (1H, м), 7,3-7,4 (1H, м), 7,4-7,5 (1H, м), 7,94 (1H, c), 13,04 (1H, c), 13,93 (1H, c)
51		(DMCO-d6) 1,5-1,6 (3H, м), 5,4-5,5 (1H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,2-7,4 (5H, м), 7,4-7,45 (2H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,42 (1H, c)
52		(DMCO-d6) 1,7 (3H, д, J = 6,6 Гц), 5,76 (1H, к, J = 6,6 Гц), 7,0-7,2 (4H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,35-7,5 (2H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,42 (1H, c)
53		(DMCO-d6) 1,65-1,75 (3H, м), 6,03 (1H, к, J = 6,6 Гц), 6,85-6,95 (1H, м), 7,05-7,15 (1H, м), 7,25-7,4 (3H, м), 7,4-7,5 (2H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,4 (1H, c)
54		(DMCO-d6) 1,55-1,65 (3H, м), 5,65 (1H, к, J = 6,5 Гц), 7,0-7,05 (1H, м), 7,15-7,25 (3H, м), 7,25-7,4 (3H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,42 (1H, c)
55		(DMCO-d6) 1,65-1,75 (3H, м), 5,7-5,8 (1H, м), 6,95-7,2 (4H, м), 7,2-7,5 (2H, м), 7,93 (1H, д, J = 7,2 Гц), 12,98 (1H, c), 13,85-14,0 (1H, м)

56		(ДМСО-d6) 1,72 (3H, д, J = 6,6 Гц), 6,0-6,1 (1H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 7,05-7,1 (1H, м), 7,25-7,4 (2H, м), 7,45-7,5 (2H, м), 7,92 (1H, д, J = 11,1 Гц), 12,98 (1H, шир. с), 13,85-14,0 (1H, м)
57		(ДМСО-d6) 1,65 (3H, д, J = 6,6 Гц), 3,8-3,9 (3H, м), 5,79 (1H, к, J = 6,6 Гц), 6,7-6,8 (1H, м), 6,85-6,95 (2H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,2-7,35 (2H, м), 7,85-8,0 (1H, м), 12,98 (1H, шир. с), 13,85-14,05 (1H, м)
58		(ДМСО-d6) 1,52 (3H, д, J = 6,3 Гц), 3,8-3,9 (3H, м), 5,64 (1H, к, J = 6,3 Гц), 6,85-7,0 (2H, м), 7,0-7,15 (2H, м), 7,2-7,4 (4H, м), 11,95-12,0 (1H, м), 14,41 (1H, с)
59		(ДМСО-d6) 1,45-1,65 (3H, м), 5,55-5,8 (1H, м), 6,8-7,7 (8H, м), 11,98 (1H, с), 14,39 (1H, с)
60		(ДМСО-d6) 1,45-1,65 (3H, м), 5,4-5,6 (1H, м), 6,95-7,6 (8H, м), 11,99 (1H, с), 14,39 (1H, с)
61		(ДМСО-d6) 1,56 (3H, с), 1,57 (3H, с), 3,82 (3H, с), 7,15-7,45 (8H, м), 7,8-7,9 (1H, м), 11,68 (1H, с)
62		(ДМСО-d6) 1,5-1,6 (6H, м), 3,34 (3H, с), 3,82 (3H, с), 6,84 (1H, д, J = 8,2 Гц), 7,0-7,1 (1H, м), 7,1-7,3 (3H, м), 7,3-7,4 (1H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 7,8-7,9 (1H, м), 11,63 (1H, с)

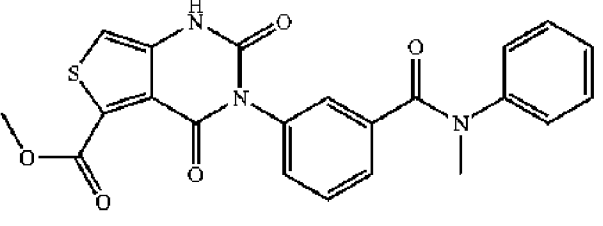
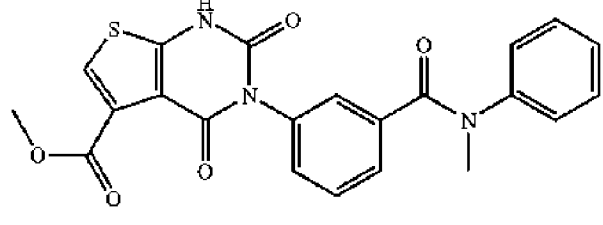
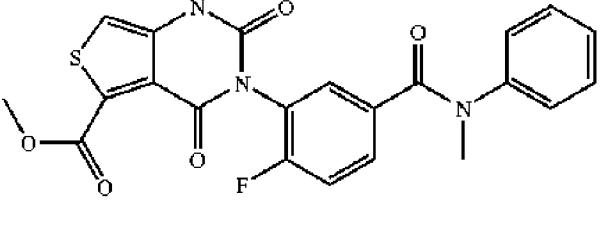
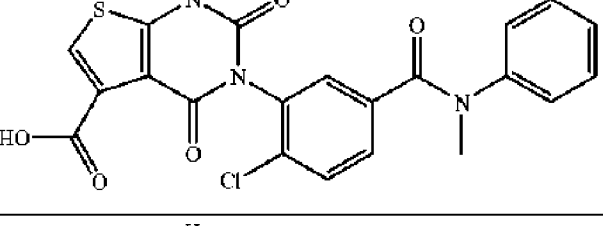
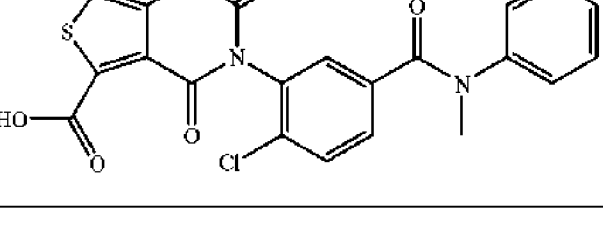
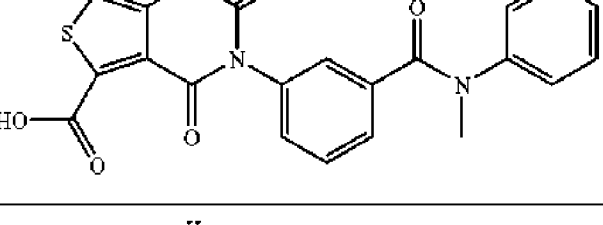
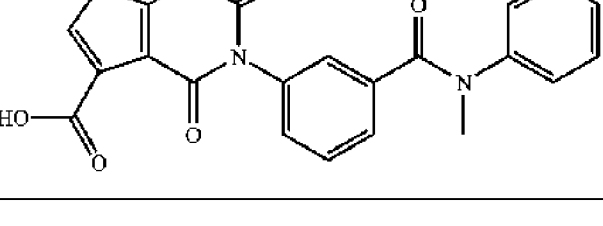
63		(DMCO-d6) 1,59 (3H, c), 1,6 (3H, c), 3,82 (3H, c), 7,05-7,15 (1H, м), 7,19 (1H, c), 7,2-7,4 (3H, м), 7,4-7,5 (1H, м), 7,65-7,75 (1H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 11,7 (1H, c)
64		(DMCO-d6) 1,57 (3H, c), 1,58 (3H, c), 3,82 (3H, c), 7,06 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,1-7,25 (3H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,8-7,9 (1H, м), 11,68 (1H, c)
65		(DMCO-d6) 1,54 (6H, c), 3,31 (3H, c), 3,82 (3H, c), 6,8-6,9 (1H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,15-7,25 (2H, м), 7,3-7,45 (2H, м), 7,8-7,9 (1H, м), 11,63 (1H, c)
66		(DMCO-d6) 1,55-1,6 (6H, м), 7,25-7,45 (8H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 12,0 (1H, c), 14,29 (1H, c)
67		(DMCO-d6) 1,55 (3H, c), 1,56 (3H, c), 3,33 (3H, c), 6,84 (1H, д, J = 8,2 Гц), 7,0-7,1 (1H, м), 7,15-7,3 (2H, м), 7,37 (1H, c), 7,4-7,5 (1H, м), 7,5-7,55 (1H, м), 7,9-7,95 (1H, м), 11,99 (1H, c), 14,35 (1H, c)
68		(DMCO-d6) 1,59 (3H, c), 1,62 (3H, c), 7,0-7,1 (1H, м), 7,25-7,4 (4H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 7,65-7,75 (1H, м), 7,95-8,05 (1H, м), 12,01 (1H, c), 14,29 (1H, c)
69		(DMCO-d6) 1,58 (3H, c), 1,59 (3H, c), 7,0-7,25 (3H, м), 7,3-7,45 (3H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 7,9-7,95 (1H, м), 12,02 (1H, c), 14,29 (1H, c)

70		(DMCO-d6) 1,54 (3H, c), 1,56 (3H, c), 3,31 (3H, c), 6,8-6,9 (1H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,26 (1H, т, J = 9,2 Mz), 7,3-7,4 (2H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 7,85-7,95 (1H, м), 11,99 (1H, c), 14,36 (1H, c)
71		(DMCO-d6) 1,55-1,6 (3H, м), 3,82 (3H, c), 4,6-4,7 (1H, м), 7,1-7,2 (2H, м), 7,2-7,45 (8H, м), 11,49 (1H, c)
72		(DMCO-d6) 1,36 (3H, д, J = 7,2 Гц), 3,82 (3H, c), 4,05-4,15 (1H, м), 7,15-7,65 (10H, м), 11,54 (1H, c)
73		(DMCO-d6) 1,56 (3H, д, J = 7,1 Гц), 3,83 (3H, c), 4,71 (1H, к, J = 7,1 Гц), 7,18 (1H, c), 7,2-7,35 (5H, м), 7,6-7,7 (3H, м), 7,75-7,8 (1H, м), 11,56 (1H, c)
74		(DMCO-d6) 3,82 (3H, c), 4,44 (2H, c), 7,1-7,25 (2H, м), 7,3-7,4 (1H, м), 7,4-7,45 (3H, м), 7,45-7,55 (2H, м), 11,5 (1H, c)
75		(DMCO-d6) 1,64 (6H, c), 3,82 (3H, c), 7,05-7,25 (4H, м), 7,25-7,4 (4H, м), 7,4-7,5 (2H, м), 11,45 (1H, c)
76		(DMCO-d6) 1,57 (3H, д, J = 6,9 Гц), 3,74 (3H, c), 4,66 (1H, к, J = 6,9 Гц), 7,1-7,15 (1H, м), 7,2-7,45 (8H, м), 7,59 (1H, c), 12,44 (1H, c)

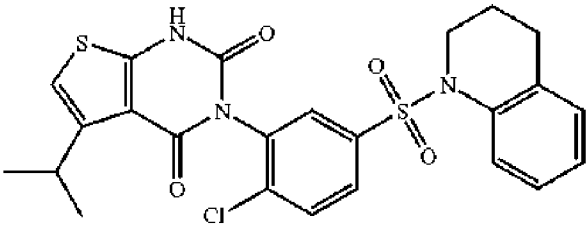
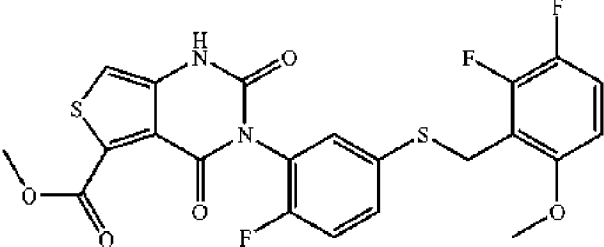
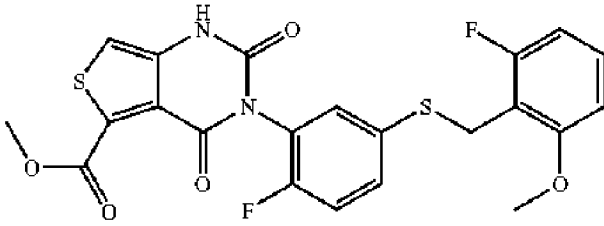
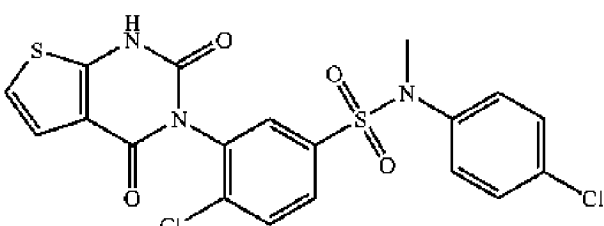
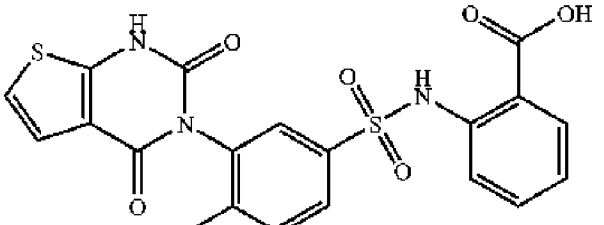
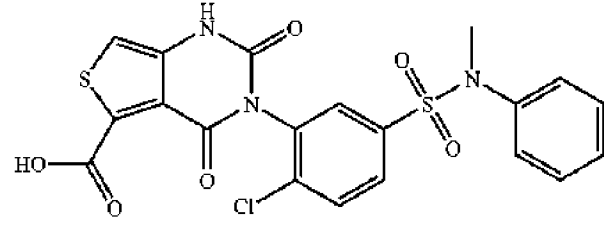
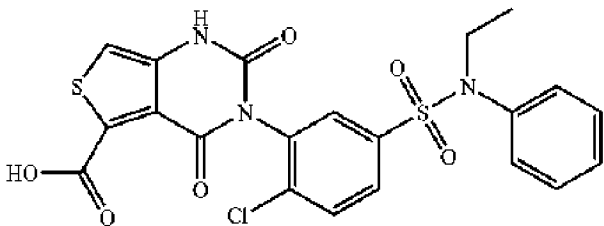
77		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,56 (3H, д, J = 6,8 Гц), 3,76 (3H, с), 4,65-4,75 (1H, м), 7,2-7,35 (5H, м), 7,6- 7,75 (4H, м), 7,78 (1H, с), 12,52 (1H, с)
78		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 3,74 (3H, с), 4,44 (2H, с), 7,15-7,25 (1H, м), 7,3-7,55 (6H, м), 7,59 (1H, с), 12,45 (1H, с)
79		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,58 (3H, д, J = 6,9 Гц), 4,65 (1H, к, J = 6,9 Гц), 7,2-7,5 (10H, м), 11,93 (1H, с), 14,87 (1H, с)
80		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,39 (3H, д, J = 7,3 Гц), 4,05-4,15 (1H, м), 7,2-7,8 (10H, м), 11,95 (1H, с), 14,8 (1H, с)
81		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,59 (3H, д, J = 7,7 Гц), 4,72 (1H, к, J = 7,7 Гц), 7,2-7,35 (5H, м), 7,39 (1H, с), 7,65-7,9 (4H, м), 11,96 (1H, с), 14,73 (1H, с)
82		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 4,44 (2H, с), 7,25-7,45 (3H, м), 7,45-7,55 (5H, м), 11,93 (1H, с), 14,87 (1H, с)
83		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 4,94 (2H, с), 7,35-7,55 (4H, м), 7,75-7,85 (3H, м), 7,95-8,0 (1H, м), 11,96 (1H, с), 14,75 (1H, с)

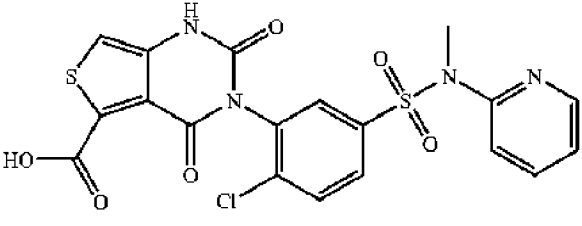
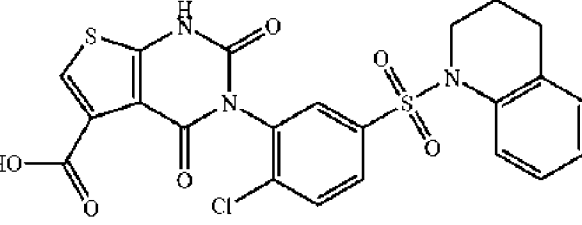
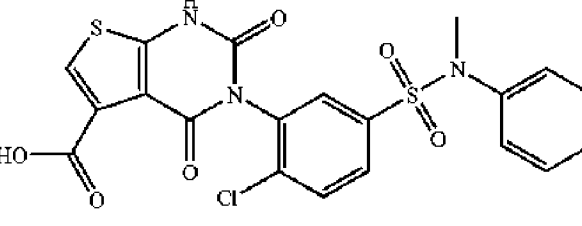
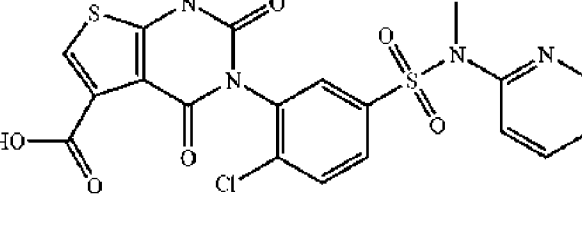
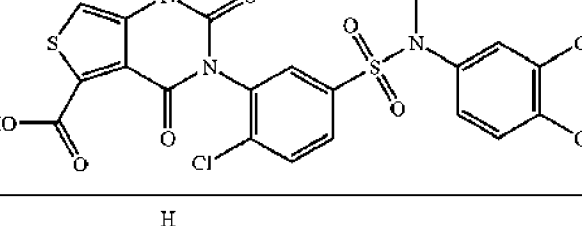
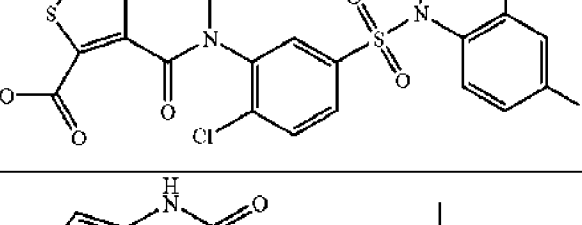
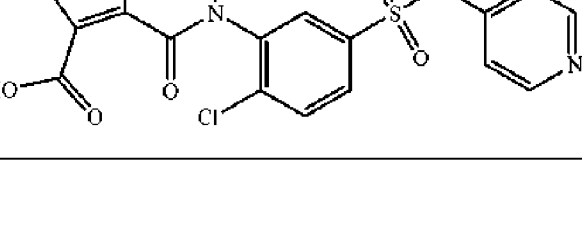
84		(DMCO-d6) 1,65 (6H, c), 7,1-7,5 (10H, м), 11,88 (1H, c), 14,84 (1H, c)
85		(DMCO-d6) 1,58 (3H, д, J = 7,0 Гц), 4,66 (1H, к, J = 7,0 Гц), 7,15-7,45 (9H, м), 8,0 (1H, c), 12,94 (1H, c), 14,43 (1H, c)
86		(DMCO-d6) 1,58 (3H, д, J = 7,0 Гц), 4,72 (1H, к, J = 7,0 Гц), 7,2-7,35 (5H, м), 7,65-7,8 (3H, м), 7,84 (1H, c), 7,98 (1H, c), 12,96 (1H, c), 14,26 (1H, c)
87		(DMCO-d6) 4,45 (2H, c), 7,25-7,3 (1H, м), 7,3-7,4 (1H, м), 7,45-7,55 (5H, м), 8,0 (1H, c), 12,94 (1H, c), 14,42 (1H, c)
88		(DMCO-d6) 4,94 (2H, c), 7,35-7,45 (1H, м), 7,45-7,55 (2H, м), 7,7-7,85 (3H, м), 7,95-8,0 (2H, м), 12,96 (1H, c), 14,3 (1H, c)
89		(DMCO-d6) 3,37 (3H, c), 3,83 (3H, c), 7,15-7,25 (5H, м), 7,25-7,35 (2H, м), 7,44 (1H, д, J = 8,1 Гц), 7,56 (1H, д, J = 1,9 Гц), 11,63 (1H, c)
90		(DMCO-d6) 3,37 (3H, c), 3,83 (3H, c), 7,15-7,35 (8H, м), 7,53 (1H, дд, J = 7,3 Гц), 1,9 Гц), 11,63 (1H, c)



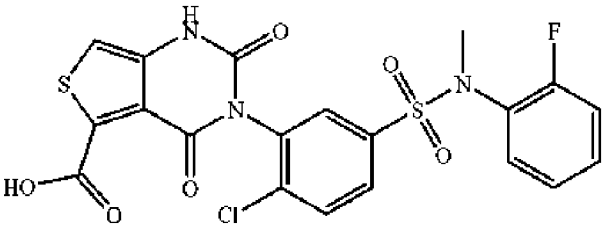
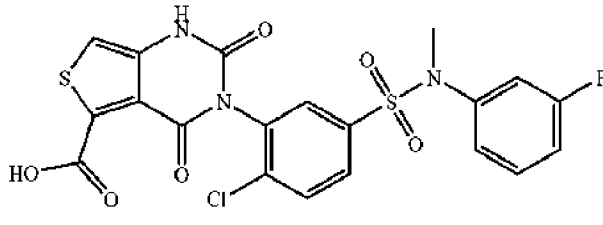
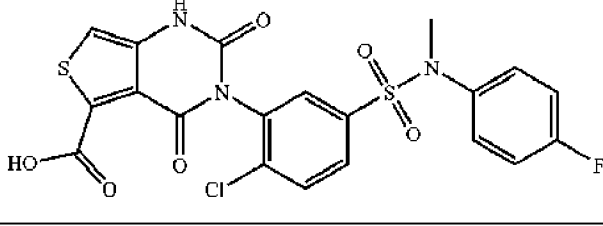
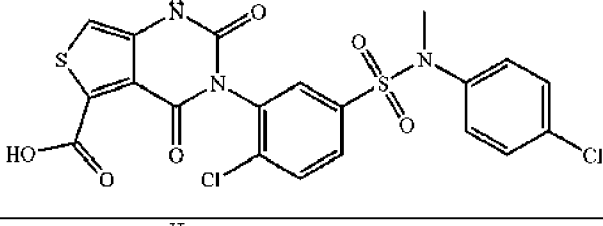
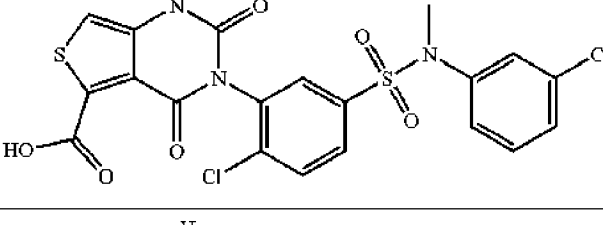
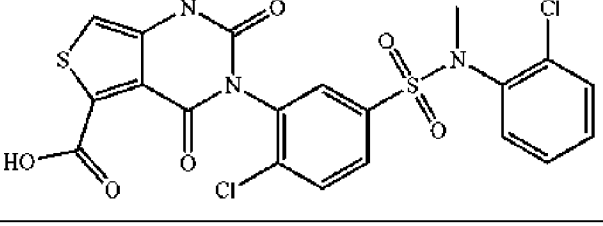
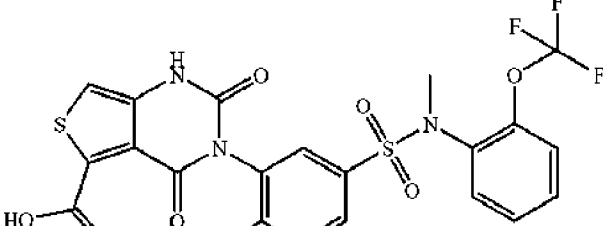
91		(DMCO-d6) 3,37 (3H, c), 3,82 (3H, c), 7,1-7,4 10H, м), 11,46 (1H, c)
92		(DMCO-d6) 3,37 (3H, c), 3,74 (3H, c), 7,1-7,4 (9H, м), 7,58 (1H, c), 12,42 (1H, c)
93		(DMCO-d6) 3,38 (3H, c), 7,15-7,4 (8H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 11,96 (1H, c), 14,34 (1H, c)
94		(DMCO-d6) 3,37 (3H, c), 7,15-7,4 (7H, м), 7,44 (1H, д, J = 8,7 Гц), 7,72 (1H, c)
95		(DMCO-d6) 3,38 (3H, c), 7,15-7,25 (3H, м), 7,25-7,35 (3H, м), 7,38 (1H, c), 7,5 (1H, д, J = 7,5 Гц), 7,58 (1H, д, J = 1,9 Гц), 11,98 (1H, c), 14,33 (1H, c)
96		(DMCO-d6) 3,37 (3H, c), 7,15-7,4 (10H, м), 11,89 (1H, c), 14,81 (1H, c)
97		(DMCO-d6) 3,37 (3H, c), 7,15-7,4 (9H, м), 7,99 (1H, c), 12,9 (1H, c), 14,37 (1H, c)

98		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 3,75-3,85 (3H, м), 6,3-6,4 (1H, м), 7,05-7,15 (1H, м), 7,2 (1H, с), 7,32 (1H, дд, J = 7,6 Гц, 2,9 Гц), 7,45-7,55 (4H, м), 7,55-7,65 (2H, м), 11,66 (1H, с)
99		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 3,75-3,95 (6H, м), 6,2-6,35 (1H, м), 6,9-7,0 (1H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,17 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,21 (1H, с), 7,31 (1H, дд, J = 6,4 Гц, 3,0 Гц), 7,4-7,55 (3H, м), 11,64 (1H, с)
100		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 3,7-3,75 (3H, м), 3,85-3,95 (3H, м), 6,2-6,35 (1H, м), 6,9-7,0 (1H, м), 7,04 (1H, т, J = 7,6 Гц), 7,15-7,2 (1H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,4-7,55 (3H, м), 7,64 (1H, с), 12,6 (1H, с)
101		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 6,3-6,4 (1H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,35-7,4 (2H, м), 7,45-7,55 (3H, м), 7,55-7,65 (3H, м), 11,95-12,1 (1H, м), 14,32 (1H, с)
102		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 3,85-3,95 (3H, м), 6,25-6,35 (1H, м), 6,95-7,1 (2H, м), 7,15-7,2 (1H, м), 7,35-7,5 (4H, м), 7,56 (1H, д, J = 8,9 Гц), 12,0-12,1 (1H, м), 14,34 (1H, с)
103		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 3,85-3,95 (3H, м), 6,25-6,35 (1H, м), 6,95-7,1 (2H, м), 7,15-7,2 (1H, м), 7,3-7,4 (1H, м), 7,4-7,5 (2H, м), 7,55 (1H, д, J = 9,0 Гц), 7,92 (1H, д, J = 4,5 Гц), 13,0 (1H, шир. с), 13,8-13,95 (1H, м)
104		(CDCl <sub>3</sub> ) 3,89 (3H, с), 6,84 (1H, д, J = 5,8 Гц), 7,05-7,1 (1H, м), 7,28 (1H, д, J = 5,8 Гц), 7,45-7,55 (1H, м), 7,59 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,65-7,75 (1H, м), 7,8-7,85 (1H, м), 7,85-8,0 (2H, м), 10,06 (1H, с), 10,75 (1H, с)

105		(CDCl <sub>3</sub> ) 1,6-1,75 (2H, м), 2,45-2,55 (2H, м), 3,45-3,6 (1H, м), 3,7-3,85 (2H, м), 6,45 (1H, д, J = 0,5 Гц), 7,01 (1H, д, J = 7,0 Гц), 7,05-7,25 (2H, м), 7,5-7,6 (3H, м), 7,76 (1H, д, J = 7,7 Гц), 10,68 (1H, с)
106		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 3,74 (3H, с), 3,83 (3H, с), 4,15-4,2 (2H, м), 6,75-6,85 (1H, м), 7,21 (1H, с), 7,25-7,4 (2H, м), 7,4-7,5 (1H, м), 7,5-7,55 (1H, м), 11,65 (1H, с)
107		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 3,77 (3H, с), 3,83 (3H, с), 4,15 (2H, с), 6,75-6,9 (2H, м), 7,15-7,55 (5H, м), 11,65 (1H, с)
108		(CDCl <sub>3</sub> ) 3,16 (3H, с), 6,88 (1H, д, J = 5,8 Гц), 7,0-7,1 (2H, м), 7,25-7,35 (3H, м), 7,5-7,6 (2H, м), 7,6-7,7 (1H, м), 9,5-11,0 (1H, шир.)
109		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 7,1-7,25 (3H, м), 7,44 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,5-7,6 (1H, м), 7,87 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,9-8,0 (2H, м), 8,18 (1H, д, J = 2,2 Гц), 11,0-12,0 (1H, шир.), 12,52 (1H, с)
110		(CDCl <sub>3</sub> ) 3,22 (3H, с), 7,05-7,15 (3H, м), 7,25-7,35 (3H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 7,71 (1H, с), 9,22 (1H, с), 14,14 (1H, с)
111		(CDCl <sub>3</sub> ) 1,11 (3H, т, J = 7,1 Гц), 3,5-3,6 (1H, м), 3,65-3,8 (1H, м), 7,05-7,1 (2H, м), 7,13 (1H, с), 7,25-7,35 (3H, м), 7,55 (1H, д, J = 2,2 Гц), 7,7 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,77 (1H, дд, J = 8,4 Гц, 2,2 Гц), 9,22 (1H, с), 14,17 (1H, с)

112		(CDCl <sub>3</sub> ) 3,33 (3H, c), 7,1 (1H, c), 7,15-7,2 (1H, м), 7,57 (1H, д, J = 8,2 Гц), 7,6-7,75 (4H, м), 8,3-8,4 (1H, м), 9,05 (1H, c), 14,09 (1H, c)
113		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 1,6-1,75 (2H, м), 2,45-2,55 (2H, м), 3,7-3,85 (2H, м), 6,9-7,0 (1H, м), 7,05-7,25 (3H, м), 7,5-7,6 (2H, м), 7,78 (1H, д, J = 8,5 Гц), 8,0-8,05 (1H, м), 8,5-8,55 (1H, м), 11,52 (1H, c)
114		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 3,17 (3H, c), 7,05-7,15 (2H, м), 7,25-7,4 (3H, м), 7,63 (1H, дд, J = 8,6 Гц, 2,2 Гц), 7,85-7,95 (3H, м), 12,5-13,5 (1H, шир.), 13,79 (1H, c)
115		(DMCO-d <sub>6</sub> ) 3,26 (3H, c), 7,25-7,3 (1H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 7,65-7,75 (1H, м), 7,8-7,95 (3H, м), 8,05-8,1 (1H, м), 8,3-8,4 (1H, м)
116		(CDCl <sub>3</sub> ) 3,17 (3H, c), 6,9-7,0 (1H, м), 7,13 (1H, c), 7,29 (1H, д, J = 2,5 Гц), 7,39 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,51 (1H, д, J = 1,2 Гц), 7,7-7,8 (2H, м), 9,12 (1H, c), 14,05 (1H, c)
117		(CDCl <sub>3</sub> ) 3,25 (3H, c), 6,75-6,9 (2H, м), 7,13 (1H, c), 7,2-7,3 (1H, м), 7,63 (1H, д, J = 2,1 Гц), 7,75 (1H, д, J = 8,6 Гц), 7,8-7,85 (1H, м), 9,03 (1H, c), 14,11 (1H, c)
118		(CDCl <sub>3</sub> ) 3,22 (3H, c), 7,08 (1H, c), 7,15-7,25 (2H, м), 7,38 (1H, д, J = 1,7 Гц), 7,7-7,8 (2H, м), 8,55-8,65 (2H, м)

119		(ДМСО-d6) 3,23 (3H, c), 3,8 (3H, c), 6,9-6,95 (1H, м), 7,35-7,55 (3H, м), 7,7-7,85 (2H, м), 7,9-8,0 (2H, м), 12,03 (1H, c), 14,29 (1H, c)
120		(ДМСО-d6) 3,12 (3H, c), 3,73 (3H, c), 6,85-6,9 (2H, м), 6,95-7,0 (2H, м), 7,39 (1H, c), 7,68 (1H, дд, J = 8,4 Гц, 2,3 Гц), 7,85-7,95 (2H, м), 12,03 (1H, c), 14,3 (1H, c)
121		(ДМСО-d6) 3,51 (3H, c), 6,85-6,95 (2H, м), 7,15-7,25 (2H, м), 7,38 (1H, c), 7,7-7,8 (1H, м), 7,85-7,95 (1H, м), 7,95-8,0 (1H, м), 9,74 (1H, c), 12,02 (1H, c), 13,5-15,0 (1H, шир.)
122		(ДМСО-d6) 3,67 (3H, c), 6,6-6,75 (3H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,38 (1H, c), 7,84 (1H, дд, J = 8,5 Гц, 2,2 Гц), 7,89 (1H, д, J = 8,5 Гц), 8,13 (1H, д, J = 2,2 Гц), 10,49 (1H, c), 12,04 (1H, c), 14,22 (1H, c)
123		(ДМСО-d6) 3,69 (3H, c), 6,83 (2H, д, J = 8,9 Гц), 6,99 (2H, д, J = 8,9 Гц), 7,38 (1H, c), 7,75 (1H, дд, J = 8,5 Гц, 2,0 Гц), 7,88 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,99 (1H, д, J = 2,0 Гц), 10,08 (1H, c), 12,03 (1H, c), 14,24 (1H, c)
124		(ДМСО-d6) 3,17 (3H, c), 3,47 (3H, c), 6,9-7,0 (2H, м), 7,15-7,2 (1H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,39 (1H, c), 7,71 (1H, дд, J = 8,6 Гц, 2,2 Гц), 7,9 (1H, д, J = 8,6 Гц), 8,02 (1H, д, J = 2,2 Гц), 12,02 (1H, c), 14,31 (1H, c)
125		(ДМСО-d6) 3,18 (3H, c), 3,69 (3H, c), 6,55-6,7 (2H, м), 6,8-6,9 (1H, м), 7,2-7,3 (1H, м), 7,35-7,4 (1H, м), 7,6-7,7 (1H, м), 7,85-8,05 (2H, м), 12,04 (1H, c), 14,26 (1H, c)

126		(DMCO-d6) 3,18 (3H, c), 7,1-7,35 (3H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,81 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,95 (1H, д, J = 8,5 Гц), 8,03 (1H, д, J = 2,3 Гц), 12,03 (1H, c), 14,29 (1H, c)
127		(DMCO-d6) 3,19 (3H, c), 6,95-7,05 (2H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,7-7,75 (1H, м), 7,9-8,0 (2H, м), 12,04 (1H, c), 14,27 (1H, c)
128		(DMCO-d6) 3,15 (3H, c), 7,05-7,25 (4H, м), 7,38 (1H, c), 7,69 (1H, дд, J = 8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,9 (1H, д, J = 2,5 Гц), 7,93 (1H, д, J = 8,5 Гц), 12,05 (1H, c), 14,29 (1H, c)
129		(DMCO-d6) 3,15 (3H, c), 7,1-7,15 (2H, м), 7,35-7,45 (3H, м), 7,7 (1H, дд, J = 8,6 Гц, 2,1 Гц), 7,9-7,95 (2H, м), 12,05 (1H, c), 14,28 (1H, c)
130		(DMCO-d6) 3,19 (3H, c), 7,05-7,1 (1H, м), 7,2-7,25 (1H, м), 7,35-7,45 (3H, м), 7,72 (1H, дд, J = 8,5 Гц, 2,1 Гц), 7,9-8,0 (2H, м), 12,06 (1H, c), 14,3 (1H, c)
131		(DMCO-d6) 3,16 (3H, c), 7,0-7,1 (1H, м), 7,25-7,45 (3H, м), 7,55-7,6 (1H, м), 7,85-7,9 (1H, м), 7,97 (1H, д, J = 8,5 Гц), 8,1 (1H, c), 12,06 (1H, c), 14,31 (1H, c)
132		(DMCO-d6) 3,13 (3H, c), 7,0-7,1 (1H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,45-7,55 (2H, м), 7,86 (1H, дд, J = 8,5 Гц, 2,4 Гц), 7,98 (1H, д, J = 8,5 Гц), 8,02 (1H, д, J = 2,4 Гц), 12,03 (1H, c), 14,3 (1H, c)

133		(ДМСО-d6) 3,17 (3H, c), 7,2-7,3 (2H, м), 7,3-7,4 (3H, м), 7,71 (1H, дд, J = 8,5 Гц, 2,1 Гц), 7,9 (1H, д, J = 2,1 Гц), 7,93 (1H, д, J = 8,5 Гц), 12,0 (1H, c), 14,25 (1H, c)
134		(ДМСО-d6) 3,15 (3H, c), 7,06 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,35-7,45 (2H, м), 7,76 (1H, д, J = 2,4 Гц), 7,85-7,9 (1H, м), 7,97 (1H, д, J = 8,54 Гц), 8,07 (1H, д, J = 2,2 Гц), 12,03 (1H, c), 14,27 (1H, c)
135		(ДМСО-d6) 3,16 (3H, c), 7,05-7,1 (2H, м), 7,25-7,4 (4H, м), 7,55-7,65 (1H, м), 7,7-7,8 (3H, м), 11,95 (1H, c), 14,77 (1H, c)
136		(ДМСО-d6) 3,16 (3H, c), 7,05-7,1 (2H, м), 7,25-7,4 (3H, м), 7,55-7,65 (1H, м), 7,7-7,8 (3H, м), 7,98 (1H, c), 12,95 (1H, c), 14,31 (1H, c)
137		(ДМСО-d6) 3,16 (3H, c), 3,47 (3H, c), 6,85-7,0 (2H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,69 (1H, дд, J = 8,4 Гц, 2,1 Гц), 7,85-7,95 (2H, м), 7,99 (1H, д, J = 2,1 Гц), 12,5-13,5 (1H, шир.), 13,83 (1H, шир. c)
138		(ДМСО-d6) 3,17 (3H, c), 7,1-7,25 (2H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,65-7,75 (1H, м), 7,8-7,9 (1H, м), 8,02 (1H, дд, J = 6,6 Гц, 2,3 Гц), 12,03 (1H, c), 14,31 (1H, c)
139		(ДМСО-d6) 3,16 (3H, c), 3,47 (3H, c), 6,9-7,0 (2H, м), 7,19 (1H, дд, J = 8,0 Гц, 1,5 Гц), 7,3-7,35 (1H, м), 7,37 (1H, c), 7,6-7,7 (1H, м), 7,7-7,8 (1H, м), 8,0 (1H, дд, J = 6,6 Гц, 2,5 Гц), 12,02 (1H, c), 14,32 (1H, c)

140		(ДМСО-d6) 1,6-1,7 (2H, м), 2,45-2,55 (5H, м), 3,7-3,8 (2H, м), 7,05-7,25 (3H, м), 7,56 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,6-7,65 (1H, м), 7,84 (1H, д, J = 8,5 Гц), 8,1 (1H, д, J = 2,4 Гц), 11,94 (1H, с), 14,22 (1H, с)
141		(CD3OD) 3,36 (3H, с), 3,54 (3H, с), 4,01 (3H, с), 6,85-6,95 (2H, м), 7,15-7,35 (4H, м), 7,69 (1H, д, J = 8,4 Гц)
142		(ДМСО-d6) 3,3 (3H, с), 3,87 (3H, с), 7,15-7,4 (6H, м), 7,42 (1H, д, J = 11,7 Гц), 7,92 (1H, д, J = 8,3 Гц), 11,95 (1H, с), 14,39 (1H, с)
143		(ДМСО-d6) 3,17 (3H, с), 7,05-7,15 (2H, м), 7,25-7,4 (4H, м), 7,6-7,75 (2H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 12,02 (1H, с), 14,29 (1H, с)
144		(ДМСО-d6) 4,42 (2H, с), 7,2-7,45 (6H, м), 7,86 (1H, д, J = 8,5 Гц), 8,2 (1H, дд, J = 8,5 Гц, 2,2 Гц), 8,29 (1H, д, J = 2,2 Гц), 12,06 (1H, шир. с), 14,32 (1H, шир. с)
145		(ДМСО-d6) 1,4-1,5 (3H, м), 4,9-5,0 (1H, м), 7,15-7,45 (6H, м), 7,7-7,8 (1H, м), 8,1-8,15 (1H, м), 8,2-8,3 (1H, м), 12,0-12,1 (1H, м), 14,2-14,35 (1H, м)
146		(ДМСО-d6) 1,57 (6H, с), 7,25-7,45 (7H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 11,9-12,1 (1H, шир.), 14,2-14,4 (1H, шир.)



147		(ДМСО-d6) 1,55 (3H, c), 1,57 (3H, c), 3,33 (3H, c), 6,8-6,85 (1H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,2- 7,3 (1H, м), 7,3-7,5 (3H, м), 7,5-7,55 (1H, м), 7,94 (1H, д, J = 2,4 Гц), 12,0 (1H, c), 14,37 (1H, шир. c)
148		(ДМСО-d6) 1,6 (3H, c), 1,62 (3H, c), 7,0-7,15 (1H, м), 7,25-7,4 (3H, м), 7,47 (1H, дд, J = 8,7 Гц, 2,0 Гц), 7,57 (1H, д, J = 8,7 Гц), 7,65- 7,75 (1H, м), 8,01 (1H, д, J = 2,0 Гц), 12,03 (1H, c), 14,3 (1H, шир. c)
149		(ДМСО-d6) 4,42 (2H, c), 7,2-7,35 (5H, м), 7,86 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,94 (1H, c), 8,15-8,3 (2H, м), 13,84 (1H, c)
150		(ДМСО-d6) 1,55 (6H, c), 7,25-7,55 (8H, м), 7,6-7,65 (1H, м), 11,99 (1H, c), 14,46 (1H, шир. c)
151		(ДМСО-d6) 1,49 (3H, c), 1,5 (3H, c), 3,66 (3H, c), 6,55-6,65 (1H, м), 6,75-6,85 (1H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,25-7,5 (4H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 11,99 (1H, c), 14,5 (1H, c)
152		(ДМСО-d6) 1,536 (3H, c), 1,543 (3H, c), 3,61 (3H, c), 6,75-6,85 (2H, м), 7,3-7,4 (3H, м), 7,45-7,6 (2H, м), 11,98 (1H, c), 14,5 (1H, c)

153		(ДМСО-d6) 1,49 (3H, c), 1,5 (3H, c), 3,66 (3H, c), 6,55-6,65 (1H, м), 6,75-6,85 (1H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,25-7,55 (4H, м), 7,94 (1H, c), 12,8-13,1 (1H, шир.), 14,01 (1H, c)
154		(ДМСО-d6) 5,15 (2H, c), 6,9-7,1 (3H, м), 7,25-7,35 (2H, м), 7,4 (1H, c), 7,55-7,65 (1H, м), 7,65-7,75 (2H, м), 12,05 (1H, c), 14,42 (1H, c)
155		(ДМСО-d6) 2,85-2,95 (4H, м), 7,1-7,6 (9H, м), 12,04 (1H, c), 14,46 (1H, c)
156		(ДМСО-d6) 2,8-3,0 (4H, м), 7,15-7,45 (9H, м), 12,03 (1H, c), 14,46 (1H, шир. c)
157		(ДМСО-d6) 2,8-2,9 (4H, м), 3,79 (3H, c), 6,8- 6,9 (1H, м), 6,9-7,0 (1H, м), 7,1-7,25 (2H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 12,02 (1H, c), 14,48 (1H, шир. c)
158		(ДМСО-d6) 2,85-3,0 (4H, м), 7,05-7,2 (2H, м), 7,2-7,45 (6H, м), 12,03 (1H, c), 14,46 (1H, шир. c)
159		(ДМСО-d6) 2,8-2,95 (4H, м), 3,72 (3H, c), 6,7-6,85 (3H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 11,95-12,1 (1H, шир.), 14,35-14,55 (1H, шир.)

160		(ДМСО-d6) 2,75-2,95 (4H, м), 3,71 (3H, с), 6,8-6,9 (2H, м), 7,1-7,2 (2H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 12,01 (1H, шир. с), 14,4-14,55 (1H, шир.)
161		(ДМСО-d6) 2,85-3,0 (4H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,05-7,15 (2H, м), 7,25-7,45 (5H, м), 12,03 (1H, шир. с), 14,3-14,6 (1H, шир.)
162		(ДМСО-d6) 2,8-2,95 (4H, м), 7,05-7,15 (2H, м), 7,2-7,45 (6H, м), 12,03 (1H, шир. с), 14,3-14,6 (1H, шир.)
163		(ДМСО-d6) 2,28 (3H, с), 2,8-2,9 (4H, м), 7,05-7,25 (4H, м), 7,25-7,5 (4H, м), 12,04 (1H, шир. с), 14,47 (1H, шир. с)
164		(ДМСО-d6) 2,27 (3H, с), 2,8-2,95 (4H, м), 6,95-7,1 (3H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 12,03 (1H, шир. с), 14,47 (1H, шир. с)
165		(ДМСО-d6) 2,25 (3H, с), 2,8-2,95 (4H, м), 7,05-7,15 (4H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 12,03 (1H, шир. с), 14,35-14,6 (1H, шир.)
166		(ДМСО-d6) 1,23 (3H, с), 1,25 (3H, с), 2,85 (2H, с), 3,67 (3H, с), 6,7-6,8 (2H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 12,0 (1H, с), 14,55 (1H, с)

167		(ДМСО-d6) 2,65-2,75 (2H, м), 2,8-2,9 (2H, м), 3,75 (6H, с), 6,55-6,7 (2H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 12,0 (1H, с), 14,48 (1H, шир. с)
168		(ДМСО-d6) 2,8-2,95 (4H, м), 3,77 (3H, с), 6,9-7,1 (3H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 12,01 (1H, с), 14,46 (1H, шир. с)
169		(ДМСО-d6) 2,85-2,95 (4H, м), 3,75 (3H, с), 6,9-7,05 (1H, м), 7,05-7,2 (1H, м), 7,3-7,45 (4H, м), 12,01 (1H, с), 14,45 (1H, шир. с)
170		(ДМСО-d6) 2,75-2,85 (2H, м), 2,85-2,95 (2H, м), 3,77 (3H, с), 6,75-6,85 (1H, м), 7,15-7,35 (4H, м), 7,37 (1H, с), 11,99 (1H, с), 14,46 (1H, шир. с)
171		(ДМСО-d6) 2,75-2,9 (4H, м), 3,86 (3H, с), 7,08 (1H, д, J = 12,2 Гц), 7,15-7,35 (6H, м), 7,38 (1H, с), 11,97 (1H, с), 14,55 (1H, шир. с)
172		(ДМСО-d6) 4,28 (2H, с), 7,2-7,35 (3H, м), 7,35-7,5 (4H, м), 7,58 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,66 (1H, д, J = 2,2 Гц), 12,06 (1H, с), 14,41 (1H, с)

173		(DMCO-d6) 4,29 (2H, c), 7,2-7,45 (6H, м), 7,57 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,64 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,94 (1H, c), 13,03 (1H, c), 13,94 (1H, c)
174		(DMCO-d6) 1,69 (6H, c), 7,0-7,2 (4H, м), 7,25-7,4 (5H, м), 11,89 (1H, c), 14,86 (1H, c)
175		(DMCO-d6) 4,24 (2H, c), 7,2-7,5 (8H, м), 7,62 (1H, дд, J = 6,7 Гц, 2,2 Гц), 12,05 (1H, c), 14,41 (1H, c)
176		(DMCO-d6) 1,65 (6H, c), 7,0-7,1 (1H, м), 7,1-7,45 (8H, м), 11,88 (1H, c), 14,83 (1H, c)
177		(DMCO-d6) 2,8-2,9 (2H, м), 3,15-3,25 (2H, м), 7,15-7,55 (8H, м), 7,58 (1H, дд, J = 6,8 Гц, 2,3 Гц)
178		(DMCO-d6) 4,21 (2H, c), 7,0-7,15 (2H, м), 7,3-7,45 (3H, м), 7,5-7,65 (2H, м), 12,0 (1H, c), 14,37 (1H, c)
179		(DMCO-d6) 3,76 (3H, c), 4,15 (2H, c), 6,75-6,9 (2H, м), 7,25-7,35 (2H, м), 7,35-7,45 (1H, м), 7,45-7,6 (2H, м)

180		(ДМСО-d6) 4,27 (2H, c), 7,15-7,5 (10H, м), 11,93 (1H, c), 14,88 (1H, c)
181		(ДМСО-d6) 1,65-1,7 (6H, м), 3,86 (3H, c) 6,75-6,85 (1H, м), 7,0-7,15 (3H, м), 7,2-7,3 (2H, м), 7,37 (1H, c), 7,42 (1H, дд, J = 6,9 Гц, 2,2 Гц), 11,98 (1H, c), 14,38 (1H, c)
182		(ДМСО-d6) 3,79 (3H, c), 4,16 (2H, c), 6,8-6,9 (1H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,2-7,3 (2H, м), 7,3-7,5 (3H, м), 7,59 (1H, дд, J = 7,0 гц, 2,2 Гц), 12,02 (1H, c), 14,39 (1H, c)
183		(ДМСО-d6) 1,69 (6H, c), 7,0-7,35 (6H, м), 7,37 (1H, c), 7,46 (1H, дд, J = 6,7 Гц, 2,2 Гц), 11,98 (1H, c), 14,37 (1H, шир. c)
184		(ДМСО-d6) 4,24 (2H, c), 7,05-7,25 (2H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 7,63 (1H, дд, J = 6,8 Гц, 2,5 Гц), 12,03 (1H, c), 14,38 (1H, c)
185		(ДМСО-d6) 4,25 (2H, c), 7,0-7,1 (1H, м), 7,15-7,2 (2H, м), 7,25-7,5 (4H, м), 7,62 (1H, дд, J = 6,7 Гц, 2,3 Гц), 12,03 (1H, c), 14,37 (1H, c)
186		(ДМСО-d6) 4,4 (2H, c), 7,3-7,6 (6H, м), 7,65-7,75 (1H, м), 12,01 (1H, c), 14,37 (1H, c)

187		(ДМСО-d6) 1,75-1,8 (6H, м), 7,05-7,15 (1H, м), 7,15-7,3 (4H, м), 7,37 (1H, с), 7,4-7,5 (2H, м), 11,97 (1H, с), 14,37 (1H, с)
188		(ДМСО-d6) 1,65 (6H, с), 7,15-7,25 (1H, м), 7,25-7,45 (6H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 12,0 (1H, с), 14,38 (1H, с)
189		(ДМСО-d6) 1,64 (6H, с), 7,15-7,35 (5H, м), 7,37 (1H, с), 7,4-7,45 (2H, м), 7,52 (1H, дд, J = 7,3 Гц, 2,3 Гц), 11,99 (1H, с), 14,37 (1H, шир. с)
190		(ДМСО-d6) 1,75-1,85 (6H, м), 3,77 (3H, с), 6,6-6,7 (1H, м), 6,85 (1H, д, J = 8,1 Гц), 7,05-7,15 (1H, м), 7,2-7,35 (2H, м), 7,37 (1H, с), 7,4-7,45 (1H, м), 11,97 (1H, с), 14,4 (1H, шир. с)
191		(ДМСО-d6) 1,65-1,7 (6H, м), 3,85 (3H, с), 6,75-6,8 (1H, м), 7,0-7,1 (2H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,37 (1H, с), 7,4 (1H, дд, J = 7,3 Гц, 2,2 Гц), 11,98 (1H, с), 14,39 (1H, шир. с)
192		(ДМСО-d6) 1,81 (6H, с), 6,9-7,05 (2H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,25-7,4 (3H, м), 7,45-7,5 (1H, м), 11,97 (1H, с), 14,38 (1H, шир. с)
193		(ДМСО-d6) 1,8-1,85 (6H, м), 3,76 (3H, с), 6,75-6,85 (1H, м), 7,15-7,45 (5H, м), 11,98 (1H, с), 14,38 (1H, шир. с)

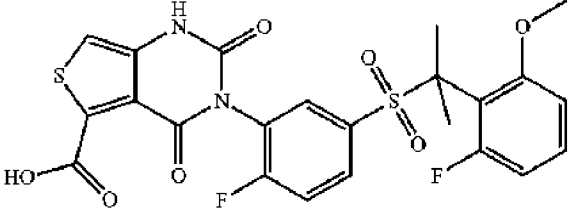
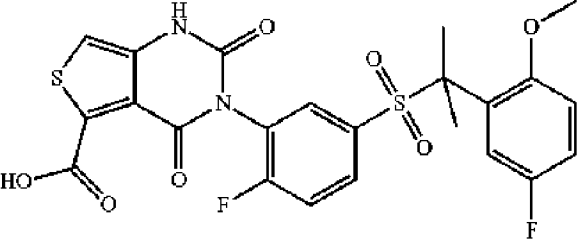
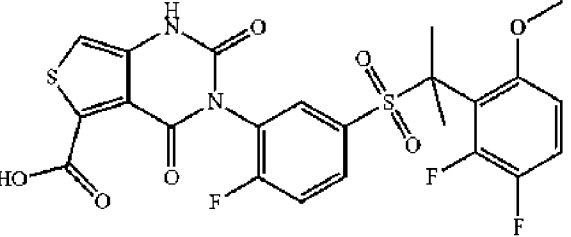
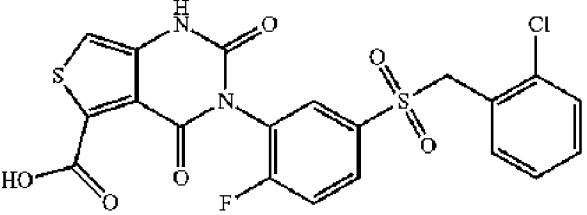
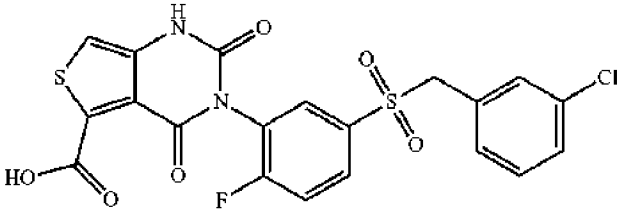
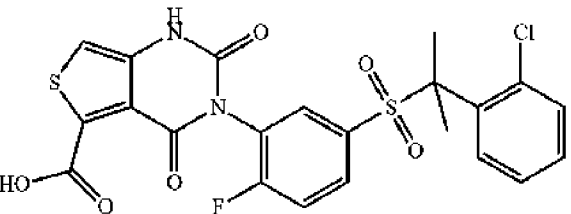
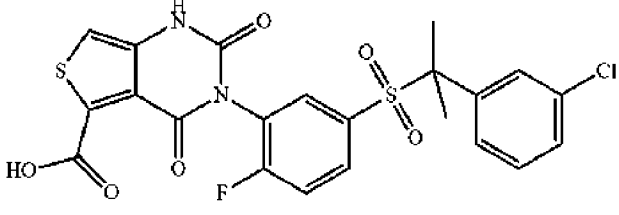
194		(ДМСО-d6) 4,29 (2H, c), 7,2-7,35 (2H, м), 7,35-7,55 (5H, м), 7,6-7,7 (1H, м), 12,02 (1H, c), 14,38 (1H, шир. c)
195		(ДМСО-d6) 4,24 (2H, c), 7,25-7,5 (7H, м), 7,6-7,65 (1H, м), 12,03 (1H, c), 14,38 (1H, шир. c)
196		(ДМСО-d6) 3,73 (3H, c), 4,16 (2H, c), 6,75-6,85 (1H, м), 7,1-7,6 (5H, м)
197		(ДМСО-d6) 3,77 (3H, c), 4,15 (2H, c), 6,95-7,15 (3H, м), 7,35-7,5 (3H, м), 7,6-7,65 (1H, м), 12,06 (1H, c), 14,41 (1H, c)
198		(ДМСО-d6) 1,6-1,7 (6H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,15-7,25 (3H, м), 7,3-7,4 (3H, м), 7,5-7,55 (1H, м), 12,01 (1H, c), 14,4 (1H, c)
199		(ДМСО-d6) 1,66 (3H, c), 1,67 (3H, c), 3,86 (3H, c), 7,0 (1H, д, J = 2,5 Гц), 7,06 (1H, д, J = 8,8 Гц), 7,1-7,2 (1H, м), 7,25-7,35 (2H, м), 7,38 (1H, c), 7,4-7,5 (1H, м), 12,01 (1H, c), 14,41 (1H, шир. c)

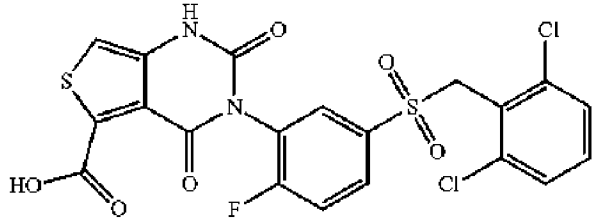
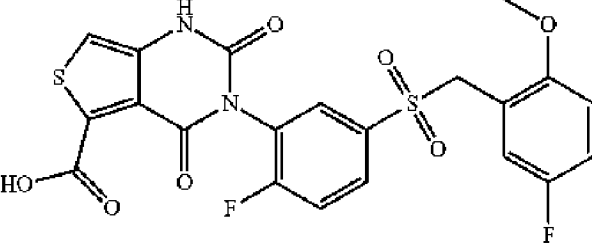
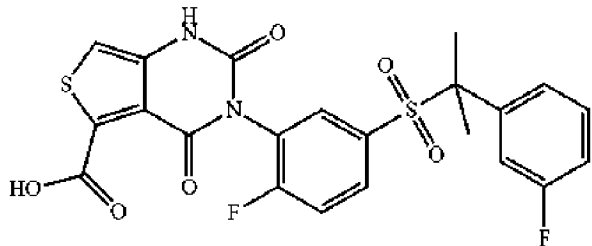
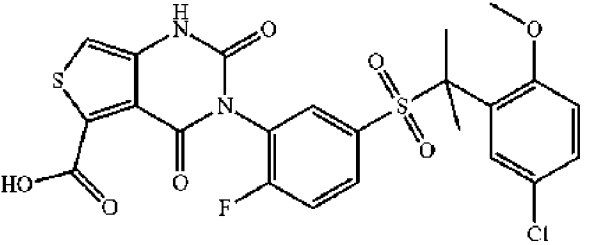
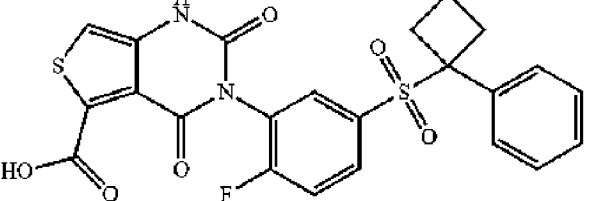
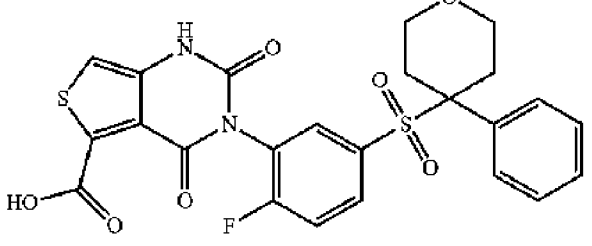


200		(ДМСО-d6) 1,75-1,9 (1H, м), 2,15-2,3 (1H, м), 2,4-2,65 (4H, м), 7,0-7,2 (4H, м), 7,2-7,35 (3H, м), 7,37 (1H, с), 7,45-7,5 (1H, м), 11,98 (1H, с), 14,41 (1H, шир. с)
201		(ДМСО-d6) 2,05-2,25 (4H, м), 3,5-3,65 (2H, м), 3,85-3,95 (2H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 7,15-7,4 (8H, м), 11,98 (1H, с), 14,38 (1H, шир. с)
202		(ДМСО-d6) 1,73 (6H, с), 7,3-7,4 (7H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 7,95 (1H, дд, J = 6,7 Гц, 2,2 Гц), 12,01 (1H, с), 14,25 (1H, с)
203		(ДМСО-d6) 1,7 (6H, с), 6,89 (1H, с), 7,2-7,4 (6H, м), 7,5-7,7 (3H, м)
204		(ДМСО-d6) 4,77 (2H, с), 7,15-7,25 (2H, м), 7,25-7,35 (3H, м), 7,39 (1H, с), 7,87 (1H, дд, J = 8,6 Гц, 2,2 Гц), 7,95 (1H, д, J = 8,6 Гц), 8,09 (1H, д, J = 2,2 Гц), 12,08 (1H, с), 14,26 (1H, с)
205		(ДМСО-d6) 4,77 (2H, с), 7,15-7,25 (2H, м), 7,25-7,35 (3H, м), 7,8-8,0 (3H, м), 8,08 (1H, д, J = 2,3 Гц), 13,78 (1H, с)

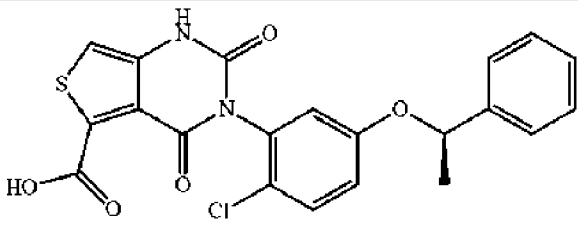
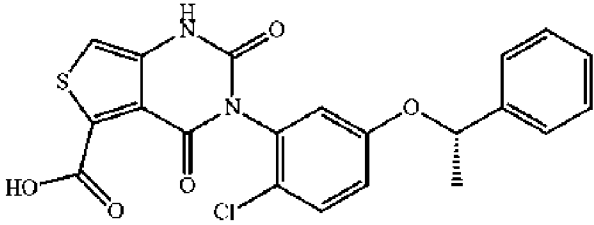
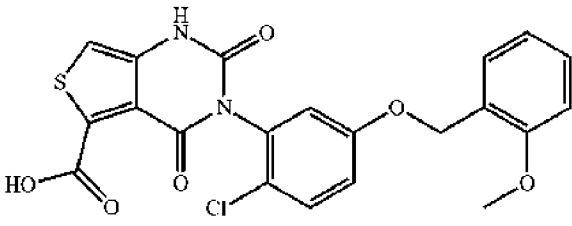
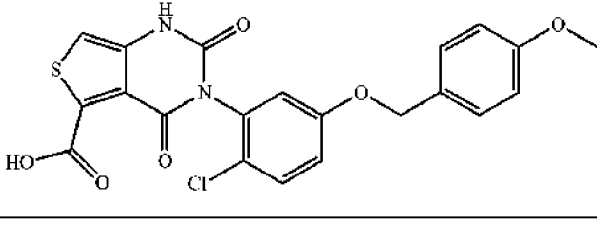
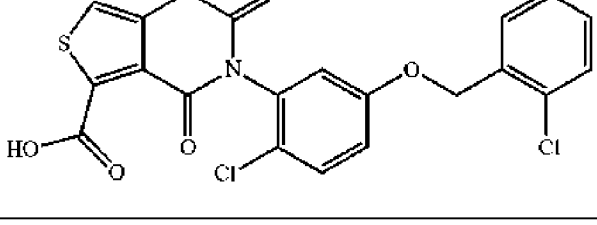
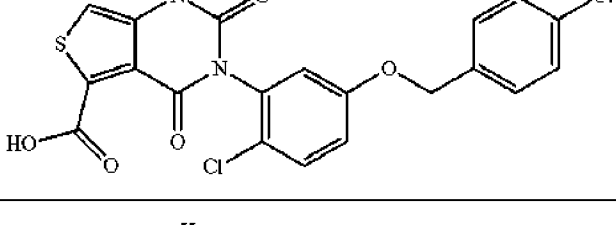
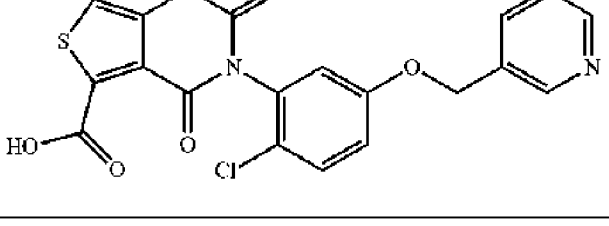
206		(DMCO-d6) 4,76 (2H, c), 7,05-7,15 (2H, м), 7,36 (1H, c), 7,4-7,55 (1H, м), 7,7-7,8 (1H, м), 7,95-8,1 (2H, м), 12,02 (1H, c), 14,26 (1H, c)
207		(DMCO-d6) 1,89 (6H, c), 7,0-7,1 (2H, м), 7,36 (1H, c), 7,4-7,5 (1H, м), 7,6-7,7 (2H, м), 8,0-8,1 (1H, м), 12,0 (1H, c), 14,28 (1H, c)
208		(DMCO-d6) 4,72 (2H, c), 7,15-7,25 (2H, м), 7,25-7,35 (3H, м), 7,39 (1H, c), 7,7-7,95 (4H, м), 11,97 (1H, c), 14,72 (1H, c)
209		(DMCO-d6) 1,86 (6H, c), 3,35 (3H, c), 6,83 (1H, д, J = 8,6 Гц), 6,9-7,0 (1H, м), 7,25-7,35 (2H, м), 7,37 (1H, c), 7,4-7,45 (1H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 7,85-7,95 (1H, м), 12,0 (1H, c), 14,29 (1H, c)
210		(DMCO-d6) 3,46 (3H, c), 4,63 (2H, c), 6,85-6,95 (2H, м), 7,2-7,35 (2H, м), 7,37 (1H, c), 7,6-7,75 (2H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 12,02 (1H, c), 14,26 (1H, c)
211		(DMCO-d6) 1,81 (6H, c), 7,05-7,2 (2H, м), 7,3-7,45 (3H, м), 7,5-7,65 (2H, м), 7,98 (1H, дд, J = 6,7 Гц, 2,3 Гц), 12,01 (1H, c), 14,27 (1H, c)
212		(DMCO-d6) 4,81 (2H, c), 6,95-7,05 (2H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,7-7,75 (1H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 8,04 (1H, дд, J = 6,8 Гц, 2,6 Гц), 12,05 (1H, c), 14,24 (1H, c)

213		(ДМСО-d6) 4,7-4,8 (2H, м), 7,1-7,3 (3H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,65-7,75 (1H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 8,05 (1H, дд, J = 6,8 Гц, 2,5 Гц), 12,03 (1H, с), 14,25 (1H, с)
214		(ДМСО-d6) 1,75-1,85 (6H, м), 7,05-7,2 (2H, м), 7,3-7,5 (4H, м), 7,6-7,8 (3H, м), 11,91 (1H, с), 14,72 (1H, с)
215		(ДМСО-d6) 4,74 (2H, с), 7,15-7,2 (2H, м), 7,25-7,35 (3H, м), 7,37 (1H, с), 7,65-7,75 (1H, м), 7,85-7,95 (1H, м), 8,07 (1H, дд, J = 6,6 Гц, 2,5 Гц), 12,04 (1H, с), 14,24 (1H, с)
216		(ДМСО-d6) 1,72 (6H, с), 7,1-7,25 (3H, м), 7,3-7,45 (3H, м), 7,6-7,7 (1H, м), 7,7-7,8 (2H, м), 11,92 (1H, с), 14,7 (1H, с)
217		(ДМСО-d6) 2,85-2,95 (2H, м), 3,65-3,75 (2H, м), 7,15-7,3 (5H, м), 7,37 (1H, с), 7,7-7,8 (1H, м), 8,1-8,15 (1H, м), 8,27 (1H, дд, J = 6,6 Гц, 2,6 Гц), 12,05 (1H, с), 14,23 (1H, шир. с)
218		(ДМСО-d6) 3,47 (3H, с), 4,62 (2H, с), 6,75 (1H, д, J = 8,4 Гц), 6,8-6,9 (1H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,65-7,75 (1H, м), 7,8-7,9 (1H, м), 7,95-8,05 (1H, м), 12,0 (1H, с), 14,27 (1H, шир. с)
219		(ДМСО-d6) 3,45 (3H, с), 4,68 (2H, с), 6,7-6,75 (1H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,65-7,75 (1H, м), 7,85-8,0 (2H, м), 12,01 (1H, с), 14,25 (1H, шир. с)

220		(ДМСО-d6) 1,9-2,0 (6H, м), 3,38 (3H, с), 6,65-6,8 (2H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,4-7,5 (1H, м), 7,55-7,6 (1H, м), 7,95-8,0 (1H, м), 12,0 (1H, с), 14,28 (1H, шир. с)
221		(ДМСО-d6) 1,85 (6H, с), 3,34 (3H, с), 6,84 (1H, дд, J = 9,1 Гц, 5,2 Гц), 7,1-7,25 (2H, м), 7,37 (1H, с), 7,4-7,45 (1H, м), 7,55-7,65 (1H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 12,0 (1H, с), 14,29 (1H, шир. с)
222		(ДМСО-d6) 1,9-2,0 (6H, м), 3,36 (3H, с), 6,65-6,7 (1H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,5-7,65 (2H, м), 7,95-8,0 (1H, м), 12,0 (1H, с), 14,28 (1H, шир. с)
223		(ДМСО-d6) 4,85 (2H, с), 7,3-7,45 (5H, м), 7,65-7,75 (1H, м), 7,8-7,9 (1H, м), 8,05-8,1 (1H, м), 12,03 (1H, с), 14,25 (1H, шир. с)
224		(ДМСО-d6) 4,81 (2H, с), 7,05-7,15 (1H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 7,7-7,8 (1H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 8,05-8,1 (1H, м), 12,05 (1H, с), 14,24 (1H, шир. с)
225		(ДМСО-d6) 1,95 (6H, с), 7,25-7,45 (5H, м), 7,5-7,65 (2H, м), 8,03 (1H, дд, J = 6,8 Гц, 2,4 Гц), 12,0 (1H, с), 14,28 (1H, с)
226		(ДМСО-d6) 1,72 (6H, с), 7,3-7,5 (6H, м), 7,55-7,65 (1H, м), 8,01 (1H, дд, J = 6,7 Гц, 2,3 Гц), 12,02 (1H, с), 14,25 (1H, с)

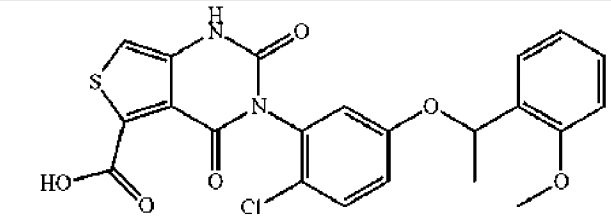
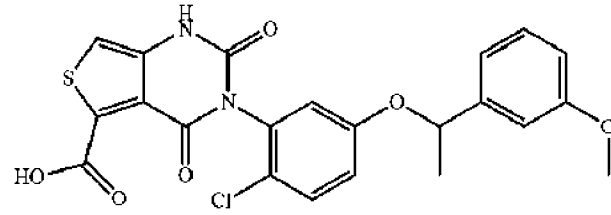
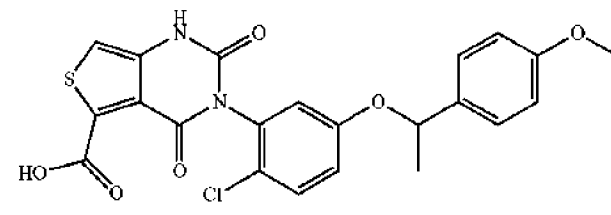
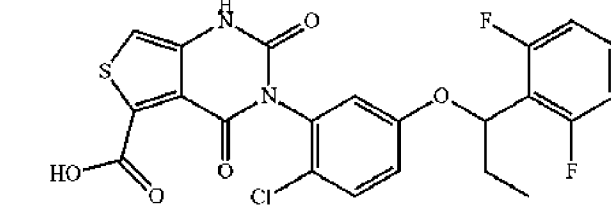
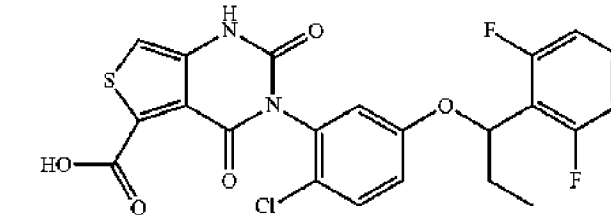
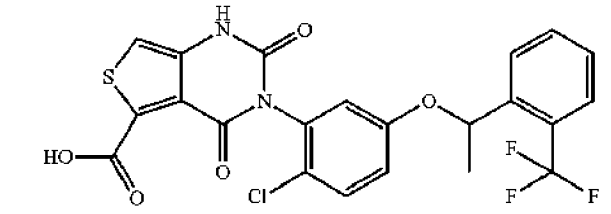
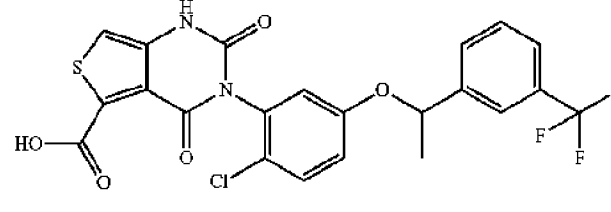
227		(DMCO-d6) 4,96 (2H, c), 7,35-7,45 (2H, м), 7,45-7,55 (2H, м), 7,65-7,75 (1H, м), 7,85-7,95 (1H, м), 8,15-8,2 (1H, м), 12,05 (1H, c), 14,28 (1H, c)
228		(DMCO-d6) 3,43 (3H, c), 4,6-4,7 (2H, м), 6,85-6,9 (1H, м), 7,1-7,2 (2H, м), 7,37 (1H, c), 7,65-7,7 (1H, м), 7,75-7,85 (1H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 12,04 (1H, c), 14,29 (1H, c)
229		(DMCO-d6) 1,72 (3H, c), 1,73 (3H, c), 7,15-7,25 (3H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 7,6 (1H, т, J = 9,1 Гц), 7,9-8,0 (1H, м), 12,04 (1H, c), 14,28 (1H, шир. c)
230		(DMCO-d6) 1,86 (6H, c), 6,87 (1H, д, J = 8,8 Гц), 7,35-7,45 (4H, м), 7,55-7,65 (1H, м), 7,95-8,0 (1H, м), 12,03 (1H, c), 14,3 (1H, шир. c)
231		(DMCO-d6) 1,8-1,95 (1H, м), 2,0-2,15 (1H, м), 2,55-2,7 (2H, м), 3,0-3,15 (2H, м), 6,95-7,05 (2H, м), 7,2-7,35 (4H, м), 7,37 (1H, c), 7,45-7,55 (1H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 12,0 (1H, c), 14,28 (1H, шир. c)
232		(DMCO-d6) 2,2-2,35 (2H, м), 3,05-3,2 (2H, м), 3,8-3,9 (2H, м), 7,2-7,4 (7H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 7,8-7,9 (1H, м), 12,02 (1H, c), 14,25 (1H, шир. c)

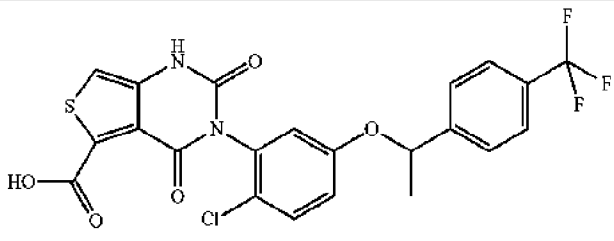
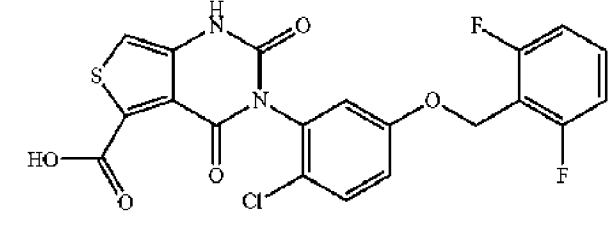
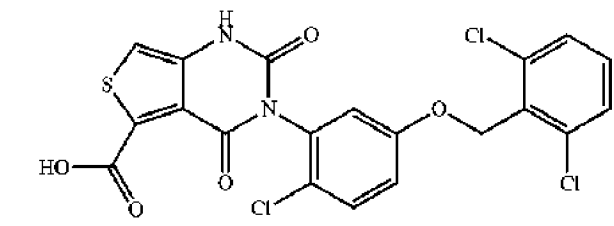
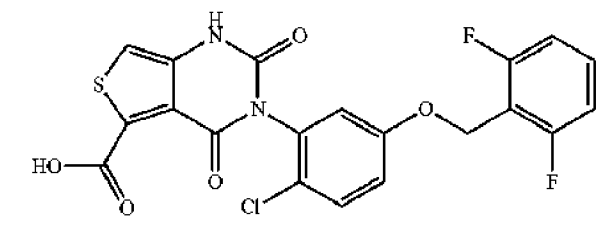
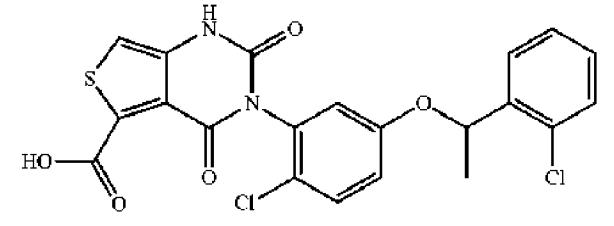
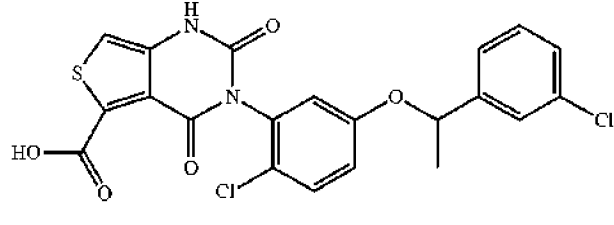
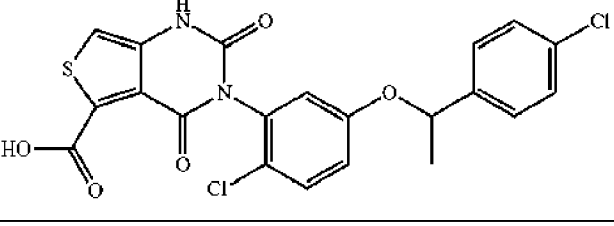
233		(ДМСО-d6) 3,75-3,85 (6H, м), 4,96 (2H, с), 6,85-6,95 (1H, м), 7,13 (1H, д, J = 11,3 Гц), 7,26 (1H, д, J = 7,2 Гц), 7,39 (1H, с), 7,4-7,55 (1H, м), 12,0 (1H, с), 14,53 (1H, с)
234		(ДМСО-d6) 1,7-2,1 (4H, м), 2,65-2,9 (2H, м), 5,45-5,5 (1H, м), 7,1-7,45 (7H, м), 7,57 (1H, д, J = 9,0 Гц), 12,0-12,1 (1H, м), 14,45 (1H, с)
235		(ДМСО-d6) 5,14 (2H, с), 7,15-7,5 (6H, м), 7,55-7,65 (2H, м), 12,05 (1H, с), 14,43 (1H, с)
236		(ДМСО-d6) 5,14 (2H, с), 7,15-7,25 (2H, м), 7,25-7,5 (5H, м), 7,58 (1H, д, J = 9,1 Гц), 12,05 (1H, с), 14,43 (1H, с)
237		(ДМСО-d6) 5,09 (2H, с), 7,15-7,3 (3H, м), 7,32 (1H, д, J = 2,9 Гц), 7,41 (1H, с), 7,5-7,6 (3H, м), 12,04 (1H, с), 14,44 (1H, с)
238		(ДМСО-d6) 5,13 (2H, с), 7,19 (1H, дд, J = 9,0 Гц, 3,0 Гц), 7,3-7,5 (5H, м), 7,5-7,6 (2H, м), 12,05 (1H, с), 14,44 (1H, с)
239		(ДМСО-d6) 3,76 (3H, с), 5,08 (2H, с), 6,85-6,95 (1H, м), 7,0-7,05 (2H, м), 7,18 (1H, дд, J = 9,1 Гц, 3,1 Гц), 7,25-7,35 (2H, м), 7,41 (1H, с), 7,57 (1H, д, J = 9,1 Гц), 12,04 (1H, с), 14,44 (1H, с)

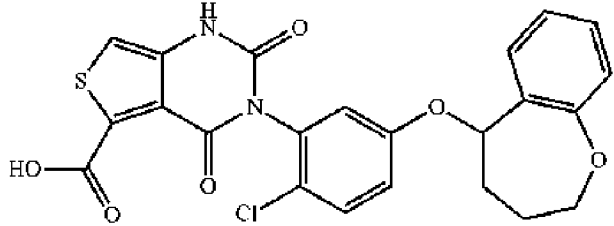
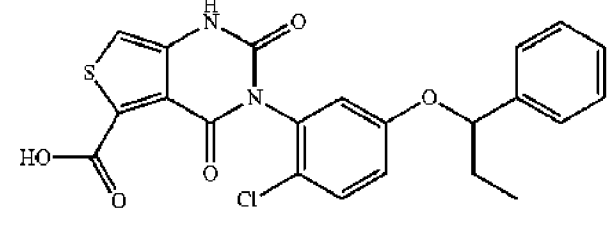
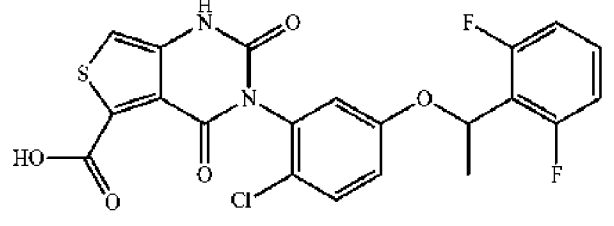
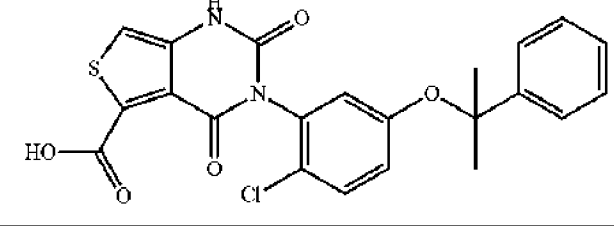
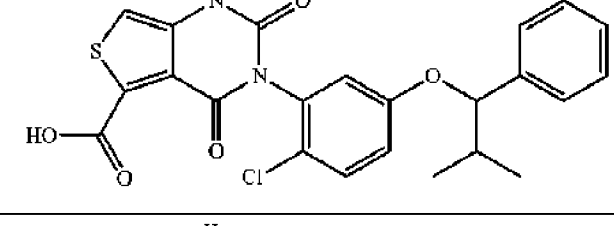
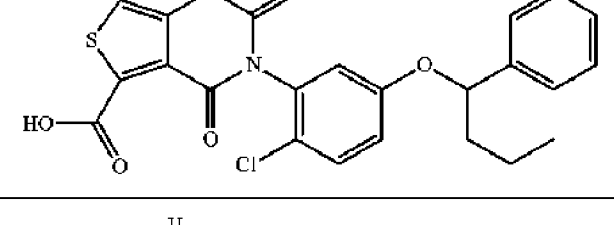
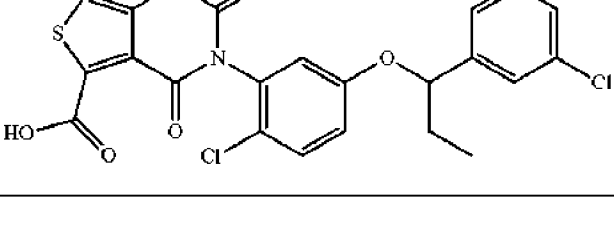
240		(ДМСО-d6) 1,5-1,6 (3H, м), 5,45-5,55 (1H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,23 (1H, дд, J = 6,1 Гц, 2,9 Гц), 7,25-7,5 (7H, м), 11,95-12,1 (1H, м), 14,42 (1H, с)
241		(ДМСО-d6) 1,5-1,6 (3H, м), 5,45-5,55 (1H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,23 (1H, дд, J = 6,1 Гц, 2,9 Гц), 7,25-7,5 (7H, м), 11,95-12,1 (1H, м), 14,42 (1H, с)
242		(ДМСО-d6) 3,82 (3H, с), 5,04 (2H, с), 6,95-7,0 (1H, м), 7,06 (1H, д, J = 7,9 Гц), 7,17 (1H, дд, J = 9,1 Гц, 2,9 Гц), 7,3-7,45 (4H, м), 7,56 (1H, д, J = 9,1 Гц), 12,04 (1H, с), 14,46 (1H, с)
243		(ДМСО-d6) 3,76 (3H, с), 5,02 (2H, с), 6,9-7,0 (2H, м), 7,15-7,2 (1H, м), 7,3 (1H, д, J = 3,3 Гц), 7,35-7,45 (3H, м), 7,56 (1H, д, J = 9,0 Гц), 12,04 (1H, с), 14,46 (1H, с)
244		(ДМСО-d6) 5,18 (2H, с), 7,02 (1H, с), 7,16 (1H, дд, J = 9,0 Гц, 2,7 Гц), 7,25-7,4 (2H, м), 7,5-7,6 (2H, м), 7,8-7,9 (1H, м), 8,58 (1H, д, J = 4,5 Гц), 11,0-12,5 (1H, шир.)
245		(ДМСО-d6) 5,11 (2H, с), 7,15-7,2 (1H, м), 7,32 (1H, д, J = 2,9 Гц), 7,41 (1H, с), 7,45-7,55 (4H, м), 7,57 (1H, д, J = 8,6 Гц), 12,06 (1H, с), 14,43 (1H, с)
246		(ДМСО-d6) 5,16 (2H, с), 7,1-7,25 (2H, м), 7,31 (1H, д, J = 2,9 Гц), 7,4-7,5 (1H, м), 7,56 (1H, д, J = 9,0 Гц), 7,85-7,95 (1H, м), 8,5-8,6 (1H, м), 8,69 (1H, с), 11,0-13,0 (1H, шир.)

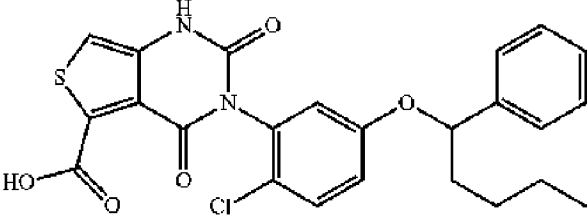
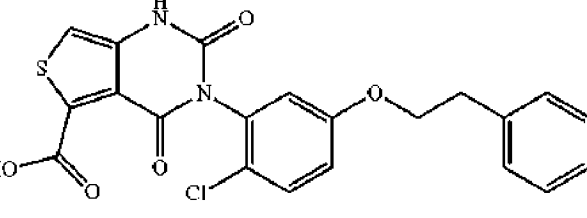
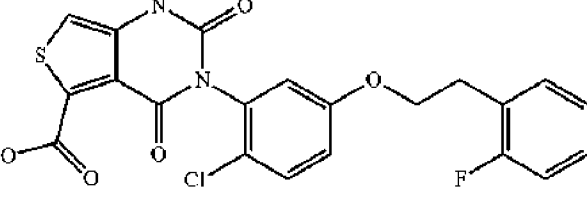
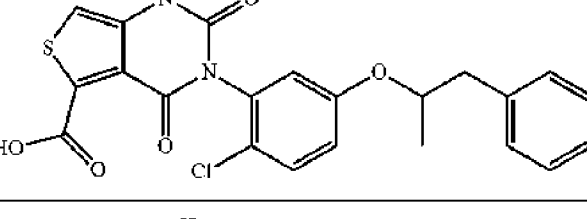
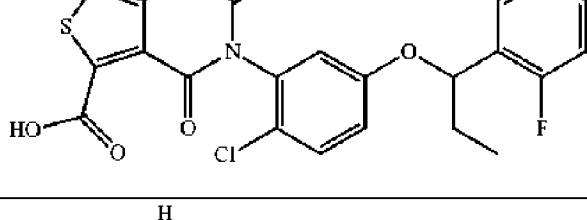
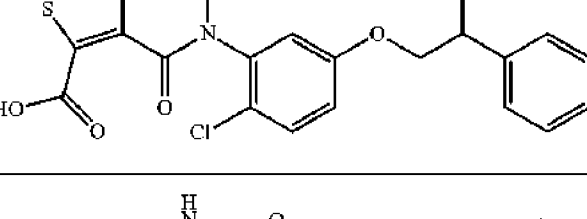
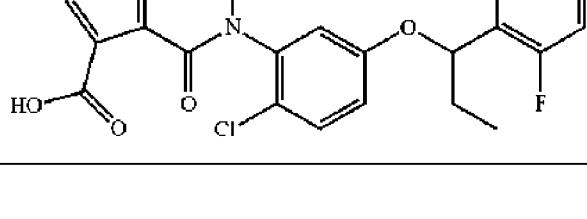
247		(ДМСО-d6) 2,1-2,25 (2H, м), 4,1-4,2 (1H, м), 4,25-4,35 (1H, м), 5,45-5,55 (1H, м), 6,8-6,95 (2H, м), 7,2-7,35 (3H, м), 7,35- 7,45 (2H, м), 7,59 (1H, д, J = 8,7 Гц), 12,0- 12,05 (1H, м), 14,42 (1H, с)
248		(ДМСО-d6) 5,2 (2H, с), 7,1-7,2 (2H, м), 7,3 (1H, д, J = 2,9 Гц), 7,4-7,5 (2H, м), 7,56 (1H, д, J = 8,8 Гц), 8,55-8,65 (2H, м), 11,0-13,0 (1H, шир.)
249		(ДМСО-d6) 1,6 (3H, д, J = 6,3 Гц), 5,65-5,75 (1H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,15-7,3 (3H, м), 7,3-7,45 (2H, м), 7,45-7,55 (2H, м), 11,95- 12,1 (1H, м), 14,42 (1H, с)
250		(ДМСО-d6) 1,5-1,6 (3H, м), 5,5-5,6 (1H, м), 7,0-7,15 (2H, м), 7,2-7,3 (3H, м), 7,35- 7,55 (3H, м), 11,95-12,0 (1H, м), 14,41 (1H, с)
251		(ДМСО-d6) 1,5-1,6 (3H, м), 5,45-5,6 (1H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,15-7,25 (3H, м), 7,4 (1H, д, J = 4,1 Гц), 7,45-7,55 (3H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,42 (1H, с)
252		(ДМСО-d6) 1,35-1,5 (1H, м), 1,65-2,05 (5H, м), 2,8-3,0 (2H, м), 5,45-5,6 (1H, м), 7,05-7,2 (4H, м), 7,25-7,35 (2H, м), 7,39 (1H, д, J = 3,8 Гц), 7,52 (1H, д, J = 8,8 Гц), 12,02 (1H, с), 14,43 (1H, с)
253		(ДМСО-d6) 1,73 (3H, д, J = 6,6 Гц), 6,07 (1H, κ, J = 6,6 Гц), 6,89 (1H, дд, J = 9,0 Гц, 3,0 Гц), 7,15-7,2 (1H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,45-7,55 (3H, м), 12,0 (1H, с), 14,4 (1H, с)

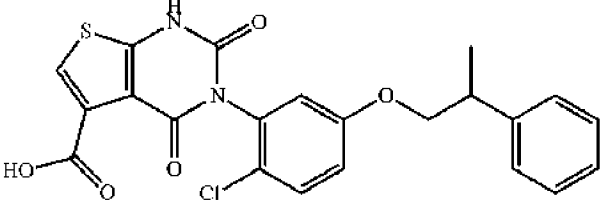
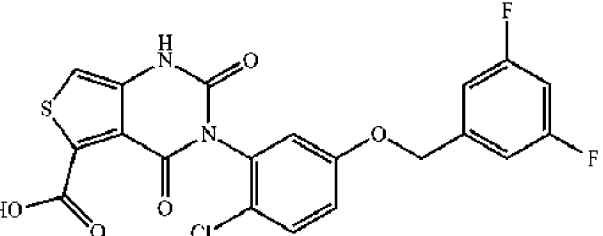
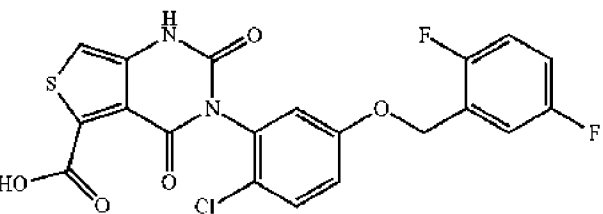
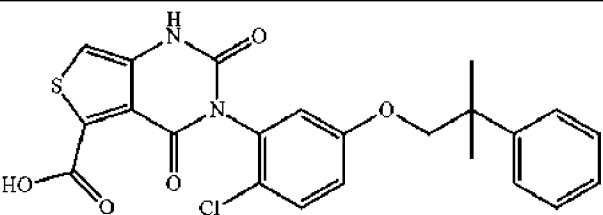
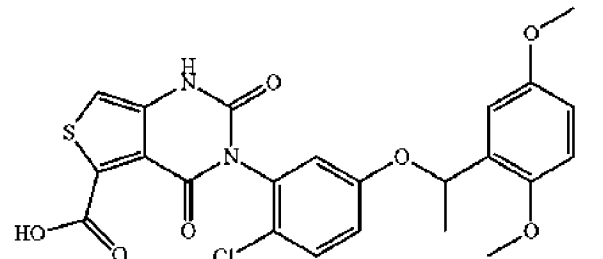
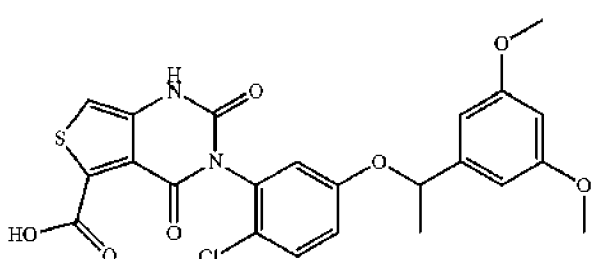
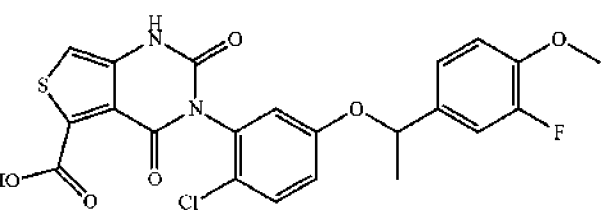


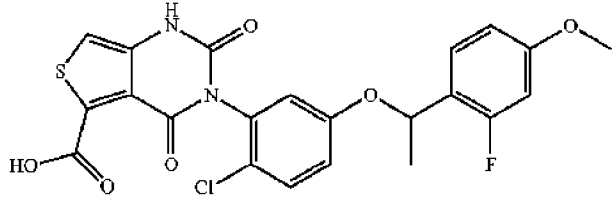
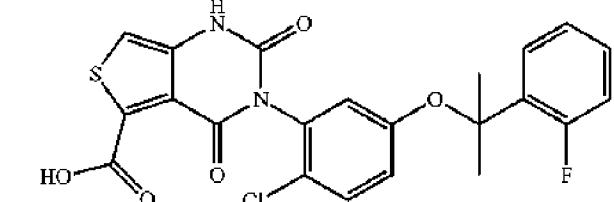
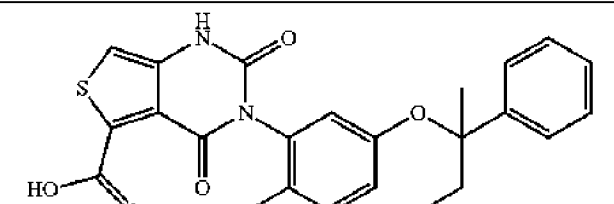
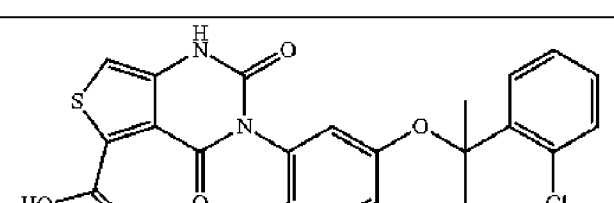
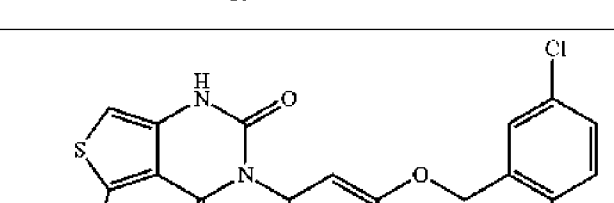
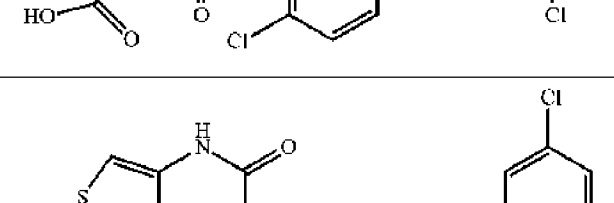
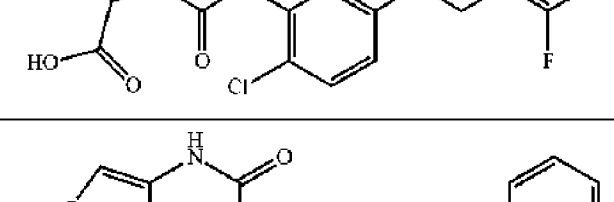
254		(DMCO-d6) 1,53 (3H, д, J = 6,2 Гц), 5,68 (1H, к, J = 6,2 Гц), 6,85-7,0 (2H, м), 7,05 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,2 (1H, т, J = 3,2 Гц), 7,25-7,4 (3H, м), 7,47 (1H, д, J = 9,3 Гц), 12,01 (1H, с), 14,45 (1H, с)
255		(DMCO-d6) 1,5-1,6 (3H, м), 3,7-3,75 (3H, м), 5,4-5,5 (1H, м), 6,8-6,9 (1H, м), 6,95-7,1 (3H, м), 7,2-7,3 (2H, м), 7,4 (1H, д, J = 3,4 Гц), 7,47 (1H, дд, J = 9,0 Гц, 1,6 Гц), 11,95-12,05 (1H, м), 14,43 (1H, с)
256		(DMCO-d6) 1,5-1,6 (3H, м), 3,73 (3H, с), 5,4-5,5 (1H, м), 6,85-6,95 (2H, м), 7,0-7,05 (1H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,3-7,5 (4H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,44 (1H, с)
257		(DMCO-d6) 0,93 (3H, т, J = 7,5 Гц), 1,9-2,05 (1H, м), 2,1-2,25 (1H, м), 5,55 (1H, т, J = 7,3 Гц), 6,95-7,25 (4H, м), 7,35-7,5 (2H, м), 7,52 (1H, д, J = 8,7 Гц), 11,95-12,05 (1H, м), 14,4 (1H, с)
258		(DMCO-d6) 0,93 (3H, т, J = 7,4 Гц), 1,9-2,05 (1H, м), 2,1-2,25 (1H, м), 5,5-5,6 (1H, м), 6,95-7,25 (4H, м), 7,35-7,5 (1H, м), 7,52 (1H, д, J = 9,2 Гц), 7,95 (1H, д, J = 6,7 Гц), 12,99 (1H, с), 13,8-14,0 (1H, м)
259		(DMCO-d6) 1,55-1,65 (3H, м), 5,65-5,8 (1H, м), 6,9-7,0 (1H, м), 7,2-7,3 (1H, м), 7,35-7,45 (1H, м), 7,45-7,6 (2H, м), 7,7-7,85 (3H, м), 12,03 (1H, с), 14,41 (1H, с)
260		(DMCO-d6) 1,55-1,65 (3H, м), 5,6-5,7 (1H, м), 7,05-7,15 (1H, м), 7,25-7,3 (1H, м), 7,4 (1H, д, J = 5,6 Гц), 7,45-7,55 (1H, м), 7,55-7,85 (4H, м), 11,95-12,1 (1H, м), 14,4 (1H, с)

261		(ДМСО-d6) 1,55-1,65 (3H, м), 5,6-5,7 (1H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,25 (1H, дд, J = 6,6 Гц, 3,0 Гц), 7,4 (1H, д, J = 5,3 Гц), 7,45-7,55 (1H, м), 7,6-7,7 (2H, м), 7,7-7,8 (2H, м), 11,95-12,1 (1H, м), 14,4 (1H, с)
262		(ДМСО-d6) 5,13 (2H, с), 7,15-7,3 (3H, м), 7,34 (1H, д, J = 2,9 Гц), 7,4 (1H, с), 7,5-7,65 (2H, м), 12,03 (1H, с), 14,4 (1H, с)
263		(ДМСО-d6) 5,24 (2H, с), 7,2-7,65 (7H, м), 12,02 (1H, с), 14,39 (1H, с)
264		(ДМСО-d6) 5,12 (2H, с), 7,15-7,25 (3H, м), 7,32 (1H, д, J = 3,1 Гц), 7,5-7,65 (2H, м), 7,94 (1H, с), 12,8-13,2 (1H, шир.), 13,93 (1H, с)
265		(ДМСО-d6) 1,59 (3H, д, J = 6,3 Гц), 5,71 (1H, к, J = 6,3 Гц), 6,85-6,95 (1H, м), 7,2-7,25 (1H, м), 7,3-7,45 (3H, м), 7,45-7,55 (3H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,39 (1H, с)
266		(ДМСО-d6) 1,56 (3H, д, J = 6,2 Гц), 5,45-5,6 (1H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,2-7,55 (7H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,39 (1H, с)
267		(ДМСО-d6) 1,5-1,6 (3H, м), 5,45-5,6 (1H, м), 7,0-7,05 (1H, м), 7,22 (1H, дд, J = 8,9 Гц, 3,0 Гц), 7,35-7,5 (6H, м), 11,9-12,05 (1H, м), 14,39 (1H, с)

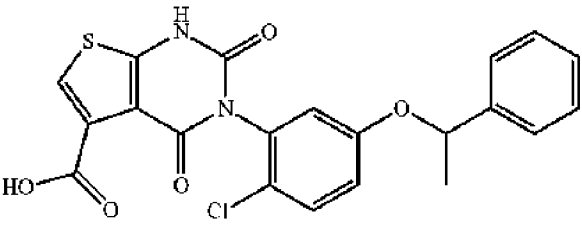
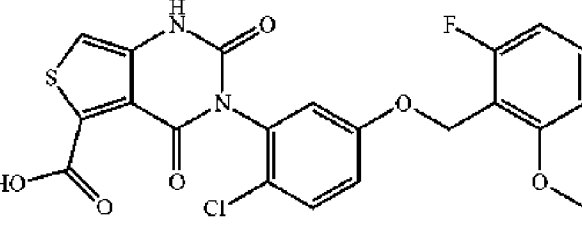
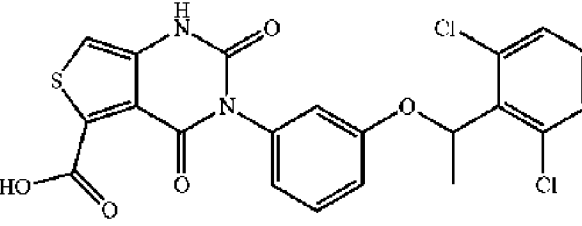
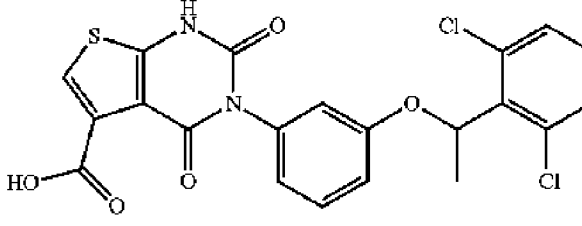
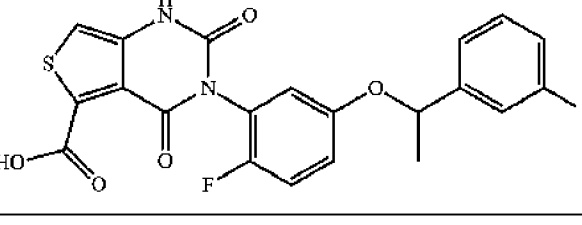
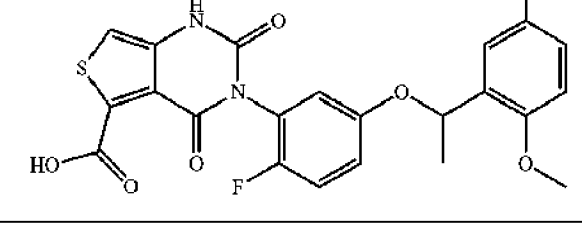
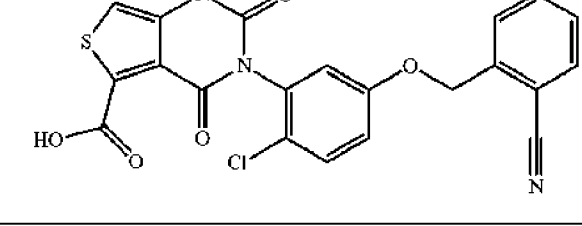
268		(ДМСО-d6) 1,9-2,15 (4H, м), 3,75-3,85 (1H, м), 4,1-4,25 (1H, м), 5,45-5,55 (1H, м), 6,95-7,45 (7H, м), 7,53 (1H, д, J = 8,9 Гц), 11,95-12,05 (1H, м), 14,42 (1H, с)
269		(ДМСО-d6) 0,91 (3H, т, J = 7,5 Гц), 1,75-2,0 (2H, м), 5,2-5,3 (1H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,15-7,5 (8H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,39 (1H, с)
270		(ДМСО-d6) 1,71 (3H, д, J = 6,5 Гц), 5,81 (1H, к, J = 6,5 Гц), 7,0-7,15 (3H, м), 7,2-7,25 (1H, м), 7,35-7,5 (2H, м), 7,53 (1H, д, J = 9,2 Гц), 11,95-12,05 (1H, м), 14,41 (1H, с)
271		(ДМСО-d6) 1,65-1,75 (6H, м), 6,64 (1H, дд, J = 8,7 Гц, 2,8 Гц), 7,07 (1H, д, J = 2,8 Гц), 7,25-7,5 (7H, м), 11,97 (1H, с), 14,42 (1H, с)
272		(ДМСО-d6) 0,82 (3H, д, J = 6,4 Гц), 0,95-1,05 (3H, м), 2,05-2,15 (1H, м), 5,0-5,1 (1H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,15-7,5 (8H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,4 (1H, с)
273		(ДМСО-d6) 0,91 (3H, т, J = 7,4 Гц), 1,25-1,5 (2H, м), 1,7-1,8 (1H, м), 1,85-2,0 (1H, м), 5,3-5,35 (1H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,15-7,5 (8H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,41 (1H, шир. с)
274		(ДМСО-d6) 0,91 (3H, т, J = 7,4 Гц), 1,75-2,0 (2H, м), 5,25-5,35 (1H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,2-7,25 (1H, м), 7,3-7,55 (6H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,4 (1H, с)

275		(DMCO-d6) 0,85 (3H, т, J = 7,1 Гц), 1,2-1,45 (4H, м), 1,7-1,85 (1H, м), 1,9-2,0 (1H, м), 5,25-5,35 (1H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,15-7,5 (8H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,41 (1H, с)
276		(DMCO-d6) 3,05 (2H, т, J = 7,0 Гц), 4,19 (2H, т, J = 7,0 Гц), 7,05-7,15 (1H, м), 7,2-7,35 (6H, м), 7,4 (1H, с), 7,54 (1H, д, J = 9,2 Гц), 12,03 (1H, с), 14,45 (1H, с)
277		(DMCO-d6) 3,09 (2H, т, J = 6,8 Гц), 4,19 (2H, т, J = 6,8 Гц), 7,05-7,35 (5H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,54 (1H, д, J = 8,9 Гц), 12,03 (1H, с), 14,45 (1H, с)
278		(DMCO-d6) 1,22 (3H, д, J = 6,0 Гц), 2,8-2,9 (1H, м), 2,95-3,05 (1H, м), 4,6-4,75 (1H, м), 7,09 (1H, дд, J = 9,0 Гц, 3,0 Гц), 7,15-7,35 (6H, м), 7,35-7,45 (1H, м), 7,52 (1H, д, J = 9,2 Гц), 12,02 (1H, с), 14,46 (1H, с)
279		(DMCO-d6) 0,93 (3H, т, J = 7,5 Гц), 1,8-2,05 (2H, м), 5,47 (1H, т, J = 6,1 Гц), 6,95-7,05 (1H, м), 7,15-7,25 (3H, м), 7,3-7,55 (4H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,35-14,45 (1H, м)
280		(DMCO-d6) 1,32 (3H, д, J = 6,9 Гц), 3,15-3,3 (1H, м), 4,0-4,15 (2H, м), 7,09 (1H, дд, J = 8,9 Гц, 3,1 Гц), 7,15-7,45 (7H, м), 7,52 (1H, д, J = 8,9 Гц), 12,02 (1H, с), 14,45 (1H, с)
281		(DMCO-d6) 0,93 (3H, т, J = 7,5 Гц), 1,8-2,05 (2H, м), 5,48 (1H, т, J = 6,5 Гц), 6,95-7,05 (1H, м), 7,15-7,25 (3H, м), 7,3-7,4 (1H, м), 7,4-7,55 (2H, м), 7,94 (1H, д, J = 3,4 Гц), 12,98 (1H, с), 13,93 (1H, с)

282		(ДМСО-d6) 1,32 (3H, д, J = 6,9 Гц), 3,15-3,3 (1H, м), 4,0-4,15 (2H, м), 7,05-7,1 (1H, м), 7,15-7,4 (6H, м), 7,52 (1H, д, J = 9,0 Гц), 7,95 (1H, с), 13,0 (1H, с), 13,98 (1H, с)
283		(ДМСО-d6) 5,15 (2H, с), 7,15-7,3 (4H, м), 7,35 (1H, д, J = 2,8 Гц), 7,46 (1H, с), 7,59 (1H, д, J = 8,8 Гц), 12,19 (1H, с)
284		(ДМСО-d6) 5,14 (2H, с), 7,2-7,5 (6H, м), 7,6 (1H, д, J = 8,7 Гц), 12,11 (1H, с), 14,44 (1H, с)
285		(ДМСО-d6) 1,4 (6H, с), 4,01 (2H, с), 7,05-7,15 (1H, м), 7,15-7,25 (2H, м), 7,3-7,35 (2H, м), 7,39 (1H, с), 7,4-7,5 (2H, м), 7,52 (1H, д, J = 9,2 Гц), 12,0 (1H, с), 14,44 (1H, с)
286		(ДМСО-d6) 1,52 (3H, д, J = 6,3 Гц), 3,67 (3H, с), 3,75-3,85 (3H, м), 5,65 (1H, к, J = 6,3 Гц), 6,8-7,0 (4H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,39 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,48 (1H, д, J = 8,9 Гц), 11,99 (1H, с), 14,42 (1H, с)
287		(ДМСО-d6) 1,55 (3H, д, J = 6,3 Гц), 3,31 (3H, с), 3,7-3,75 (3H, м), 5,35-5,45 (1H, м), 6,35-6,45 (1H, м), 6,5-6,6 (2H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,2-7,3 (1H, м), 7,39 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,45-7,5 (1H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,41 (1H, с)
288		(ДМСО-d6) 1,5-1,6 (3H, м), 3,81 (3H, с), 5,4-5,5 (1H, м), 7,0-7,3 (5H, м), 7,4 (1H, д, J = 3,9 Гц), 7,48 (1H, дд, J = 8,9 Гц, 1,6 Гц), 11,95-12,05 (1H, м), 14,41 (1H, с)

289		(ДМСО-d6) 1,58 (3H, д, J = 6,4 Гц), 3,75 (3H, с), 5,55-5,7 (1H, м), 6,75-6,9 (2H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,15-7,55 (4H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,42 (1H, с)
290		(ДМСО-d6) 1,75 (6H, с), 6,78 (1H, дд, J = 9,0 Гц, 3,0 Гц), 7,0-7,55 (7H, м), 11,91 (1H, шир. с), 14,0-14,8 (1H, шир.)
291		(ДМСО-d6) 0,8 (3H, т, J = 7,3 Гц), 1,65-1,7 (3H, м), 1,85-2,05 (2H, м), 6,55-6,65 (1H, м), 7,08 (1H, дд, J = 6,6 Гц, 3,0 Гц), 7,25-7,45 (7H, м), 11,97 (1H, с), 14,43 (1H, с)
292		(ДМСО-d6) 1,83 (6H, с), 6,69 (1H, дд, J = 9,1 Гц, 3,1 Гц), 7,06 (1H, д, J = 3,1 Гц), 7,3-7,5 (5H, м), 7,61 (1H, дд, J = 7,7 Гц, 1,8 Гц), 11,96 (1H, с), 14,42 (1H, с)
293		(ДМСО-d6) 5,15 (2H, с), 7,15-7,75 (7H, м), 12,03 (1H, с), 14,41 (1H, с)
294		(ДМСО-d6) 5,14 (2H, с), 7,23 (1H, дд, J = 8,8 Гц, 3,2 Гц), 7,3-7,45 (3H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 7,59 (1H, д, J = 9,1 Гц), 7,65-7,7 (1H, м), 12,03 (1H, с), 14,41 (1H, с)
295		(ДМСО-d6) 1,56 (3H, д, J = 6,3 Гц), 5,45-5,55 (1H, м), 6,85-6,9 (1H, м), 6,95-7,05 (2H, м), 7,25-7,45 (7H, м), 11,9 (1H, с)

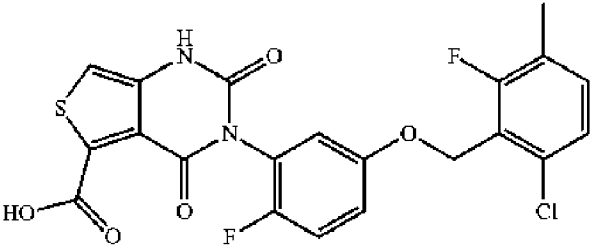
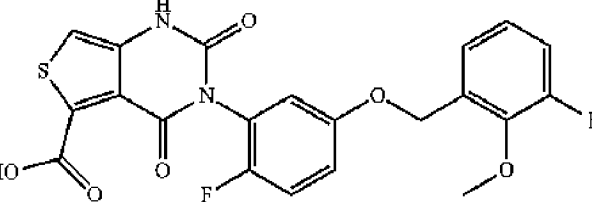
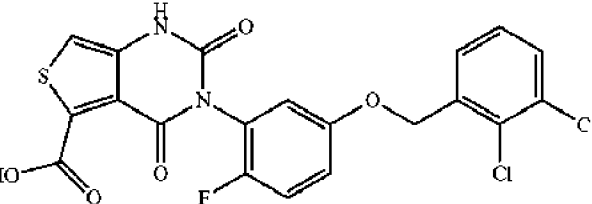
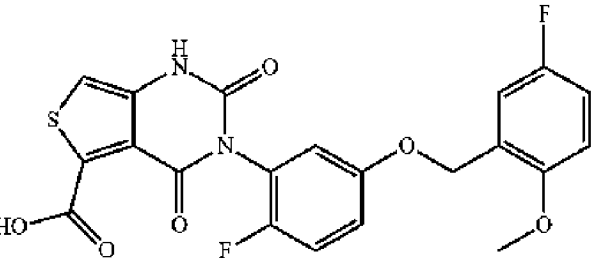
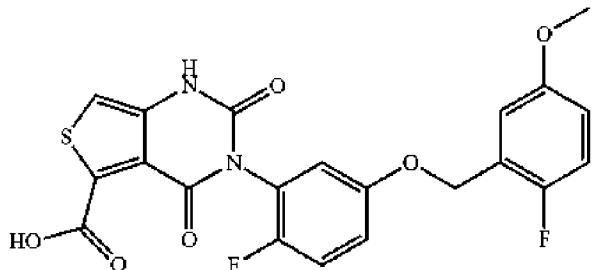
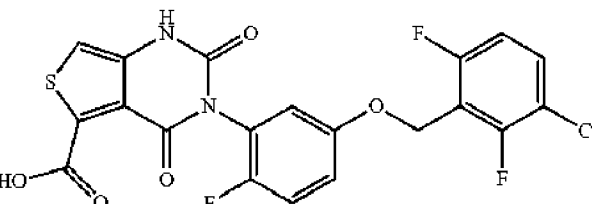
296		(DMCO-d6) 1,56 (3H, д, J = 6,4 Гц), 5,5 (1H, к, J = 6,4 Гц), 6,85-6,9 (1H, м), 6,9-7,05 (2H, м), 7,25-7,4 (4H, м), 7,4-7,45 (2H, м), 7,99 (1H, с), 12,86 (1H, с), 14,43 (1H, с)
297		(DMCO-d6) 1,52 (3H, д, J = 6,0 Гц), 3,84 (3H, с), 5,6-5,7 (1H, м), 6,85-7,55 (7H, м), 11,99 (1H, с), 14,42 (1H, с)
298		(DMCO-d6) 1,52 (3H, д, J = 6,4 Гц), 3,85-3,9 (3H, м), 5,6-5,7 (1H, м), 6,75-6,8 (1H, м), 6,85-7,0 (2H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,3-7,45 (2H, м), 7,48 (1H, д, J = 9,2 Гц), 12,0 (1H, с), 14,44 (1H, с)
299		(DMCO-d6) 1,3-1,4 (3H, м), 1,54 (3H, д, J = 6,3 Гц), 4,05-4,2 (2H, м), 5,65-5,75 (1H, м), 6,85-7,0 (2H, м), 7,0-7,05 (1H, м), 7,15-7,35 (3H, м), 7,39 (1H, д, J = 4,2 Гц), 7,48 (1H, д, J = 9,1 Гц), 11,95-12,05 (1H, м), 14,42 (1H, с)
300		(DMCO-d6) 1,66 (3H, д, J = 6,6 Гц), 3,85-3,9 (3H, м), 5,8-5,9 (1H, м), 6,75-6,85 (1H, м), 6,85-7,0 (2H, м), 7,17 (1H, д, J = 2,6 Гц), 7,25-7,4 (2H, м), 7,48 (1H, д, J = 8,6 Гц), 12,0 (1H, с), 14,42 (1H, с)
301		(DMCO-d6) 1,5-1,6 (3H, м), 1,95 (3H, с), 5,4-5,5 (1H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 6,98 (1H, дд, J = 5,8 Гц, 2,6 Гц), 7,15-7,45 (7H, м), 11,85-11,95 (1H, м), 14,76 (1H, с)

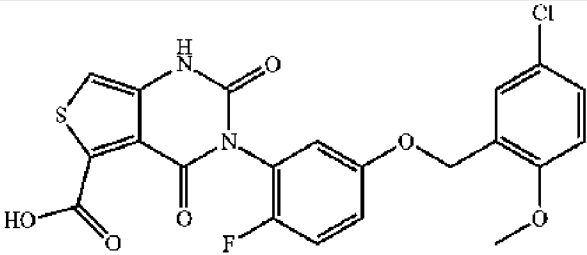
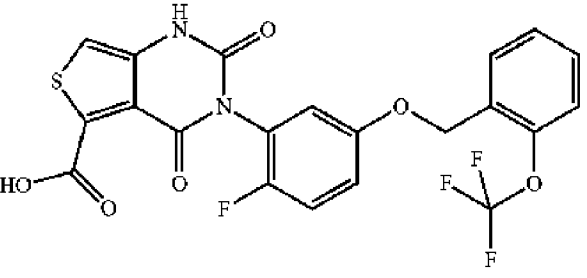
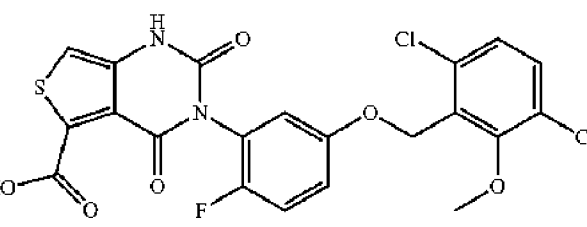
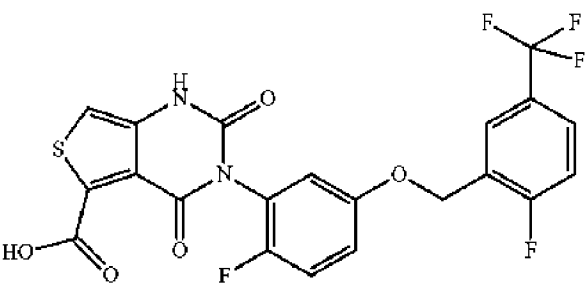
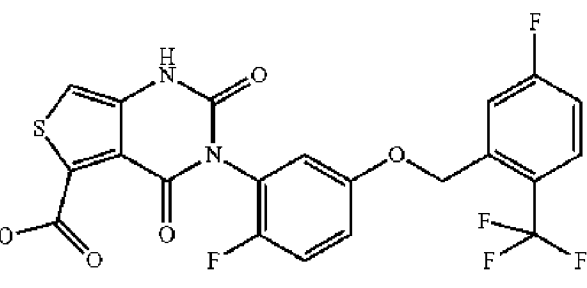
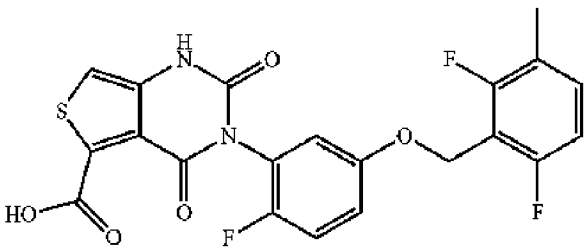
302		(ДМСО-d6) 1,56 (3H, д, J = 6,3 Гц), 5,52 (1H, к, J = 6,3 Гц), 7,03 (1H, дд, J = 9,0 Гц, 3,0 Гц), 7,15-7,5 (7H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 12,99 (1H, шир. с), 13,95 (1H, с)
303		(ДМСО-d6) 3,85 (3H, с), 5,03 (2H, с), 6,85-7,0 (2H, м), 7,21 (1H, дд, J = 8,9 Гц, 3,1 Гц), 7,32 (1H, д, J = 3,1 Гц), 7,4-7,5 (2H, м), 7,58 (1H, д, J = 8,9 Гц), 12,06 (1H, с), 14,43 (1H, с)
304		(ДМСО-d6) 1,73 (3H, д, J = 6,7 Гц), 6,0-6,1 (1H, м), 6,8-6,85 (1H, м), 6,9-7,0 (2H, м), 7,3-7,4 (3H, м), 7,45-7,5 (2H, м), 11,89 (1H, с), 14,86 (1H, с)
305		(ДМСО-d6) 1,73 (3H, д, J = 6,7 Гц), 6,05 (1H, к, J = 6,7 Гц), 6,8-7,0 (3H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,45-7,5 (2H, м), 7,99 (1H, с), 12,92 (1H, с), 14,43 (1H, с)
306		(ДМСО-d6) 1,56 (3H, д, J = 5,7 Гц), 5,45-5,55 (1H, м), 7,0-7,5 (8H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,4 (1H, шир. с)
307		(ДМСО-d6) 1,52 (3H, д, J = 6,2 Гц), 3,84 (3H, с), 5,55-5,65 (1H, м), 6,9-7,0 (1H, м), 7,0-7,15 (4H, м), 7,2-7,3 (1H, м), 7,35-7,4 (1H, м), 11,98 (1H, с), 14,4 (1H, с)
308		(ДМСО-d6) 5,2-5,35 (2H, м), 7,25 (1H, дд, J = 9,1 Гц, 3,0 Гц), 7,38 (1H, д, J = 3,0 Гц), 7,41 (1H, с), 7,55-7,65 (2H, м), 7,75-7,8 (2H, м), 7,94 (1H, д, J = 7,7 Гц), 12,05 (1H, с), 14,43 (1H, с)

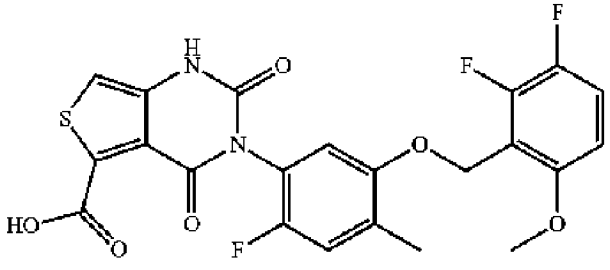
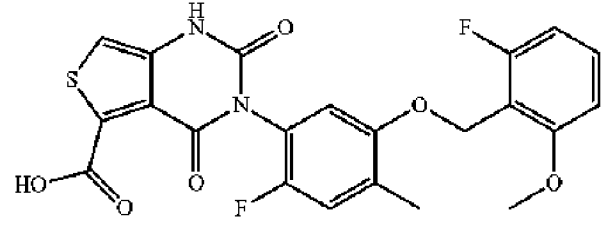
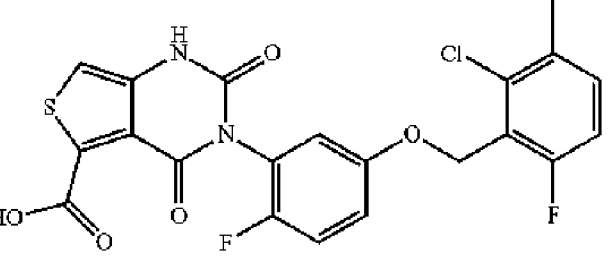
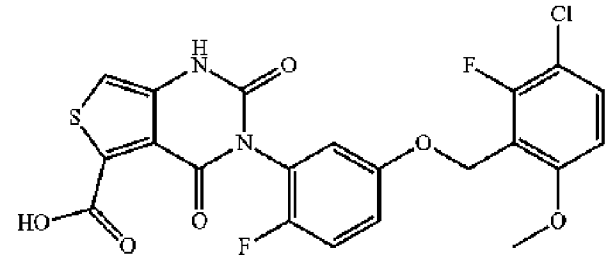
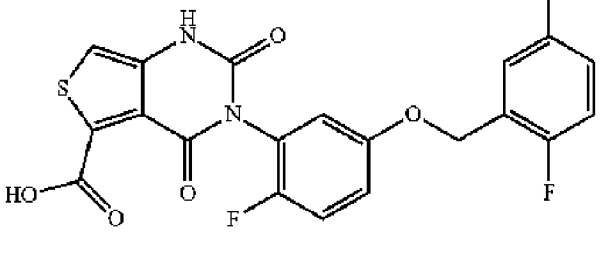
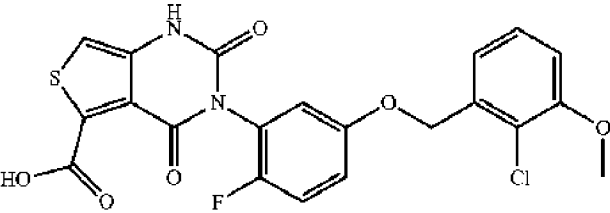


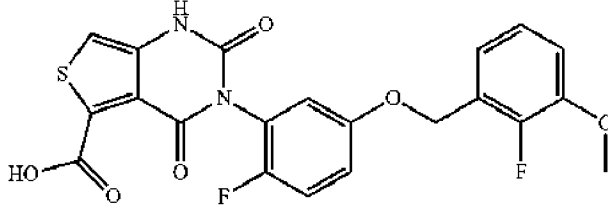
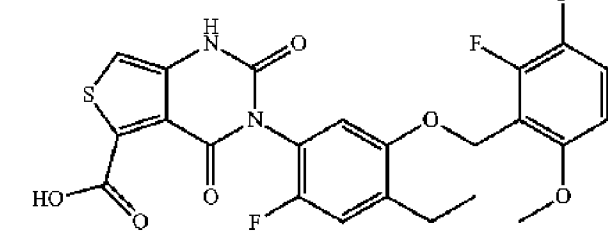
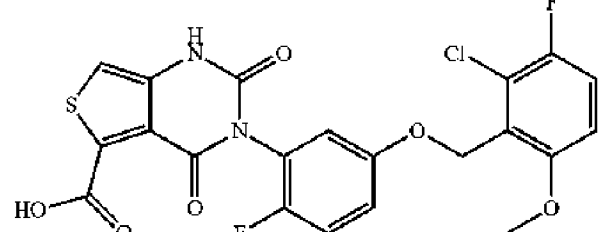
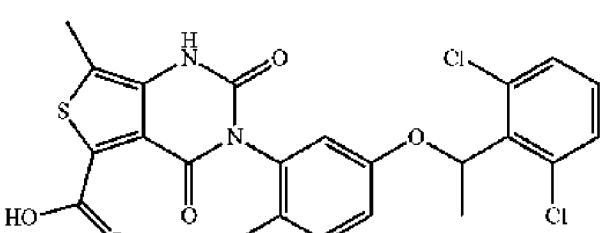
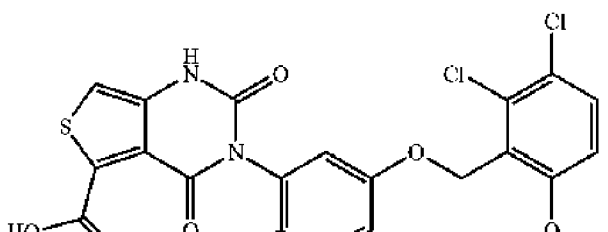
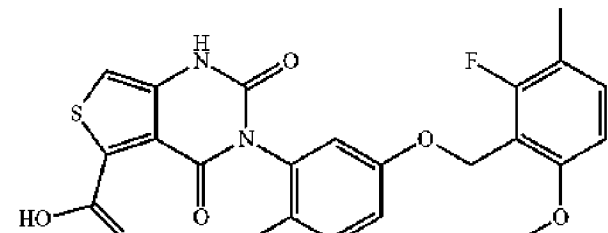
309		(DMCO-d6) 3,26 (3H, c), 3,6-3,7 (2H, м), 4,1-4,2 (2H, м), 5,07 (2H, c), 6,95-7,0 (1H, м), 7,07 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,15-7,2 (1H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,4-7,45 (2H, м), 7,55 (1H, д, J = 9,3 Гц), 12,04 (1H, c), 14,46 (1H, c)
310		(DMCO-d6) 3,83 (3H, c), 5,0-5,1 (2H, м), 6,9-6,95 (1H, м), 7,15-7,25 (2H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 12,02 (1H, c), 14,4 (1H, c)
311		(DMCO-d6) 1,66 (3H, д, J = 6,5 Гц), 3,8-3,9 (3H, м), 5,75-5,85 (1H, м), 6,8-7,0 (2H, м), 7,05-7,15 (1H, м), 7,2-7,4 (3H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,39 (1H, c)
312		(DMCO-d6) 2,48 (3H, c), 5,09 (2H, c), 7,15-7,25 (2H, м), 7,34 (1H, д, J = 2,9 Гц), 7,35-7,45 (3H, м), 7,49 (1H, д, J = 7,2 Гц), 7,58 (1H, д, J = 9,0 Гц), 12,04 (1H, c), 14,45 (1H, c)
313		(DMCO-d6) 5,1 (2H, c), 6,95-7,0 (1H, м), 7,05-7,15 (2H, м), 7,3-7,5 (7H, м), 11,88 (1H, c), 14,89 (1H, c)
314		(DMCO-d6) 5,14 (2H, c), 7,2-7,3 (3H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,55-7,65 (1H, м), 12,02 (1H, c), 14,38 (1H, c)
315		(DMCO-d6) 5,08 (2H, c), 7,15-7,25 (1H, м), 7,25-7,3 (1H, м), 7,35-7,4 (2H, м), 7,55-7,7 (1H, м), 7,7-7,8 (1H, м), 12,0 (1H, c), 14,4 (1H, c)

316		(DMCO-d6) 5,2 (2H, c), 7,2-7,3 (2H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,95-8,05 (1H, м), 12,02 (1H, c), 14,38 (1H, c)
317		(DMCO-d6) 3,82 (3H, c), 5,02 (2H, c), 6,95-7,0 (1H, м), 7,06 (1H, д, J = 8,2 Гц), 7,1-7,2 (1H, м), 7,24 (1H, дд, J = 6,0 Гц, 3,2 Гц), 7,3-7,45 (4H, м), 12,01 (1H, c), 14,44 (1H, c)
318		(DMCO-d6) 1,31 (3H, τ, J = 6,9 Гц), 4,09 (2H, κ, J = 6,9 Гц), 5,03 (2H, c), 6,9-7,0 (1H, м), 7,04 (1H, д, J = 8,2 Гц), 7,1-7,2 (1H, м), 7,2-7,25 (1H, м), 7,3-7,45 (4H, м), 12,01 (1H, c), 14,43 (1H, c)
319		(DMCO-d6) 5,08 (2H, c), 7,05-7,5 (7H, м), 7,55-7,65 (1H, м), 12,01 (1H, c), 14,42 (1H, c)
320		(DMCO-d6) 2,34 (6H, c), 5,03 (2H, c), 7,0-7,45 (7H, м), 12,0 (1H, c), 14,4 (1H, c)
321		(DMCO-d6) 5,17 (2H, c), 7,2-7,3 (2H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,74 (1H, д, J = 8,2 Гц), 7,9-8,0 (1H, м), 12,02 (1H, c), 14,38 (1H, c)

322		(DMCO-d6) 2,2-2,3 (3H, м), 5,05-5,15 (2H, м), 7,2-7,3 (2H, м), 7,32 (1H, д, J = 8,6 Гц), 7,35-7,45 (3H, м), 12,02 (1H, с), 14,39 (1H, с)
323		(DMCO-d6) 3,85-3,95 (3H, м), 5,07 (2H, с), 7,1-7,4 (7H, м), 12,01 (1H, с), 14,42 (1H, с)
324		(DMCO-d6) 5,18 (2H, с), 7,15-7,25 (1H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,35-7,5 (3H, м), 7,55-7,7 (2H, м), 12,01 (1H, с), 14,41 (1H, с)
325		(DMCO-d6) 3,81 (3H, с), 5,02 (2H, с), 7,0-7,1 (1H, м), 7,1-7,2 (2H, м), 7,2-7,4 (4H, м), 12,01 (1H, с), 14,42 (1H, с)
326		(DMCO-d6) 3,75 (3H, с), 5,08 (2H, с), 6,9-7,0 (1H, м), 7,1-7,25 (3H, м), 7,27 (1H, дд, J = 6,1 Гц, 3,2 Гц), 7,3-7,4 (2H, м), 12,02 (1H, с), 14,41 (1H, с)
327		(DMCO-d6) 5,14 (2H, с), 7,15-7,35 (3H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,7-7,8 (1H, м), 12,02 (1H, с), 14,39 (1H, с)

328		<p>(DMCO-d6) 3,83 (3H, c), 5,01 (2H, c), 7,09 (1H, д, J = 8,8 Гц), 7,15-7,2 (1H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,3-7,45 (3H, м), 7,48 (1H, д, J = 2,6 Гц), 12,02 (1H, c), 14,43 (1H, c)</p>
329		<p>(DMCO-d6) 5,12 (2H, c), 7,15-7,25 (1H, м), 7,27 (1H, дд, J = 6,0 Гц, 3,2 Гц), 7,3-7,4 (2H, м), 7,4-7,5 (2H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 7,7 (1H, дд, J = 7,4 Гц, 1,6 Гц), 12,01 (1H, c), 14,41 (1H, c)</p>
330		<p>(DMCO-d6) 3,85 (3H, c), 5,1 (2H, c), 7,2-7,35 (2H, м), 7,35-7,45 (3H, м), 7,63 (1H, д, J = 8,7 Гц), 12,01 (1H, c), 14,38 (1H, c)</p>
331		<p>(DMCO-d6) 5,21 (2H, c), 7,2-7,35 (2H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,53 (1H, т, J = 9,2 Гц), 7,8-7,9 (1H, м), 8,02 (1H, д, J = 6,1 Гц), 12,02 (1H, c), 14,4 (1H, c)</p>
332		<p>(DMCO-d6) 5,21 (2H, c), 7,15-7,25 (1H, м), 7,3 (1H, дд, J = 5,8 Гц, 3,0 Гц), 7,35-7,5 (3H, м), 7,65-7,75 (1H, м), 7,89 (1H, дд, J = 8,7 Гц, 5,4 Гц), 12,01 (1H, c), 14,4 (1H, c)</p>
333		<p>(DMCO-d6) 2,24 (3H, c), 5,08 (2H, c), 7,05-7,15 (1H, м), 7,15-7,3 (2H, м), 7,35-7,45 (3H, м), 12,02 (1H, c), 14,4 (1H, c)</p>

334		(DMCO-d6) 2,13 (3H, c), 3,82 (3H, c), 5,0 (2H, c), 6,85-6,95 (1H, м), 7,25 (1H, д, J = 10,0 Гц), 7,32 (1H, д, J = 6,4 Гц), 7,39 (1H, c), 7,4-7,55 (1H, м), 12,01 (1H, c), 14,47 (1H, c)
335		(DMCO-d6) 2,12 (3H, c), 3,84 (3H, c), 4,96 (2H, c), 6,8-7,0 (2H, м), 7,24 (1H, д, J = 10,2 Гц), 7,32 (1H, д, J = 6,3 Гц), 7,35-7,5 (2H, м), 12,04 (1H, c), 14,48 (1H, c)
336		(DMCO-d6) 2,36 (3H, c), 5,1-5,15 (2H, м), 7,2-7,3 (3H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,5 (1H, дд, J = 8,7 Гц, 6,2 Гц), 12,03 (1H, c), 14,4 (1H, c)
337		(DMCO-d6) 3,86 (3H, c), 5,04 (2H, c), 7,0 (1H, д, J = 9,3 Гц), 7,15-7,25 (2H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,55-7,65 (1H, м), 12,03 (1H, c), 14,41 (1H, c)
338		(DMCO-d6) 2,3 (3H, c), 5,06 (2H, c), 7,1-7,45 (7H, м), 12,03 (1H, c), 14,43 (1H, c)
339		(DMCO-d6) 3,88 (3H, c), 5,13 (2H, c), 7,15-7,25 (3H, м), 7,27 (1H, дд, J = 6,0 Гц, 3,2 Гц), 7,3-7,4 (3H, м), 12,02 (1H, c), 14,42 (1H, c)

340		(DMCO-d6) 3,85 (3H, c), 5,11 (2H, c), 7,05-7,3 (5H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 12,02 (1H, c), 14,42 (1H, c)
341		(DMCO-d6) 1,1 (3H, т, J = 7,5 Гц), 2,45-2,6 (2H, м), 3,82 (3H, c), 5,0 (2H, c), 6,9-6,95 (1H, м), 7,23 (1H, д, J = 10,3 Гц), 7,34 (1H, д, J = 6,3 Гц), 7,39 (1H, c), 7,4-7,55 (1H, м), 12,03 (1H, c), 14,47 (1H, c)
342		(DMCO-d6) 3,84 (3H, c), 5,1 (2H, c), 7,13 (1H, дд, J = 9,2 Гц, 4,0 Гц), 7,15-7,3 (2H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 12,03 (1H, c)
343		(DMCO-d6) 1,73 (3H, д, J = 6,7 Гц), 2,5-2,55 (3H, м), 6,07 (1H, к, J = 6,7 Гц), 6,85-6,95 (1H, м), 7,15-7,2 (1H, м), 7,3-7,4 (1H, м), 7,45-7,55 (3H, м), 11,89 (1H, c), 14,37 (1H, c)
344		(DMCO-d6) 3,86 (3H, c), 5,12 (2H, c), 7,1-7,3 (3H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,69 (1H, д, J = 8,7 Гц), 12,03 (1H, c), 14,41 (1H, c)
345		(DMCO-d6) 2,15-2,2 (3H, м), 3,81 (3H, c), 5,0 (2H, c), 6,84 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,15-7,25 (2H, м), 7,25-7,4 (3H, м), 12,03 (1H, c), 14,42 (1H, c)

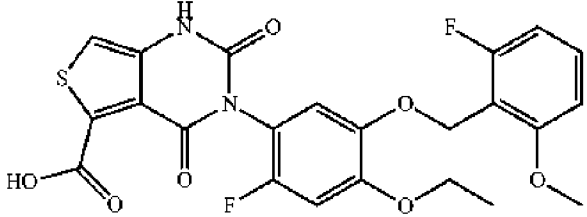
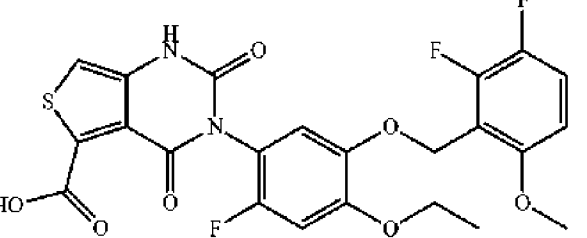
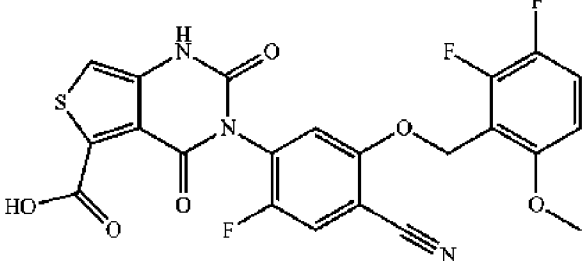
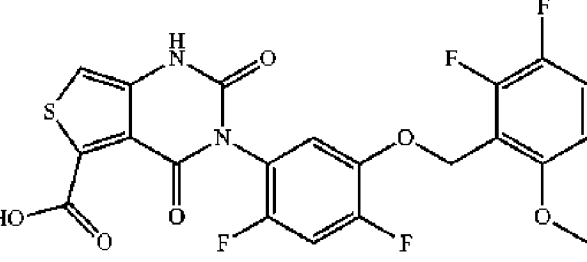
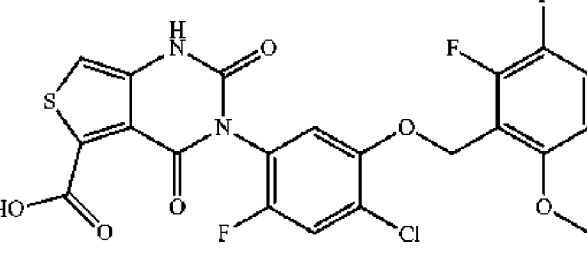
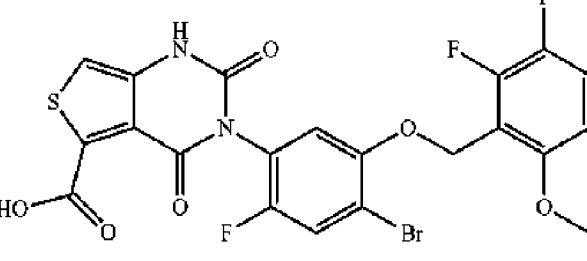
346		(ДМСО-d6) 5,08 (2H, c), 7,1-7,5 (9H, м), 12,01 (1H, c), 14,42 (1H, c)
347		(ДМСО-d6) 1,1 (3H, т, J = 7,5 Гц), 2,45-2,55 (2H, м), 3,84 (3H, c), 4,97 (2H, c), 6,85-7,0 (2H, м), 7,22 (1H, д, J = 10,2 Гц), 7,33 (1H, д, J = 6,4 Гц), 7,35-7,5 (2H, м), 12,02 (1H, c), 14,47 (1H, шир. c)
348		(ДМСО-d6) 5,11 (2H, c), 7,1-7,3 (2H, м), 7,3-7,45 (2H, м), 7,5-7,65 (3H, м), 12,0 (1H, шир. c), 14,41 (1H, шир. c)
349		(ДМСО-d6) 2,33 (3H, c), 3,78 (3H, c), 5,04 (2H, c), 6,8-6,95 (2H, м), 7,1-7,3 (3H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 12,01 (1H, c), 14,42 (1H, шир. c)
350		(ДМСО-d6) 1,19 (3H, т, J = 7,5 Гц), 2,68 (2H, к, J = 7,5 Гц), 5,07 (2H, c), 7,15-7,4 (7H, м), 7,4-7,5 (1H, м), 12,0 (1H, шир. c), 14,3-14,55 (1H, шир.)
351		(ДМСО-d6) 3,84 (3H, c), 5,09 (2H, c), 7,2-7,25 (1H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,58 (1H, д, J = 2,7 Гц), 7,68 (1H, д, J = 2,7 Гц), 12,01 (1H, шир. c), 14,41 (1H, шир. c)
352		(ДМСО-d6) 5,25 (2H, c), 7,2-7,35 (2H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,95-8,05 (1H, м), 8,1-8,2 (1H, м), 12,01 (1H, шир. c), 14,4 (1H, шир. c)

353		(ДМСО-d6) 1,19 (3H, т, J = 7,6 Гц), 2,62 (2H, к, J = 7,6 Гц), 5,05 (2H, с), 7,1-7,4 (8H, м), 12,01 (1H, шир. с), 14,43 (1H, шир. с)
354		(ДМСО-d6) 3,3 (3H, с), 4,53 (2H, с), 5,13 (2H, с), 7,1-7,3 (2H, м), 7,3-7,45 (5H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 12,01 (1H, шир. с), 14,42 (1H, шир. с)
355		(ДМСО-d6) 3,29 (3H, с), 4,43 (2H, с), 5,09 (2H, с), 7,1-7,2 (1H, м), 7,2-7,45 (7H, м), 12,01 (1H, шир. с), 14,42 (1H, шир. с)
356		(ДМСО-d6) 5,19 (2H, с), 7,15-7,25 (1H, м), 7,25-7,3 (1H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,92 (1H, т, J = 8,0 Гц), 8,21 (2H, д, J = 28,0 Гц), 12,01 (1H, с), 14,38 (1H, шир. с)
357		(ДМСО-d6) 2,25 (3H, с), 2,44 (3H, с), 3,7 (3H, с), 5,02 (2H, с), 7,1-7,25 (3H, м), 7,25-7,3 (1H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 12,01 (1H, шир. с), 14,3-14,55 (1H, шир.)
358		(ДМСО-d6) 3,85 (3H, с), 5,09 (2H, с), 7,05-7,35 (4H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 12,02 (1H, шир. с), 14,39 (1H, шир. с)
359		(ДМСО-d6) 3,89 (3H, с), 5,07 (2H, с), 7,15-7,3 (2H, м), 7,3-7,5 (4H, м), 7,6-7,7 (1H, м), 12,01 (1H, с), 14,4 (1H, шир. с)



360		(ДМСО-d6) 5,18 (2H, с), 7,2-7,45 (5H, м), 7,5-7,65 (1H, м), 12,02 (1H, с), 14,4 (1H, шир. с)
361		(ДМСО-d6) 5,14 (2H, с), 7,15-7,3 (2H, м), 7,3-7,45 (2H, м), 7,6-7,8 (3H, м), 12,02 (1H, с), 14,39 (1H, с)
362		(ДМСО-d6) 3,82 (3H, с), 5,1(2H, с), 7,15-7,45 (5H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 12,01 (1H, с), 14,4 (1H, с)
363		(ДМСО-d6) 2,27 (3H, с), 3,71 (3H, с), 5,05 (2H, с), 7,05-7,25 (3H, м), 7,25-7,3 (1H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 12,02 (1H, с), 14,42 (1H, шир. с)
364		(ДМСО-d6) 3,76 (3H, с), 3,85 (3H, с), 5,03 (2H, с), 7,05-7,3 (4H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 12,02 (1H, шир. с), 14,42 (1H, шир. с)
365		(ДМСО-d6) 3,8-3,9 (3H, м), 5,08 (2H, с), 7,15-7,25 (2H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 12,02 (1H, шир. с), 14,41 (1H, шир. с)
366		(ДМСО-d6) 3,79 (3H, с), 3,83 (3H, с), 4,92 (2H, с), 6,8-7,0 (2H, м), 7,11 (1H, д, J = 11,2 Гц), 7,27 (1H, д, J = 27,6 Гц), 7,38 (1H, с), 7,4-7,5 (1H, м), 11,99 (1H, шир. с), 14,55 (1H, шир. с)

367		(ДМСО-d6) 3,23 (3H, с), 3,55-3,65 (2H, м), 4,1-4,2 (2H, м), 5,09 (2H, с), 6,9-7,0 (1H, м), 7,15-7,3 (2H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,4-7,5 (1H, м), 12,03 (1H, шир. с), 14,42 (1H, шир. с)
368		(ДМСО-d6) 1,02 (3H, т, J = 6,9 Гц), 3,43 (2H, к, J = 6,9 Гц), 3,6-3,7 (2H, м), 4,1-4,2 (2H, м), 5,08 (2H, с), 6,9-7,0 (1H, м), 7,15-7,25 (2H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,4-7,5 (1H, м), 12,02 (1H, с), 14,42 (1H, шир. с)
369		(ДМСО-d6) 3,71 (3H, с), 3,77 (3H, с), 4,99 (2H, с), 6,85-6,95 (1H, м), 6,95-7,05 (2H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,2-7,3 (1H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 12,01 (1H, с), 14,44 (1H, шир. с)
370		(ДМСО-d6) 2,25 (3H, с), 3,78 (3H, с), 4,98 (2H, с), 6,94 (1H, д, J = 7,9 Гц), 7,1-7,2 (2H, м), 7,2-7,3 (2H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 12,01 (1H, шир. с), 14,45 (1H, шир. с)
371		(ДМСО-d6) 1,85-1,95 (2H, м), 3,16 (3H, с), 3,39 (2H, т, J = 6,2 Гц), 4,08 (2H, т, J = 6,2 Гц), 5,06 (2H, с), 6,85-6,95 (1H, м), 7,15-7,3 (2H, м), 7,3-7,5 (3H, м), 12,03 (1H, с), 14,42 (1H, шир. с)
372		(ДМСО-d6) 3,78 (3H, с), 3,85 (3H, с), 4,94 (2H, с), 7,0-7,1 (1H, м), 7,1-7,2 (2H, м), 7,2-7,35 (2H, м), 7,36 (1H, с), 11,96 (1H, шир. с), 14,56 (1H, шир. с)
373		(ДМСО-d6) 1,36 (3H, т, J = 6,9 Гц), 3,78 (3H, с), 4,13 (2H, к, J = 6,9 Гц), 4,96 (2H, с), 7,0-7,1 (1H, м), 7,1-7,2 (2H, м), 7,2-7,35 (2H, м), 7,37 (1H, с), 11,97 (1H, шир. с), 14,56 (1H, шир. с)

374		(ДМСО-d6) 1,3 (3H, т, J = 7,0 Гц), 3,82 (3H, с), 4,08 (2H, к, J = 27,0 Гц), 4,94 (2H, с), 6,8-7,0 (2H, м), 7,1 (1H, д, J = 11,6 Гц), 7,26 (1H, д, J = 7,6 Гц), 7,35-7,5 (2H, м), 11,99 (1H, с), 14,55 (1H, шир. с)
375		(ДМСО-d6) 1,31 (3H, т, J = 7,0 Гц), 3,79 (3H, с), 4,09 (2H, к, J = 7,0 Гц), 4,95-5,05 (2H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 7,12 (1H, д, J = 11,7 Гц), 7,23 (1H, д, J = 7,3 Гц), 7,38 (1H, с), 7,4-7,5 (1H, м), 11,99 (1H, с), 14,54 (1H, шир. с)
376		(ДМСО-d6) 3,83 (3H, с), 5,18 (2H, с), 6,9-7,0 (1H, м), 7,38 (1H, с), 7,45-7,6 (1H, м), 7,7-7,85 (1H, м), 8,0-8,1 (1H, м), 12,08 (1H, с), 14,16 (1H, шир. с)
377		(ДМСО-d6) 3,81 (3H, с), 5,07 (2H, с), 6,9-6,95 (1H, м), 7,39 (1H, с), 7,45-7,55 (1H, м), 7,55-7,65 (2H, м), 12,06 (1H, с), 14,37 (1H, шир. с)
378		(ДМСО-d6) 3,82 (3H, с), 5,08 (2H, с), 6,9-7,0 (1H, м), 7,39 (1H, с), 7,45-7,6 (1H, м), 7,61 (1H, д, J = 6,7 Гц), 7,73 (1H, д, J = 9,1 Гц), 12,07 (1H, с), 14,33 (1H, шир. с)
379		(ДМСО-d6) 3,82 (3H, с), 5,07 (2H, с), 6,9-7,0 (1H, м), 7,39 (1H, с), 7,45-7,55 (1H, м), 7,58 (1H, д, J = 6,5 Гц), 7,84 (1H, д, J = 8,8 Гц), 12,07 (1H, с), 14,33 (1H, с)

380		(ДМСО-d6) 3,81 (3H, c), 5,0 (2H, c), 7,1-7,25 (3H, м), 7,29 (1H, д, J = 7,4 Гц), 7,39 (1H, c), 7,45-7,6 (1H, м), 12,01 (1H, c), 14,54 (1H, c)
381		(ДМСО-d6) 3,82 (3H, c), 5,13 (2H, c), 7,15 (1H, д, J = 11,4 Гц), 7,33 (1H, д, J = 7,3 Гц), 7,39 (1H, c), 7,45-7,6 (3H, м), 12,01 (1H, c), 14,54 (1H, c)
382		(ДМСО-d6) 5,12 (2H, c), 7,15-7,25 (2H, м), 7,39 (1H, c), 7,5-7,7 (3H, м), 12,06 (1H, c), 14,36 (1H, шир. c)
383		(ДМСО-d6) 5,24 (2H, c), 7,39 (1H, c), 7,45-7,55 (1H, м), 7,55-7,75 (4H, м), 12,06 (1H, c), 14,36 (1H, шир. c)
384		(ДМСО-d6) 3,78 (3H, c), 3,81 (3H, c), 4,96 (2H, c), 6,85-7,0 (2H, м), 7,07 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,18 (1H, д, J = 2,4 Гц), 7,37 (1H, c), 7,4-7,55 (1H, м), 11,87 (1H, c), 14,97 (1H, c)
385		(ДМСО-d6) 3,2 (3H, c), 3,5-3,6 (2H, м), 3,81 (3H, c), 4,05-4,15 (2H, м), 5,01 (2H, c); 6,85-6,95 (1H, м), 7,13 (1H, д, J = 11,2 Гц), 7,23 (1H, д, J = 7,0 Гц), 7,39 (1H, c), 7,4-7,5 (1H, м), 11,99 (1H, c), 14,52 (1H, c)
386		(ДМСО-d6) 1,0 (3H, т, J = 7,0 Гц), 3,4 (2H, к, J = 7,0 Гц), 3,55-3,65 (2H, м), 3,81 (3H, c), 4,05-4,15 (2H, м), 5,0 (2H, c), 6,85-6,95 (1H, м), 7,13 (1H, д, J = 11,4 Гц), 7,23 (1H, д, J = 7,7 Гц), 7,38 (1H, c), 7,4-7,5 (1H, м), 11,99 (1H, c), 14,53 (1H, шир. c)

387		(ДМСО-d6) 3,19 (3H, c), 3,5-3,65 (2H, м), 4,05-4,2 (2H, м), 5,13 (2H, c), 6,9-7,0 (1H, м), 7,38 (1H, c), 7,4-7,65 (3H, м), 12,03 (1H, c), 14,34 (1H, шир. c)
388		(ДМСО-d6) 0,99 (3H, т, J = 7,0 Гц), 3,4 (2H, κ, J = 7,0 Гц), 3,55-3,7 (2H, м), 4,05-4,2 (2H, м), 5,11 (2H, c), 6,9-7,0 (1H, м), 7,38 (1H, c), 7,4-7,65 (3H, м), 12,03 (1H, c), 14,35 (1H, шир. c)
389		(ДМСО-d6) 1,75-1,9 (1H, м), 1,9-2,05 (1H, м), 2,5-2,7 (4H, м), 6,55-6,6 (1H, м), 6,9-6,95 (1H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 7,45-7,55 (2H, м), 11,96 (1H, c), 14,41 (1H, c)
390		(ДМСО-d6) 3,82 (3H, c), 5,08 (2H, c), 6,9-7,0 (1H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,4-7,55 (2H, м), 11,91 (1H, шир. c), 14,82 (1H, шир. c)
391		(ДМСО-d6) 1,8-1,95 (1H, м), 2,25-2,4 (1H, м), 2,6-2,8 (4H, м), 3,6 (3H, c), 6,65-6,75 (1H, м), 7,05-7,15 (1H, м), 7,25-7,35 (2H, м), 7,35-7,5 (1H, м), 11,7-12,2 (1H, шир.), 14,1-14,8 (1H, шир.)
392		(ДМСО-d6) 3,78 (3H, c), 3,81 (3H, c), 4,9-5,1 (4H, м), 5,95 (1H, т, J = 5,6 Гц), 6,71 (1H, c), 6,85-6,95 (1H, м), 7,05 (1H, д, J = 11,2 Гц), 7,17 (1H, д, J = 7,4 Гц), 7,4-7,55 (1H, м), 11,32 (1H, c)
393		(ДМСО-d6) 3,8 (3H, c), 3,81 (3H, c), 4,95 (2H, c), 6,85-6,95 (1H, м), 7,1 (1H, д, J = 11,5 Гц), 7,2-7,3 (2H, м), 7,4-7,55 (1H, м), 8,05-8,15 (1H, м), 9,65-9,75 (1H, м), 11,77 (1H, c)

394		(ДМСО-d6) 1,58 (3H, д, J = 6,4 Гц), 5,65-5,75 (1H, м), 6,85-6,9 (1H, м), 7,2-7,25 (2H, м), 7,3-7,45 (2H, м), 7,45-7,55 (3H, м), 8,05-8,15 (1H, м), 9,6-9,7 (1H, м), 11,7-11,8 (1H, м)
395		(ДМСО-d6) 5,16 (2H, с), 7,19 (1H, дд, J = 8,9 Гц, 3,2 Гц), 7,24 (1H, с), 7,35-7,45 (3H, м), 7,5-7,7 (3H, м), 8,11 (1H, д, J = 2,1 Гц), 9,65-9,7 (1H, м), 11,8 (1H, с)
396		(ДМСО-d6) 3,6-3,75 (2H, м), 4,04 (2H, т, J = 4,9 Гц), 4,8-4,95 (1H, м), 5,13 (2H, с), 6,9-6,95 (1H, м), 7,15-7,3 (2H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,4-7,5 (1H, м), 12,01 (1H, с), 14,4 (1H, шир. с)
397		(ДМСО-d6) 1,75-1,9 (2H, м), 3,45-3,55 (2H, м), 4,1 (2H, т, J = 6,2 Гц), 4,9-5,0 (1H, м), 5,06 (2H, с), 6,85-6,95 (1H, м), 7,15-7,25 (2H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,4-7,5 (1H, м), 12,02 (1H, с), 14,4 (1H, шир. с)
398		(ДМСО-d6) 3,55-3,65 (1H, м), 3,7-3,8 (1H, м), 5,15-5,25 (1H, м), 5,25-5,35 (1H, м), 7,0-7,05 (1H, м), 7,2-7,5 (8H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,42 (1H, с)
399		(ДМСО-d6) 4,61 (2H, с), 5,16 (2H, с), 5,21 (1H, шир. с), 7,15-7,5 (7H, м), 7,57 (1H, д, J = 8,6 Гц), 12,0 (1H, с)
400		(ДМСО-d6) 4,51 (2H, д, J = 5,2 Гц), 5,1 (2H, с), 5,22 (1H, т, J = 5,2 Гц), 7,15-7,2 (1H, м), 7,25-7,45 (6H, м), 7,57 (1H, д, J = 8,6 Гц), 12,03 (1H, с), 14,44 (1H, с)

401		(ДМСО-d6) 4,61 (2H, c), 5,15 (2H, c), 7,15-7,5 (6H, м), 7,57 (1H, д, J = 9,2 Гц), 7,95 (1H, c), 13,95 (1H, c)
402		(ДМСО-d6) 3,55-3,65 (1H, м), 3,7-3,8 (1H, м), 5,0-5,4 (2H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,15-7,5 (7H, м), 7,95 (1H, д, J = 5,9 Гц), 12,98 (1H, шир. c), 13,95 (1H, c)
403		(ДМСО-d6) 1,55 (3H, д, J = 6,3 Гц), 3,6-3,8 (2H, м), 3,95-4,15 (2H, м), 4,85-4,95 (1H, м), 5,75-5,9 (1H, м), 6,9-7,05 (3H, м), 7,15-7,5 (5H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,43 (1H, c)
404		(ДМСО-d6) 1,55 (3H, д, J = 6,3 Гц), 3,6-3,8 (2H, м), 3,95-4,15 (2H, м), 4,8-5,0 (1H, шир.), 5,75-5,85 (1H, м), 6,9-7,05 (3H, м), 7,15-7,35 (3H, м), 7,43 (1H, д, J = 8,9 Гц), 7,9-8,0 (1H, м), 12,8-13,2 (1H, шир.), 13,99 (1H, c)
405		(ДМСО-d6) 1,57 (3H, д, J = 6,2 Гц), 4,55-4,65 (1H, м), 4,65-4,75 (1H, м), 5,3-5,35 (1H, м), 5,7-5,8 (1H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,2-7,5 (7H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,42 (1H, c)
406		(ДМСО-d6) 3,65-3,75 (2H, м), 4,0-4,1 (2H, м), 4,87 (1H, шир. c), 5,12 (2H, c), 6,95-7,0 (1H, м), 7,05 (1H, д, J = 8,1 Гц), 7,19 (1H, дд, J = 9,0 Гц, 3,0 Гц), 7,25-7,45 (4H, м), 7,56 (1H, д, J = 9,0 Гц), 12,04 (1H, c), 14,46 (1H, c)
407		(ДМСО-d6) 1,54 (3H, д, J = 6,3 Гц), 1,85-1,95 (2H, м), 3,55-3,65 (2H, м), 4,05-4,2 (2H, м), 4,54 (1H, шир. c), 5,65-5,75 (1H, м), 6,85-7,0 (2H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,15-7,2 (1H, м), 7,2-7,35 (2H, м), 7,4 (1H, д, J = 4,6 Гц), 7,47 (1H, д, J = 9,0 Гц), 11,95-12,05

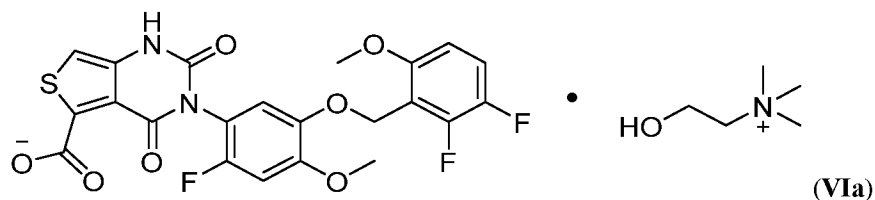
		(1H, м), 14,42 (1H, с)
408		(DMCO-d6) 1,66 (3H, д, J = 6,4 Гц), 1,85-1,95 (2H, м), 3,5-3,6 (2H, м), 4,05-4,2 (2H, м), 5,75-5,85 (1H, м), 6,7-7,1 (4H, м), 7,2-7,4 (3H, 7), 11,95-12,05 (1H, м), 14,35-14,45 (1H, м)
409		(DMCO-d6) 1,66 (3H, д, J = 6,6 Гц), 3,55-3,8 (2H, м), 3,85-4,0 (1H, м), 4,05-4,2 (1H, м), 4,9-5,05 (1H, м), 5,9-6,0 (1H, м), 6,7-6,9 (2H, м), 7,0-7,4 (5H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,44 (1H, с)
410		(DMCO-d6) 1,66 (3H, д, J = 6,4 Гц), 1,8-1,95 (2H, м), 3,5-3,6 (2H, м), 4,0-4,2 (2H, м), 5,8 (1H, κ, J = 6,4 Гц), 6,7-6,8 (1H, м), 6,8-7,0 (2H, м), 7,0-7,05 (1H, м), 7,2-7,35 (2H, м), 7,9-7,95 (1H, м), 13,93 (1H, с)
411		(DMCO-d6) 1,85-2,0 (1H, м), 2,2-2,35 (1H, м), 2,65-2,85 (4H, м), 6,75-6,85 (1H, м), 7,0-7,1 (3H, м), 7,24 (1H, τ, J = 9,3 Гц), 7,3-7,45 (2H, м), 11,97 (1H, шир. с), 13,5-15,0 (1H, шир.)
412		(DMCO-d6) 1,820 (3H, с), 1,823 (3H, с), 6,75-6,8 (1H, м), 6,95-7,1 (3H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,3-7,45 (2H, м), 11,96 (1H, шир. с), 14,43 (1H, шир. с)
413		(DMCO-d6) 3,79 (3H, с), 5,05-5,2 (2H, м), 6,8-6,9 (1H, м), 7,05-7,2 (1H, м), 7,37 (1H, с), 7,5-7,6 (1H, м), 7,65-7,75 (1H, м), 12,02 (1H, с), 14,35 (1H, с)
414		(DMCO-d6) 3,79 (3H, с), 3,85 (3H, с), 5,0-5,1 (2H, м), 6,8-6,9 (1H, м), 7,05-7,2 (2H, м), 7,38 (1H, с), 7,51 (1H, д, J = 8,5 Гц), 11,98 (1H, с), 14,54 (1H, шир. с)



415		(ДМСО-d6) 3,27 (3H, c), 3,6-3,7 (2H, м), 4,1-4,2 (2H, м), 5,13 (2H, c), 6,85-6,95 (1H, м), 7,05- 7,2 (1H, м), 7,39 (1H, c), 7,4-7,5 (1H, м), 7,6-7,7 (2H, м), 12,05 (1H, c), 14,42 (1H, c)
416		(ДМСО-d6) 1,05 (3H, τ, J = 7,1 Гц), 3,46 (2H, κ, J = 7,1 Гц), 3,65-3,75 (2H, м), 4,1-4,2 (2H, м), 5,14 (2H, c), 6,85-6,95 (1H, м), 7,05- 7,2 (1H, м), 7,38 (1H, c), 7,4-7,5 (1H, м), 7,55-7,7 (2H, м), 12,05 (1H, c), 14,41 (1H, c)
417		(ДМСО-d6) 1,27 (3H, τ, J = 7,1 Гц), 3,68 (2H, τ, J = 4,8 Гц), 4,05 (2H, τ, J = 4,8 Гц), 4,3 (2H, κ, J = 7,1 Гц), 5,12 (2H, c), 6,85-6,95 (1H, м), 7,1-7,25 (3H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,4-7,5 (1H, м), 11,63 (1H, c)
418		(ДМСО-d6) 1,13 (3H, τ, J = 7,0 Гц), 1,27 (3H, τ, J = 7,1 Гц), 4,03 (2H, κ, J = 7,0 Гц), 4,25-4,35 (4H, м), 4,35-4,45 (2H, м), 5,07 (2H, c), 6,9-7,0 (1H, м), 7,1-7,2 (3H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,4-7,55 (1H, м), 11,63 (1H, c)
419		(ДМСО-d6) 1,04 (9H, c), 1,27 (3H, τ, J = 7,1 Гц), 4,2-4,35 (6H, м), 5,05 (2H, c), 6,9-7,05 (1H, м), 7,05-7,2 (3H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,4-7,55 (1H, м), 11,63 (1H, c)
420		(ДМСО-d6) 2,7-2,75 (3H, м), 3,71 (3H, c), 4,1-4,25 (2H, м), 6,95-7,15 (4H, м), 7,38 (1H, c), 7,41 (1H, д, J = 8,6 Гц), 11,95 (1H, c), 14,57 (1H, шир. c)
421		(ДМСО-d6) 2,73 (3H, c), 3,74 (3H, c), 4,15-4,25 (2H, м), 7,08 (1H, д, J = 12,4 Гц), 7,15-7,2 (1H, м), 7,36 (1H, c), 7,4-7,45 (2H, м), 7,56 (1H, д, J = 8,7 Гц), 11,96 (1H, шир. c), 14,61 (1H, шир. c)

422		(ДМСО-d6) 2,68 (3H, c), 3,81 (3H, c), 4,15 (2H, c), 6,7-6,85 (2H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,45-7,55 (2H, м), 11,98 (1H, c), 14,45 (1H, c)
423		(ДМСО-d6) 2,75 (3H, c), 4,22 (2H, c), 6,95-7,15 (3H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,45-7,5 (2H, м), 12,02 (1H, c)
424		(ДМСО-d6) 2,72 (3H, c), 4,3 (2H, c), 7,15-7,25 (1H, м), 7,35-7,5 (4H, м), 7,55-7,65 (2H, м), 12,03 (1H, c)
425		(ДМСО-d6) 2,7-2,75 (3H, м), 3,23 (3H, c), 3,6-3,7 (2H, м), 4,05-4,1 (2H, м), 4,22 (2H, c), 6,7-6,8 (1H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,45-7,55 (2H, м), 12,03 (1H, c), 14,46 (1H, шир. c)
426		(ДМСО-d6) 2,7-2,75 (3H, м), 3,79 (3H, c), 4,2 (2H, c), 6,7-6,8 (1H, м), 7,0-7,15 (1H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,45-7,55 (2H, м), 12,02 (1H, c), 14,47 (1H, шир. c)
427		(ДМСО-d6) 3,7-3,8 (2H, м), 4,04 (2H, т, J = 4,6 Гц), 4,85-4,95 (1H, м), 5,17 (2H, c), 6,85-6,95 (1H, м), 7,05-7,15 (1H, м), 7,39 (1H, c), 7,4-7,5 (1H, м), 7,6-7,7 (2H, м), 12,05 (1H, c), 14,44 (1H, c)
428		(ДМСО-d6) 2,7-2,75 (3H, м), 3,7-3,8 (6H, м), 4,1-4,2 (2H, м), 6,7-6,75 (1H, м), 6,95-7,1 (2H, м), 7,37 (1H, c), 7,41 (1H, д, J = 8,8 Гц), 11,95 (1H, c), 14,57 (1H, c)

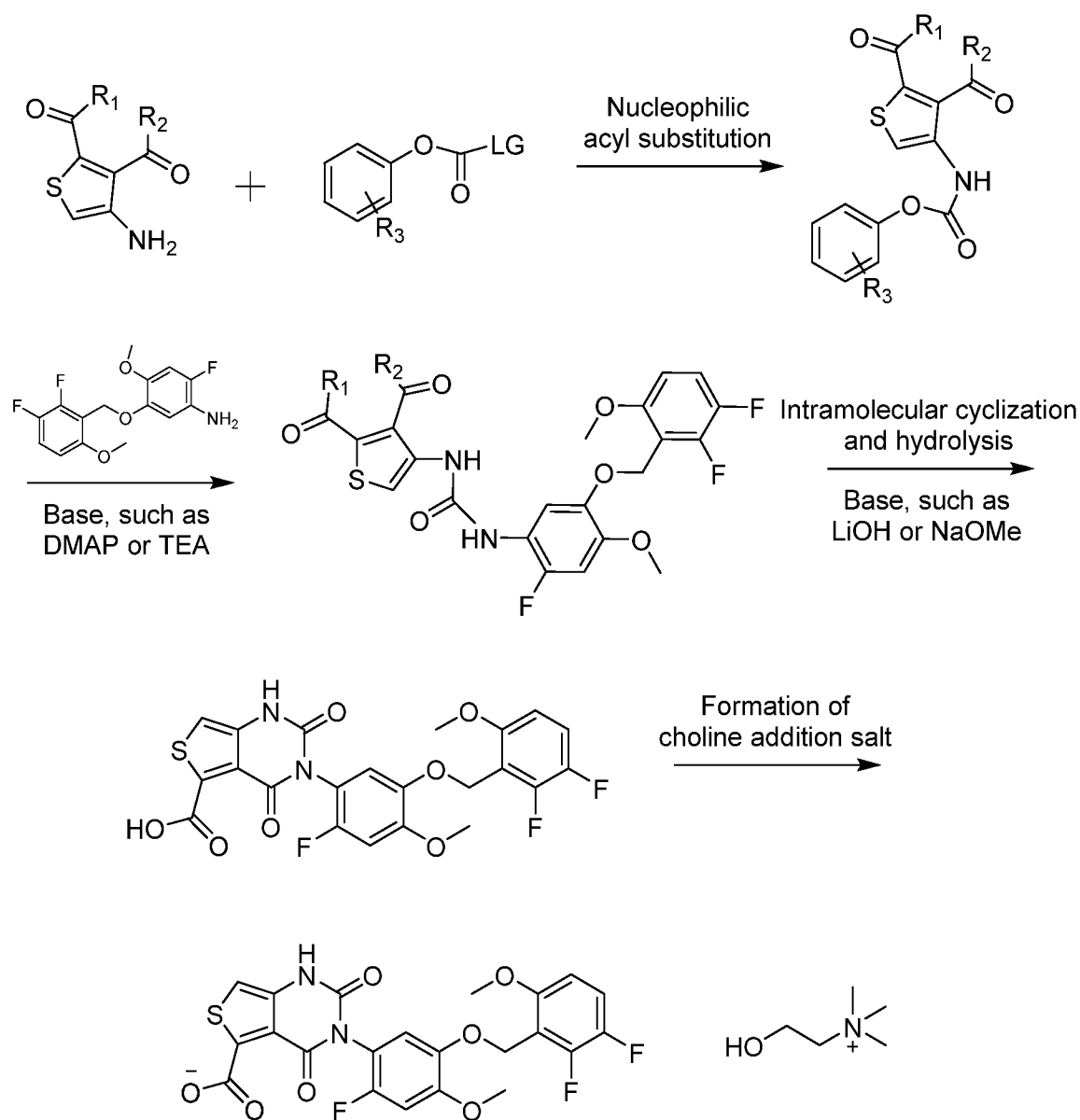
Например, антагонист GnRH может представлять собой 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль. Соль может представлять собой, например, соль холина, представленную формулой (VIa), ниже.



Соединение (VI) и его фармацевтически приемлемые соли, такие как его холиновая соль (соединение (VIa)), может быть синтезирован, например, с использованием методологии, описанной в WO 2014/042176, раскрытие которой в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Иллюстративный пример схемы синтеза, которую можно использовать для получения соединения (VI) и его холиновой соли, изображен на Схеме 1 ниже.

15

Схема 1. Иллюстративный пример соединения (VI) и его холиновой соли.



где каждый  $R_1$  и  $R_2$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$  алкоксигруппы;  $LG$  представляет собой уходящую группу нуклеофуга, такую как хлор или бром, среди прочего;  $R_3$  представляет собой необязательный заместитель, такой как галоген, ацильная группа,  $C_{1-6}$  алкильная группа или нитрозаместитель; DMAP обозначает *N*-диметиламинопиридин; и TEA обозначает триметиламин.

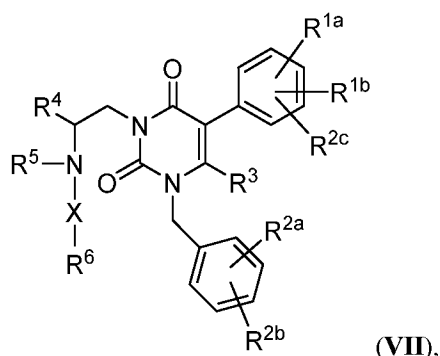
Кристаллическое соединение (**VIa**) охарактеризовали спектроскопически, например, в патенте США № 9 169 266, описание которого в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Вышеупомянутая кристаллическая форма, как было проиллюстрировано, демонстрирует характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции при около  $7,1^\circ 2\theta$ , около  $11,5^\circ 2\theta$ , около  $19,4^\circ 2\theta$ , около  $21,5^\circ 2\theta$ , около  $22,0^\circ 2\theta$ , около  $22,6^\circ 2\theta$ , около  $23,5^\circ 2\theta$  и около  $26,2^\circ 2\theta$ . Дополнительно, данная кристаллическая форма демонстрирует пики  $^{13}C$  твердотельного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) сосредоточены при около 55,5 м. д., около 57,1 м. д., около 58,7 м. д., около 69,8 м. д., около 98,1 м. д., около 110,3 м. д., около 111,6 м. д., около 113,7 м. д., около 118,0 м. д., около 145,3 м. д., около 149,8 м. д. и около 155,8 м. д. Данная кристаллическая форма дополнительно демонстрирует пики  $^{19}F$  твердотельного ЯМР, сосредоточенные при около -151,8 м. д., -145,2 м. д., и -131,6 м. д.

Соединение (**VI**), а также его фармацевтически приемлемые соли, такие как его холиновая соль, проявляют высокую аффинность к человеческому рецептору GnRH ( $27,4$  нМ). Применяя композиции и

способы, описанные в данном документе, пациенту, у которого имеется или у которого было диагностировано эстрогензависимое заболевание (например, миома матки, эндометриоз, такой как ректовагинальный эндометриоз, и/или аденомиоз, среди прочих, описанных в данном документе), могут вводить соединение формулы (VI), или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его холиновая соль, для лечения заболевания или облегчения одного или более симптомов заболевания. Иллюстративные примеры доз соединения (VI) и его фармацевтически приемлемых солей, таких как его холиновая соль, включают дозы от 25 до 500 мг в день, такие как дозы 100 мг в день и 200 мг в день. Дополнительная информация о дозировке представлена ниже.

10 *3-Аминоалкилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионы*

Дополнительные антагонисты GnRH, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, включают необязательно замещенные производные 3-аминоалкилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона, такие как соединения, представленные формулой (VII)



15 где R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub> и R<sub>1c</sub> являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой водород, галоген, C<sub>1-4</sub>-алкил, гидроксиль или алкокси, или R<sub>1a</sub> и R<sub>1b</sub> взяты вместе с образованием —OCH<sub>2</sub>O— или —OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—;

R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой водород, галоген, трифторметил, циано или —SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

20 R<sub>3</sub> представляет собой водород или метил;

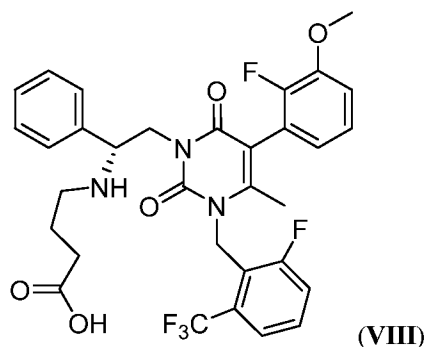
R<sub>4</sub> представляет собой фенил или C<sub>3-7</sub>-алкил;

R<sub>5</sub> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>-алкил;

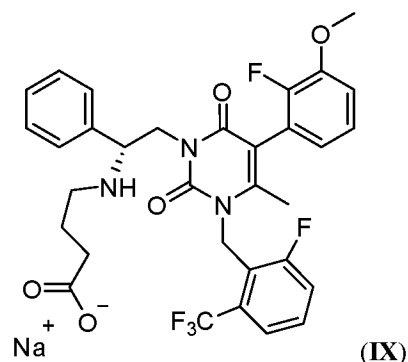
R<sub>6</sub> представляет собой —COOH или изостер кислоты; и

25 X представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкандил, необязательно замещенный от 1 до 3 C<sub>1-6</sub>-алкильными группами; или их фармацевтически приемлемую соль;

Например, антагонист GnRH может представлять собой конъюгированную кислоту элаголикса, которая представлена формулой (VIII),



или их фармацевтически приемлемую соль; В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH представляет собой натриевую соль соединения, представленного формулой (VIII), которое представлено формулой (IX) ниже.



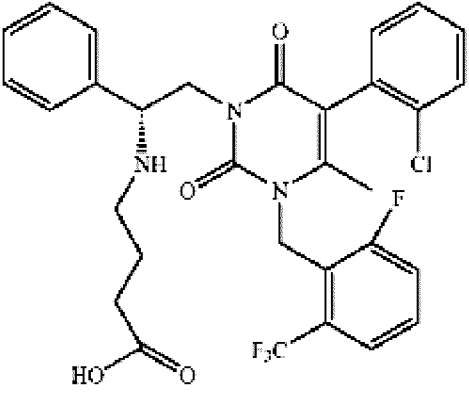
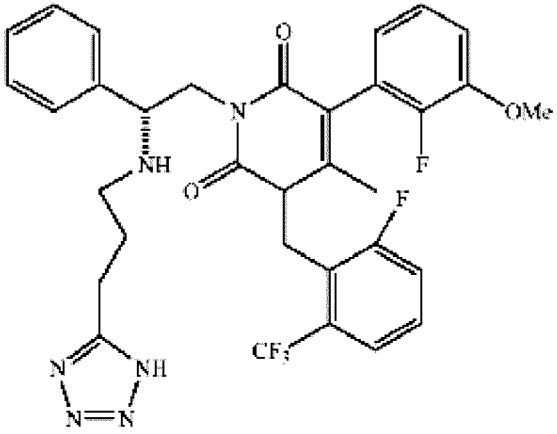
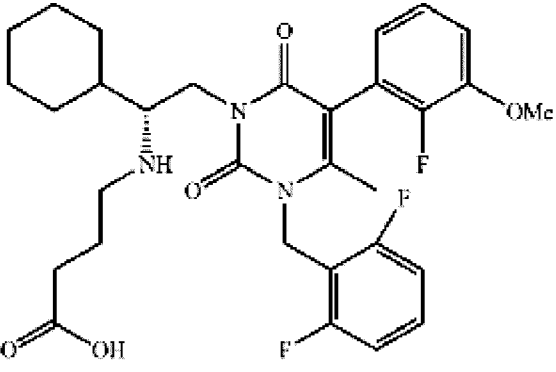
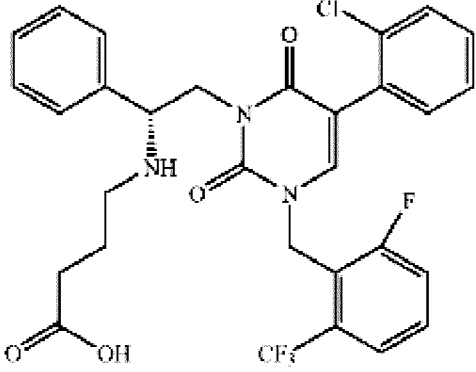
5 Соединение (IX), также называемая 4-((1R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-{2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метил}-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-1-фенилэтил)амино)бутаноатом натрия, известно в качестве элаголикса. Другие антагонисты GnRH данного химического класса, которые можно применять для лечения эстрогензависимых заболеваний в соответствии с композициями и способами данного изобретения, включают соединения, описанные в патенте США № 7

10 056 927, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. Иллюстративные примеры антагонистов GnRH данного химического класса, которые можно применять для лечения эстрогензависимых заболеваний в соответствии с данным изобретением, включают соединения, представленные в Таблице 2

ниже.

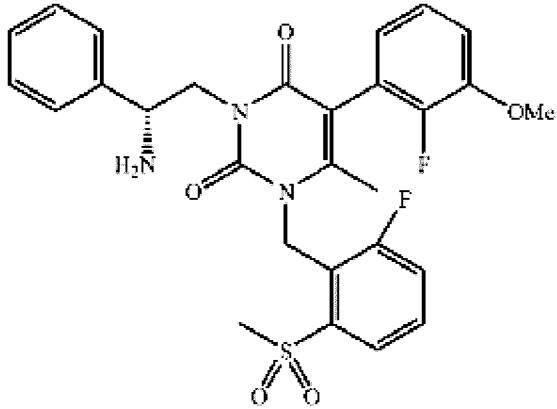
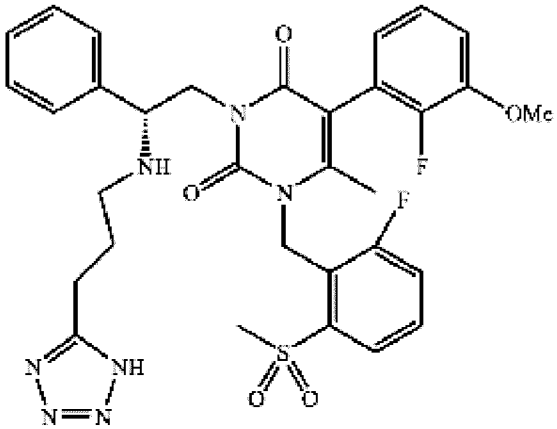
15 Таблица 2. Иллюстративные примеры 3-аминоалкилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионовых антагонистов GnRH, пригодные для лечения эстроген-зависимых заболеваний

№	Соединение	Приведенные спектральные свойства
1		<p>ВЭЖХ-МС (CI) m/z 632,2 (MH<sup>+</sup>), tR = 26,45</p>

2		MS (CI) $m/z$ 618,2 (MH+) tR=1,005
3		ВЭЖХ-МС (CI) $m/z$ 656,2 (MH+), tR=2,128 мин
4		МС (CI) $m/z$ 588,3 (MH+)
5		ВЭЖХ-МС (CI) $m/z$ 604,1, 606,1 (MH+), tR=2,511

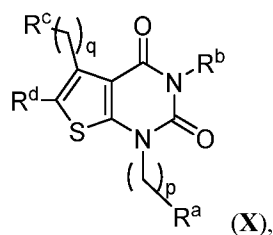
6		<p>ВЭЖХ-МС (CI) <math>m/z</math> 604,1, 606,1 (MH<sup>+</sup>), <math>tR=26,98</math></p>
7		<p>ВЭЖХ-МС (CI) <math>m/z</math> 634,2, 636,2 (MH<sup>+</sup>), <math>tR=24,925</math></p>
8		<p>МС (CI) <math>m/z</math> 614,1, 616,1 (MH<sup>+</sup>), <math>tR=6,550</math> мин</p>
9		<p>ВЭЖХ-МС (CI) <math>m/z</math> 592,3 (MH<sup>+</sup>), <math>tR=2,150</math></p>



10		ВЭЖХ-МС (CI) $m/z= 556,2$ (M+H <sup>+</sup> ), tR= 2,354
11		

### Тиено[2,3d]пиримидины

Дополнительные антагонисты GnRH, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, включают необязательно замещенные производные тиено[2,3d]пиримидина, такие как соединения, представленные формулой (X)



где R<sup>a</sup> представляет собой атом водорода, необязательно замещенную арильную группу (такую как арильная группа, которая может иметь от 1 до 5 заместителей, выбранных из галогена, нитро, циано, амино, карбоксильной группы, которая может быть этерифицированной или амидированной, может представлять собой алкилендиокси, алкил, алкокси, алкилтио, алкилсульфинил и алкилсульфонил), необязательно замещенную циклоалкильную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

R<sup>b</sup> представляет собой необязательно замещенную азотсодержащую гетероциклическую группу;

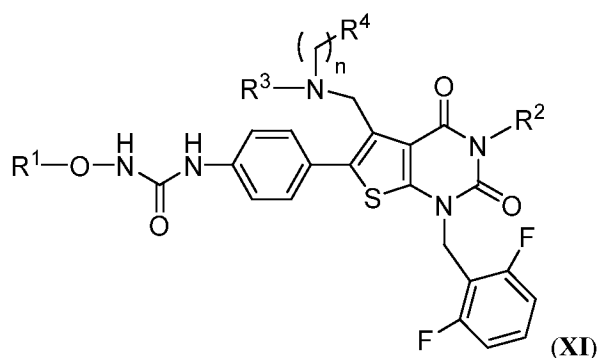
R<sup>c</sup> представляет собой необязательно замещенную аминогруппу;

R<sup>d</sup> представляет собой необязательно замещенную арильную группу;

p равно целому числу от 0 до 3; и

q равно целому числу от 0 до 3;  
или их фармацевтически приемлемую соль;

В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH представляет собой тиено[2,3d]пиримидиновое соединение, представленное формулой (XI)



где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой (1) C<sub>1-6</sub>алкил, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') гидроксигруппы, (2') C<sub>1-4</sub>алкокси, (3') C<sub>1-4</sub>алкокси-карбонила, (4') ди-C<sub>1-4</sub>алкилкарбамоила, (5') 5-7-членной азотсодержащей гетероциклической группы, (6') C<sub>1-4</sub>алкил-карбонила и (7') галогена, (2) C<sub>3-8</sub> циклоалкил, который может иметь (1') гидроксильную группу или (2') моно-C<sub>1-4</sub>алкил-карбониламино, (3) 5-7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') галогена, (2') гидроксигруппы, (3') C<sub>1-4</sub>алкила и (4') C<sub>1-4</sub>алкокси, (4) фенил, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') галогена, (2') C<sub>1-4</sub>алкокси-C<sub>1-4</sub>алкила, (3') моно-C<sub>1-4</sub>алкил-карбамоил-C<sub>1-4</sub>алкила, (4') C<sub>1-4</sub>алкокси и (5') моно-C<sub>1-4</sub>алкилкарбамоил-C<sub>1-4</sub>алкокси или (5) C<sub>1-4</sub>алкокси;

10

15

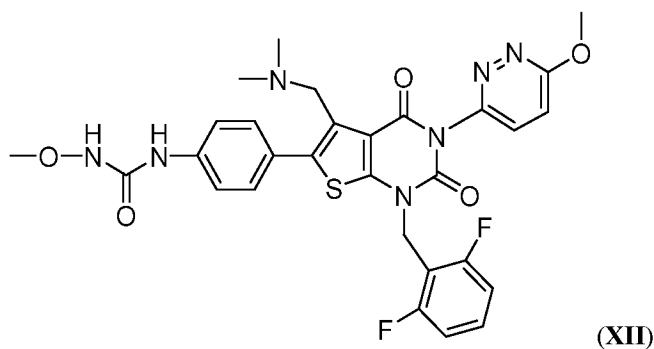
R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>4</sup> представляет собой (1) водород, (2) C<sub>1-4</sub>алкокси, (3) C<sub>6-10</sub>арил, (4) N—C<sub>1-4</sub>алкил-N—C<sub>1-4</sub>алкилсульфониламино, (5) гидроксил или (6) 5-7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') оксо, (2') C<sub>1-4</sub>алкила, (3') гидрокси-C<sub>1-4</sub>алкила, (4') C<sub>1-4</sub>алкокси-карбонила, (5') моно-C<sub>1-4</sub>алкил-карбамоила и (6') C<sub>1-4</sub>алкилсульфонила; и

20

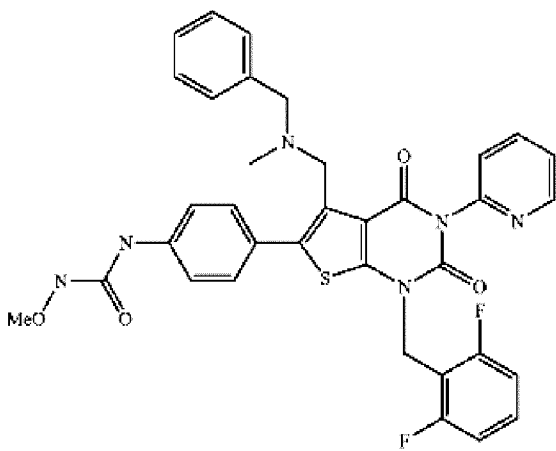
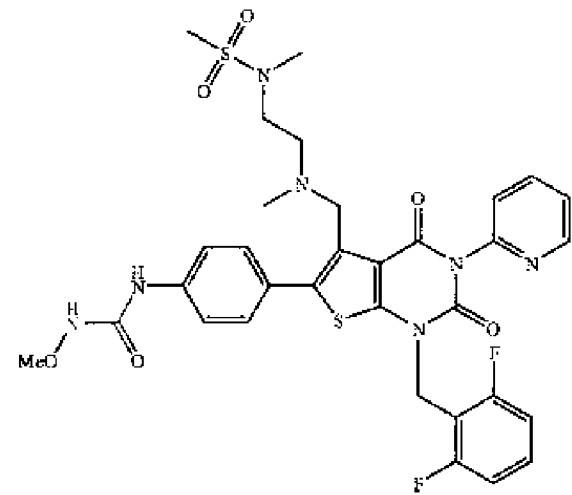
n равно целому числу от 1 до 4; необязательно при условии, что, когда R<sup>2</sup> представляет собой фенил, который может иметь заместитель, R<sup>4</sup> представляет собой 5-7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1) оксо, (2) гидрокси-C<sub>1-4</sub>алкила, (3) C<sub>1-4</sub>алкокси-карбонила, (4) моно-C<sub>1-4</sub>алкил-карбамоила и (5) C<sub>1-4</sub>алкилсульфонила;

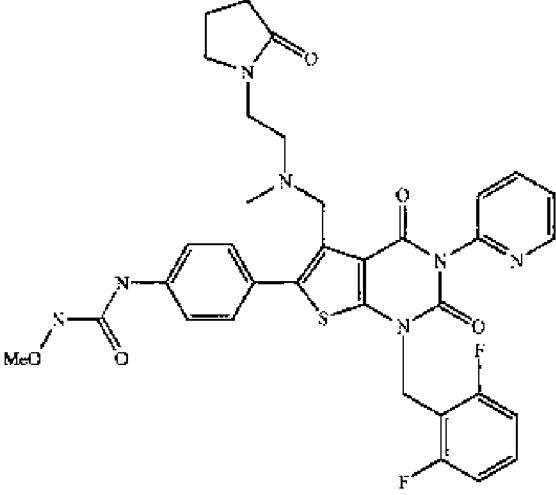
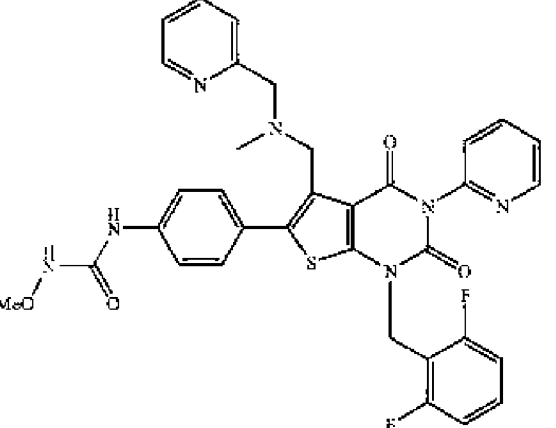
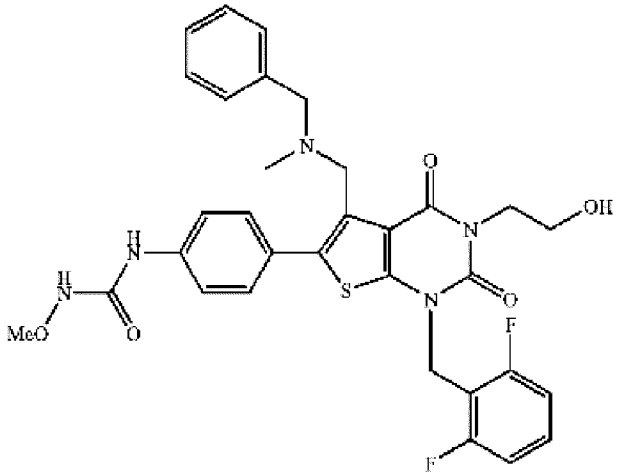
25 или их фармацевтически приемлемую соль; Например, антагонист GnRH может представлять собой соединение, представленное формулой (XII), ниже.

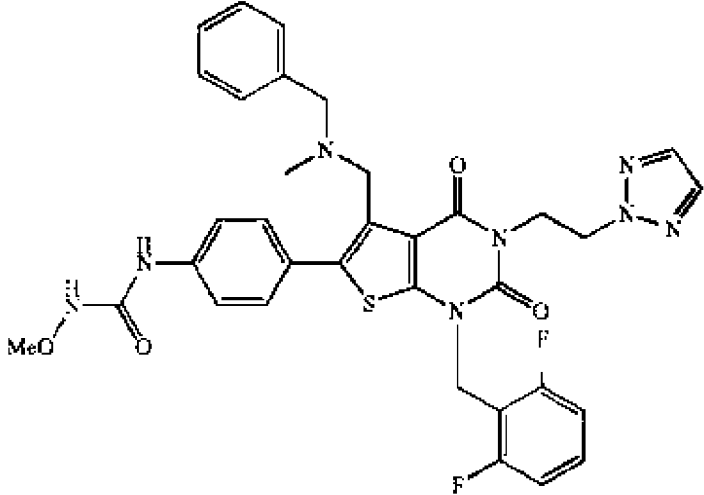
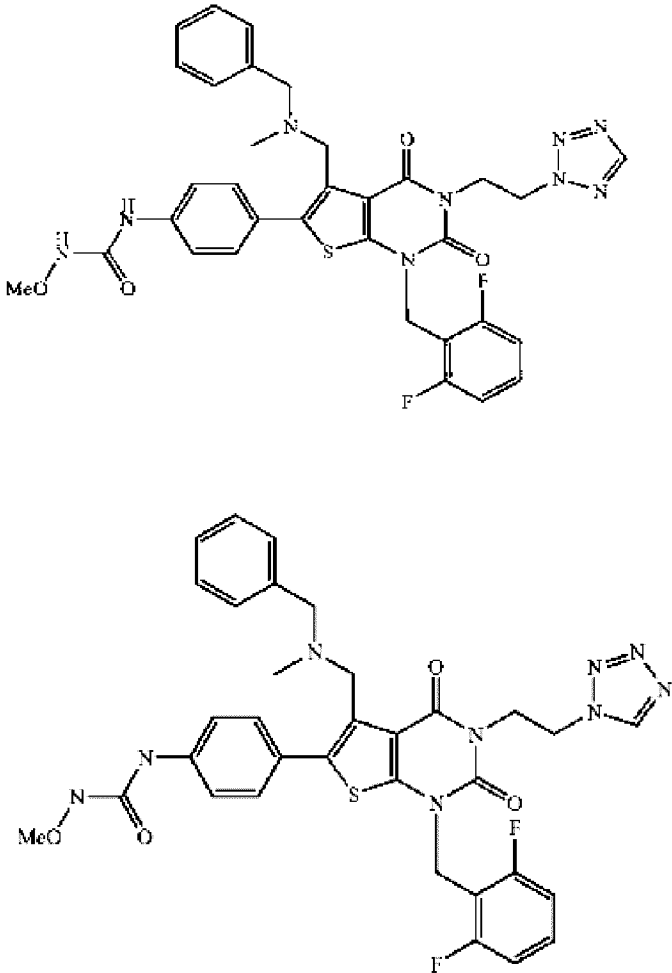


Соединение (XII), также называемое N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротieno[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевиной, известно в качестве релуголика. Другие антагонисты GnRH данного химического класса, которые можно применять для лечения эстрогензависимых заболеваний в соответствии с композициями и способами данного изобретения, включают соединения, описанные в патенте США № 7 300 935, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. Иллюстративные примеры антагонистов GnRH данного химического класса, которые можно применять для лечения эстрогензависимых заболеваний в соответствии с данным изобретением, включают соединения, представленные в Таблице 3 ниже.

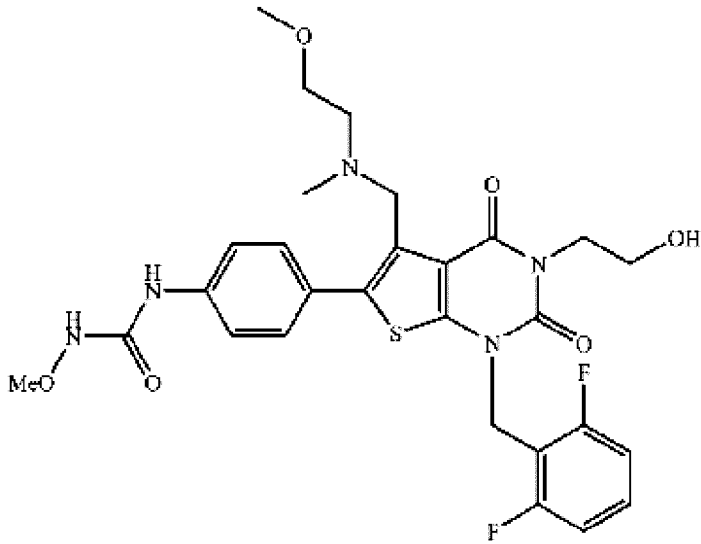
10 Таблица 3. Примеры тieno[2,3d]пиримидиновых антагонистов GnRH, пригодных для лечения эстрогензависимых заболеваний

№	Соединение	Приведенные спектральные свойства
1		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,05 (3H, с), 3,56 (2H, с), 3,82 (3H, с), 3,89 (2H, с), 5,34 (2H, шир. с), 6,91 (2H, т, J=8,0 Гц), 7,1-7,45 (9H, м), 7,56 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,65 (1H, с), 7,75 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,91 (1H, дт, J=2,0, 7,7 Гц), 8,7-8,75 (1H, м).
2		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,11 (3H, с), 2,45-2,6 (2H, м), 2,70 (3H, с), 2,75 (3H, с), 3,1-3,25 (2H, м), 3,80 (2H, с), 3,83 (3H, с), 5,36 (2H, шир. с), 6,93 (2H, т, J=8,2 Гц), 7,14 (1H, с), 7,2-7,6 (7H, м), 7,65 (1H, с), 7,85-7,95 (1H, м), 8,65-8,75 (1H, м).

3		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,7-1,85 (2H, м), 2,17 (3H, с), 2,15-2,3 (2H, м), 2,5-2,6 (2H, м), 3,15 (2H, т, $J=7,0$ Гц), 3,2-3,4 (2H, м), 3,76 (2H, с), 3,83 (3H, с), 5,36 (2H, шир. с), 6,93 (2H, т, $J=8,4$ Гц), 7,16 (1H, с), 7,2-7,7 (8H, м), 7,85-7,95 (1H, м), 8,65-8,75 (1H, м).
4		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,10 (3H, с), 3,70 (2H, с), 3,82 (3H, с), 3,96 (3H, с), 5,34 (2H, шир. с), 6,85-7,7 (14H, м), 7,85-7,95 (1H, м), 8,4-8,5 (1H, м), 8,65-8,75 (1H, м).
5		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,04 (3H, с), 2,5-2,65 (1H, м), 3,58 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,91 (2H, с), 3,9-4,0 (2H, м), 4,37 (2H, т, $J=5,0$ Гц), 5,34 (2H, с), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,1-7,4 (7H, м), 7,54 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,66 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,6-7,7 (1H, м).

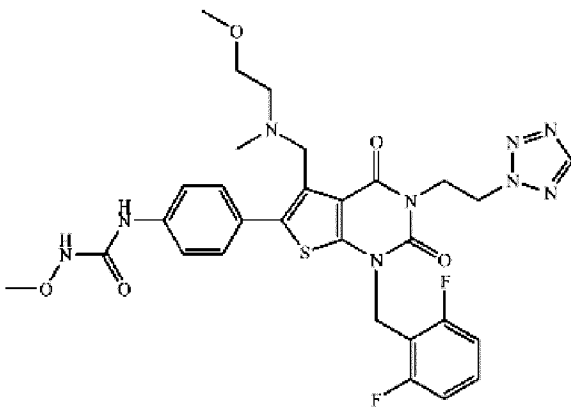
6		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,04 (3H, с), 3,51 (2H, с), 3,82 (3H, с), 3,86 (2H, с), 4,57 (2H, т, J=6,2 Гц), 4,81 (2H, т, J=6,2 Гц), 5,28 (2H, с), 6,91 (2H, т, J=8,4 Гц), 7,15-7,35 (6H, м), 7,46 (2H, с), 7,53 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,62 (1H, с), 7,70 (2H, т, J=8,6 Гц), 7,75 (1H, с).
7		<p>2-ильная форма (1)</p> <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,02 (3H, с), 3,51 (2H, с), 3,83 (5H, с), 4,6-4,7 (2H, м), 5,0-5,1 (2H, м), 5,28 (2H, с), 6,92 (2H, т, J=8,2 Гц), 7,12 (1H, с), 7,2-7,75 (11H, м), 8,38 (1H, с). <p>1-ильная форма (2)</p> <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,01 (3H, с), 3,51 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,8-4,0 (2H, м), 4,6-4,7 (2H, м), 4,8-4,9 (2H, м), 5,30 (2H, с), 6,65-6,75 (1H, м), 6,85-7,0 (2H, м), 7,1-7,7 (11H, м), 8,68 (1H, с).

8



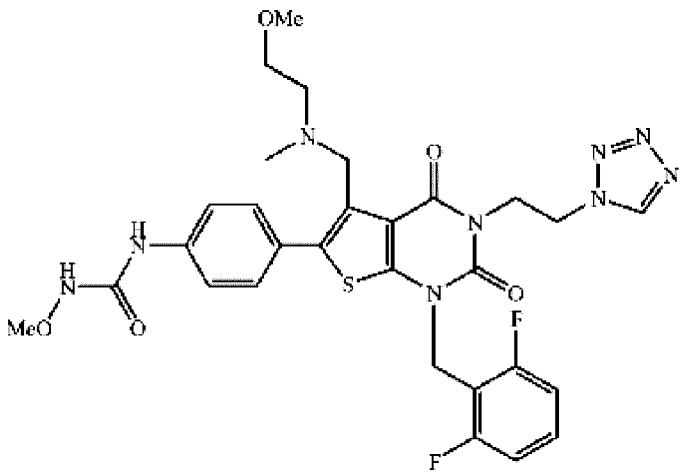
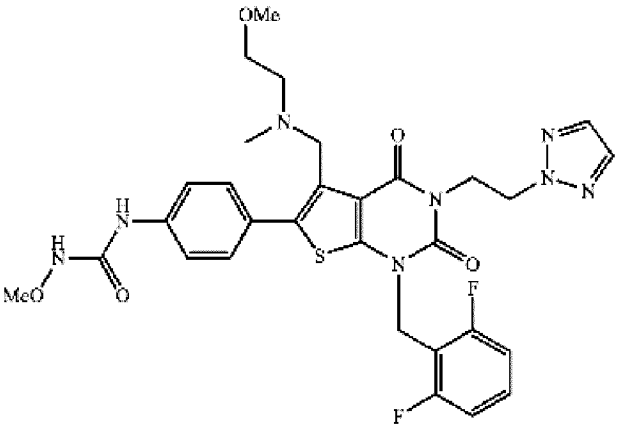
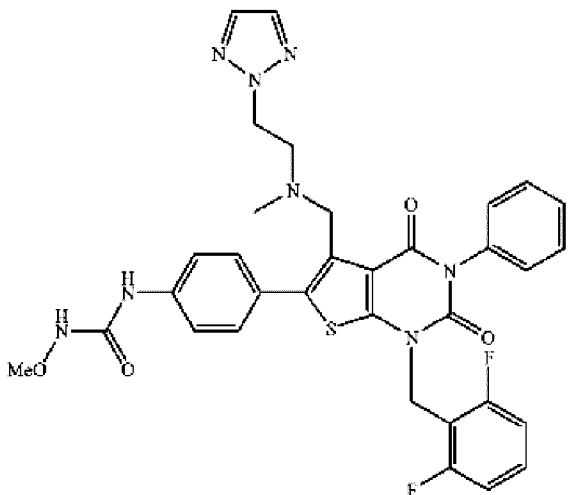
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, c), 2,65 (2H, т,  $J=5,8$  Гц), 3,30 (3H, c), 3,46 (2H, т,  $J=5,8$  Гц), 3,82 (5H, c), 3,9-4,0 (2H, м), 4,35 (2H, т,  $J=5,2$  Гц), 5,34 (2H, c), 6,92 (2H, т,  $J=8,0$  Гц), 7,14 (1H, c), 7,2-7,35 (1H, м), 7,5-7,65 (5H, м).

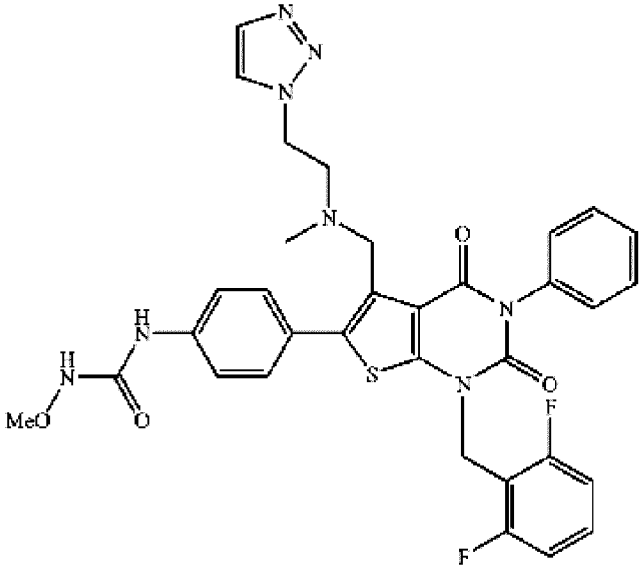
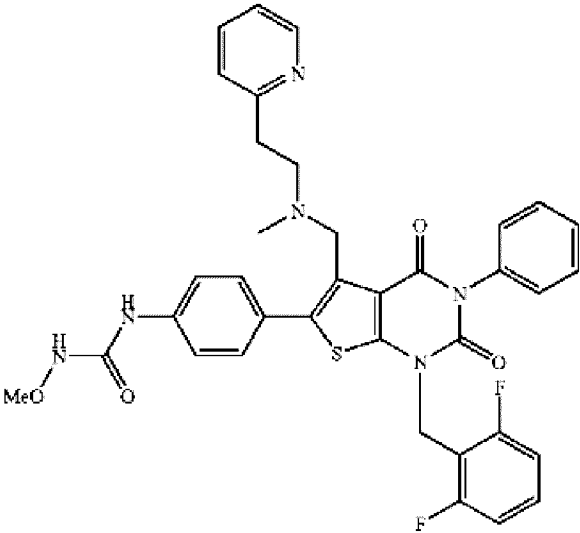
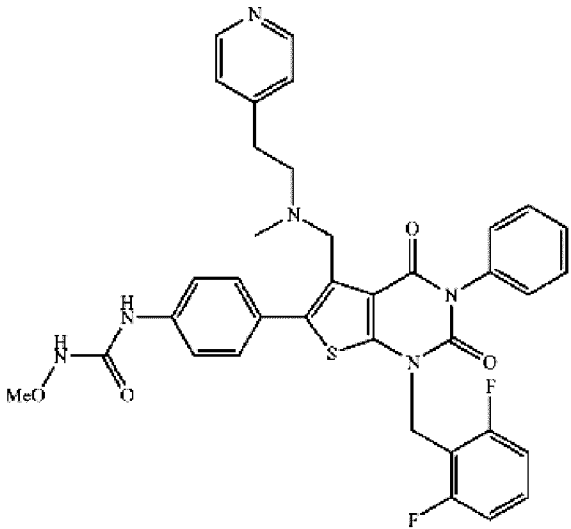
9



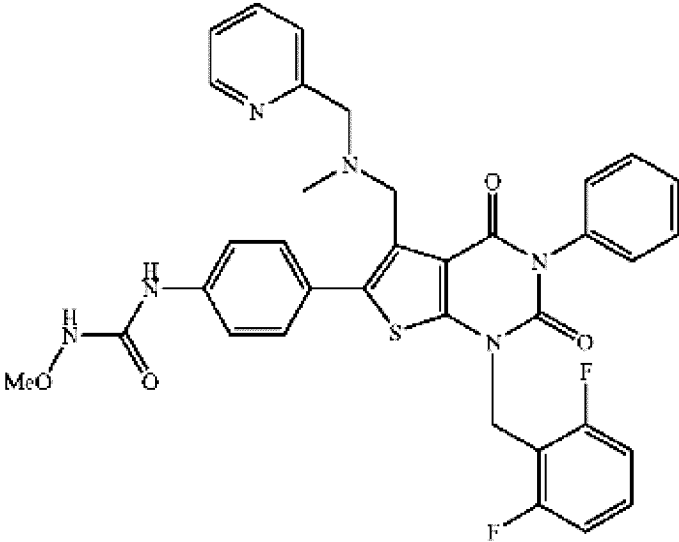
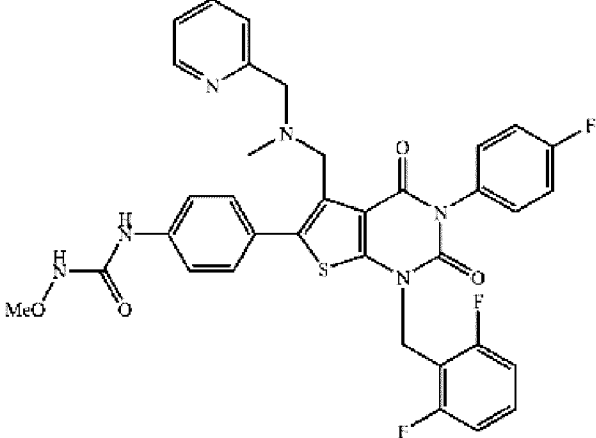
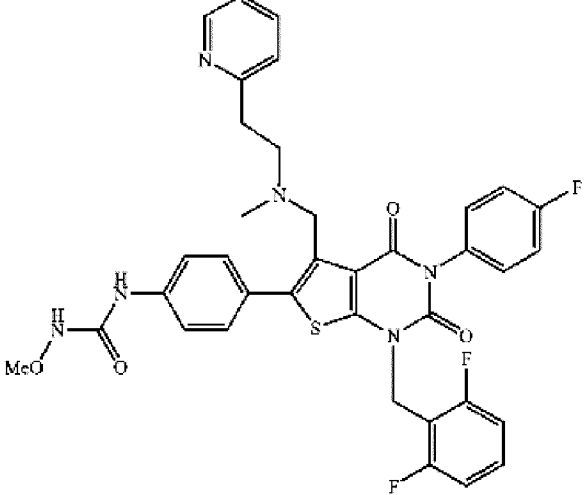
2-ильная форма (1)

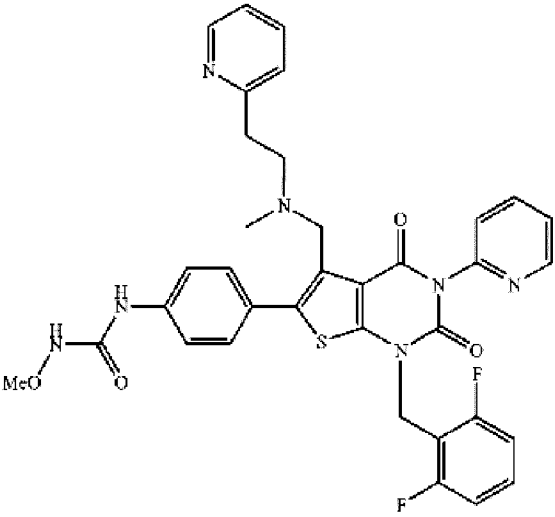
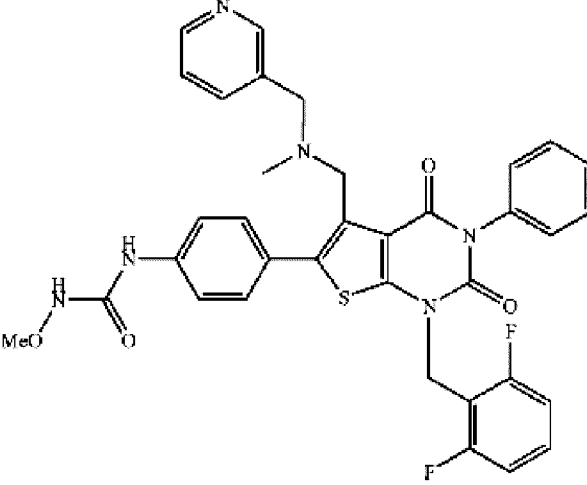
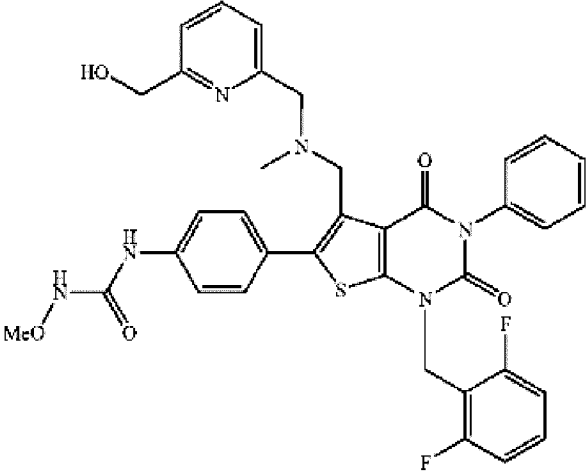
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, шир. c), 2,55-2,65 (2H, м), 3,31 (3H, c), 3,4-3,5 (2H, м), 3,76 (2H, c), 3,82 (3H, c), 4,62 (2H, т,  $J=5,8$  Гц), 5,02 (2H, т,  $J=5,8$  Гц), 5,27 (2H, c), 6,92 (2H, т,  $J=8,2$  Гц), 7,13 (1H, c), 7,25-7,4 (1H, м), 7,5-7,65 (5H, м), 8,43 (1H, c).

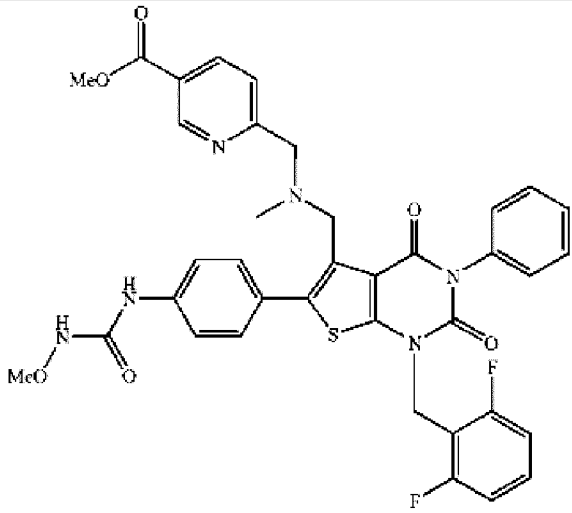
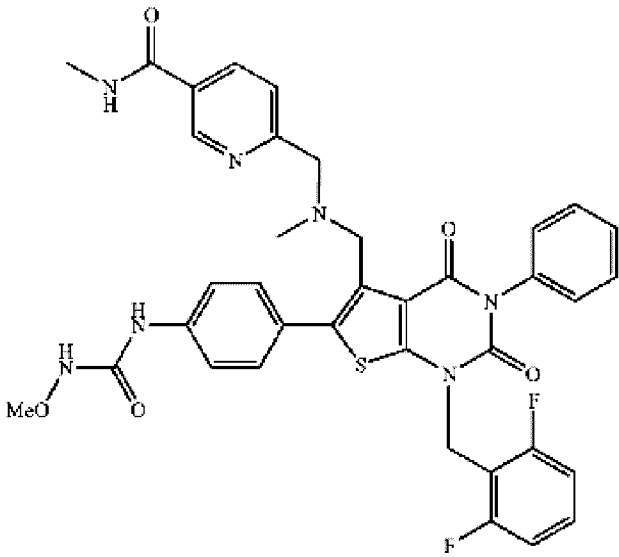
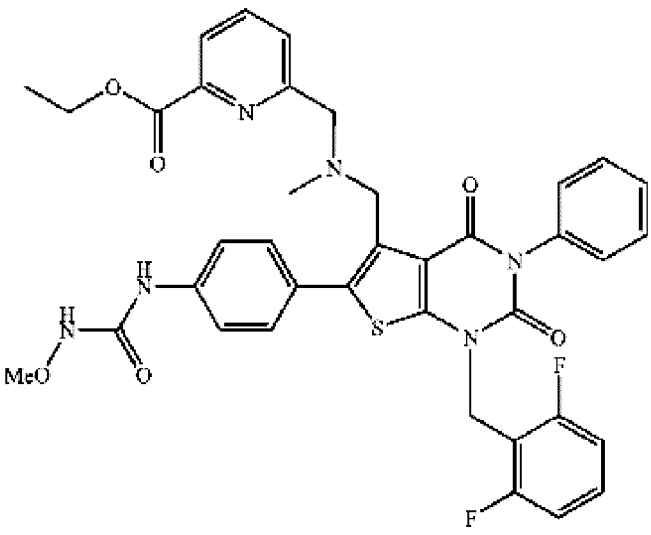
		<p>1-ильная форма (2)</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>: 2,07 (3H, c), 2,55-2,65 (2H, м), 3,30 (3H, c), 3,4-3,5 (2H, м), 3,74 (2H, c), 3,82 (3H, c), 4,55-4,65 (2H, м), 4,8-4,9 (2H, м), 5,30 (2H, c), 6,93 (2H, т, <math>J=7,8</math> Гц), 7,10 (1H, c), 7,2-7,4 (1H, м), 7,5-7,65 (5H, м), 8,69 (1H, c).</p>
10		<p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>: 2,11 (3H, c), 2,62 (2H, т, <math>J=5,8</math> Гц), 3,31 (3H, c), 3,44 (2H, т, <math>J=5,8</math> Гц), 3,78 (2H, c), 3,82 (3H, c), 4,55 (2H, т, <math>J=5,6</math> Гц), 4,79 (2H, т, <math>J=5,6</math> Гц), 5,27 (2H, c), 6,91 (2H, т, <math>J=8,2</math> Гц), 7,10 (1H, c), 7,2-7,4 (2H, м), 7,51 (2H, c), 7,45-7,65 (4H, м).</p>
11		<p>2-ильная форма (1)</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>: 2,23 (3H, c), 3,00 (2H, т, <math>J=6,3</math> Гц), 3,78 (2H, c), 3,82 (3H, c), 4,45 (2H, т, <math>J=6,3</math> Гц), 5,37 (2H, c), 6,92 (2H, т, <math>J=8,2</math> Гц), 6,85-6,95 (1H, м), 7,11 (1H, c), 7,2-7,6 (12H, м).</p>

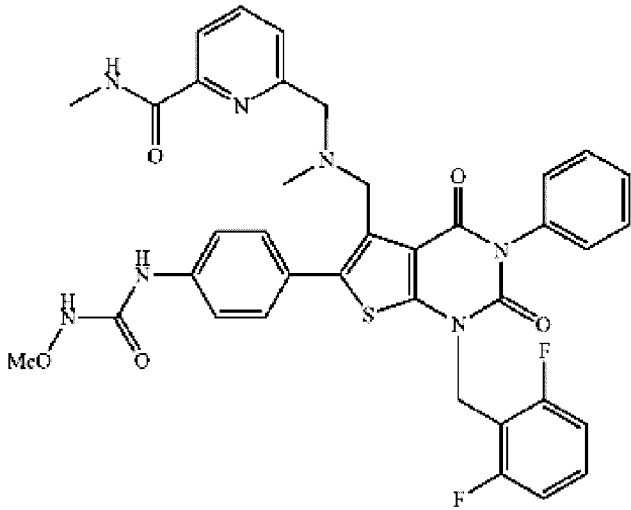
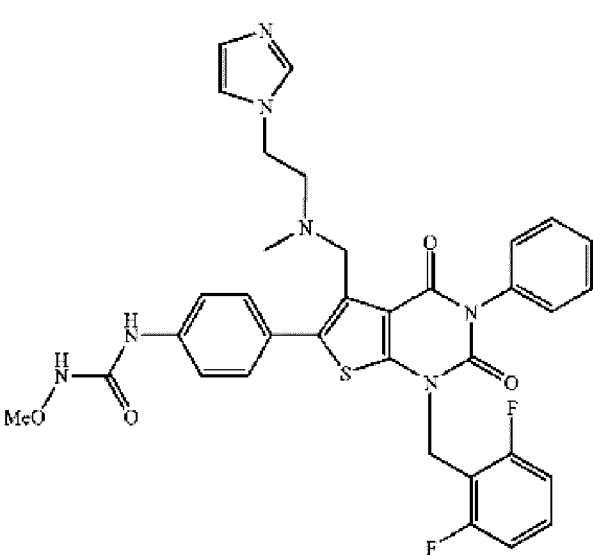
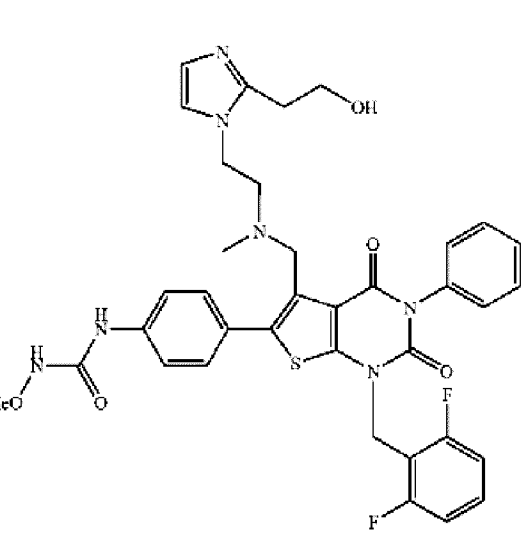
		<p>1-ильная форма (2)</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>: 2,14 (3H, c), 2,82 (2H, т, <math>J=6,0</math> Гц), 3,80 (2H, c), 3,82 (3H, c), 4,39 (2H, т, <math>J=6,0</math> Гц), 5,37 (2H, c), 6,92 (2H, т, <math>J=8,2</math> Гц), 6,85-6,95 (1H, м), 7,14 (1H, c), 7,2-7,55 (11H, м), 7,63 (1H, c).</p>
12		<p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>: 2,20 (3H, c), 2,85 (4H, c), 3,82 (5H, c), 5,37 (2H, c), 6,93 (2H, т, <math>J=8,2</math> Гц), 6,95-7,1 (2H, м), 7,14 (1H, c), 7,2-7,55 (11H, м), 7,60 (1H, c), 8,43 (1H, д, <math>J=4,0</math> Гц).</p>
13		<p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>: 2,18 (3H, c), 2,68 (4H, c), 3,83 (5H, c), 5,37 (2H, c), 6,85-7,0 (5H, м), 7,16 (1H, c), 7,2-7,65 (10H, м), 8,35-8,4 (2H, м).</p>

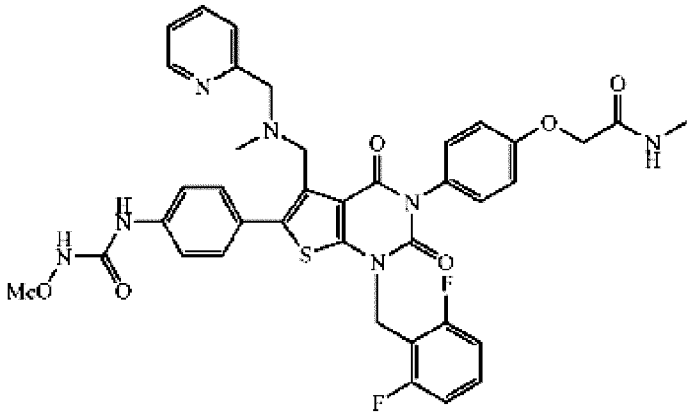
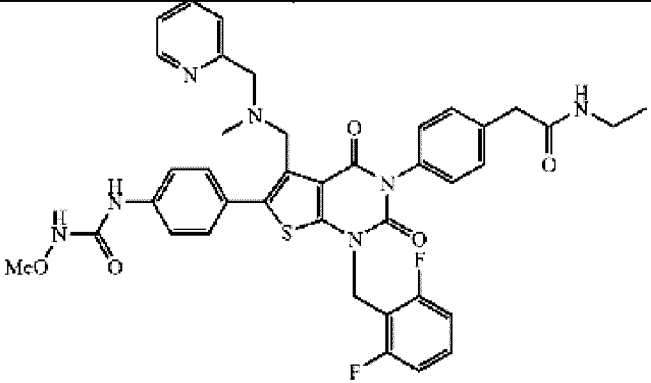
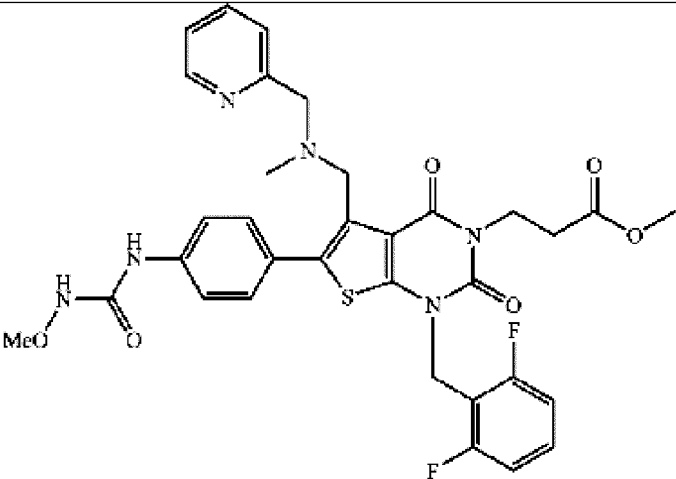
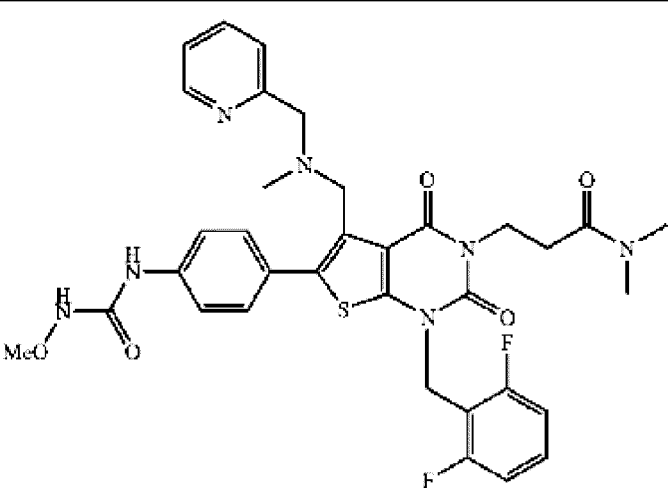


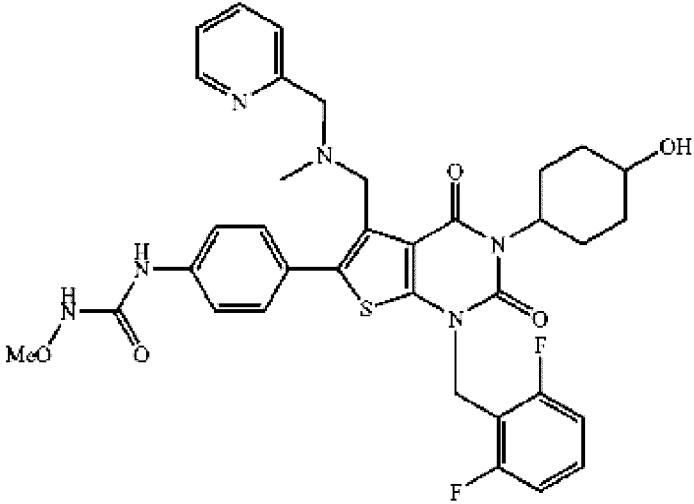
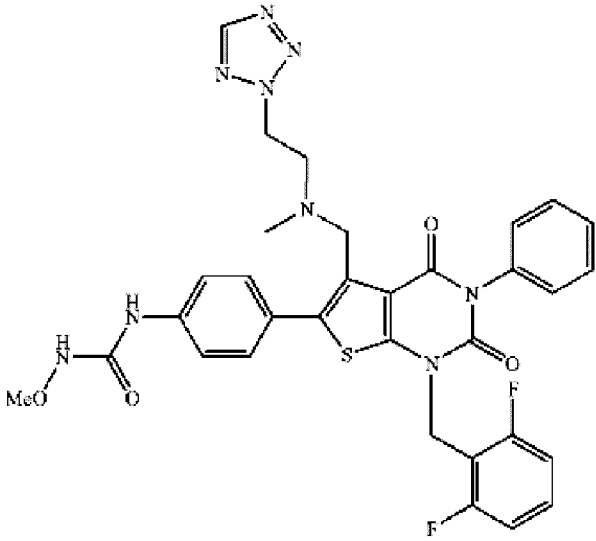
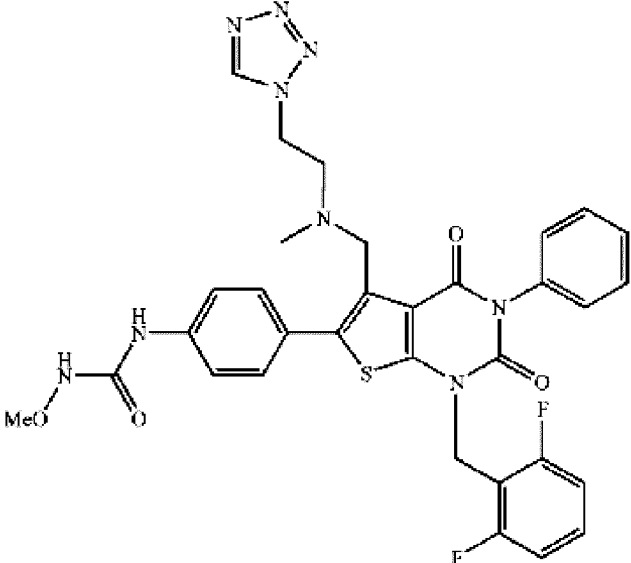
14		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,10 (3H, c), 3,71 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,99 (2H, c), 5,36 (2H, c), 6,92 (2H, t, $J=8,2$ Гц), 7,0-7,1 (1H, м), 7,15 (1H, c), 7,2-7,35 (4H, м), 7,4-7,65 (9H, м), 8,4-8,5 (1H, м).
15		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,10 (3H, c), 3,71 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,97 (2H, c), 5,35 (2H, c), 6,93 (2H, t, $J=8,2$ Гц), 7,0-7,7 (14H, м), 8,4-8,5 (1H, м).
16		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,19 (3H, c), 2,85 (4H, c), 3,82 (5H, c), 5,36 (2H, c), 6,9 -7,55 (13H, м), 7,60 (1H, c), 8,4-8,45 (1H, м).

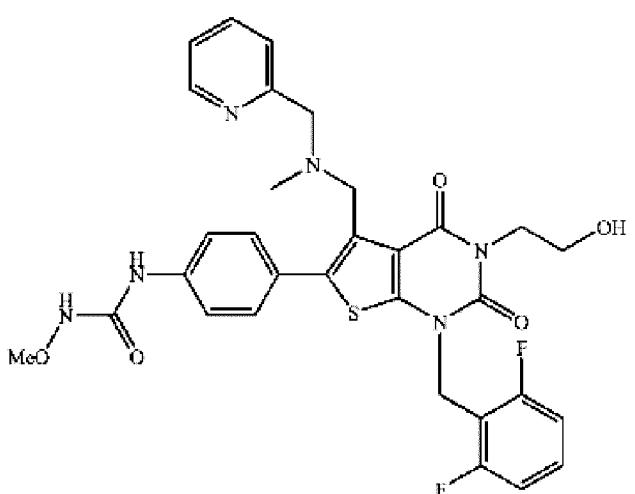
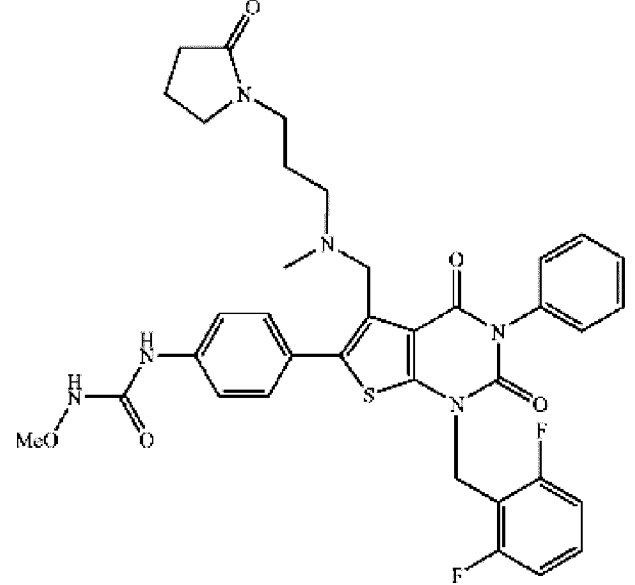
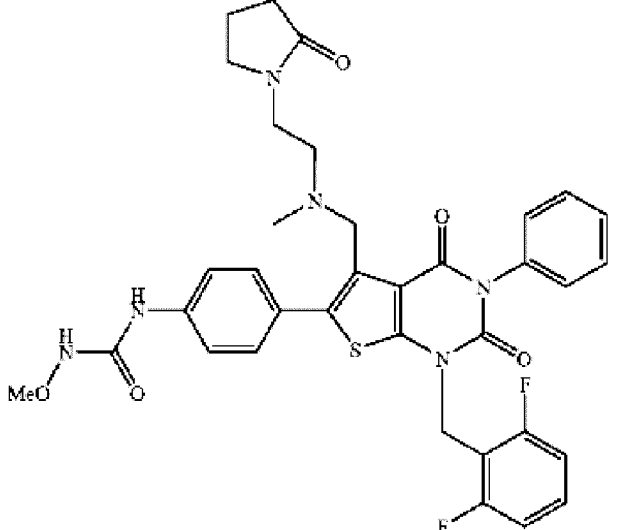
17		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,21 (3H, c), 2,8-2,9 (4H, м), 3,82 (5H, c), 5,34 (2H, шир. c), 6,85-7,75 (13H, м), 7,60 (1H, c), 7,85-7,95 (1H, м), 8,4-8,5 (1H, м), 8,65-8,75 (1H, м).
18		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,04 (3H, c), 3,58 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,92 (2H, c), 5,37 (2H, c), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,05-7,7 (14H, м), 8,35-8,45 (2H, м).
19		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,13 (3H, c), 3,72 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,97 (2H, c), 4,05-4,1 (1H, м), 4,65-4,75 (2H, м), 5,37 (2H, c), 6,93 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 6,9-7,05 (1H, м), 7,1-7,2 (2H, м), 7,2-7,7 (12H, м).

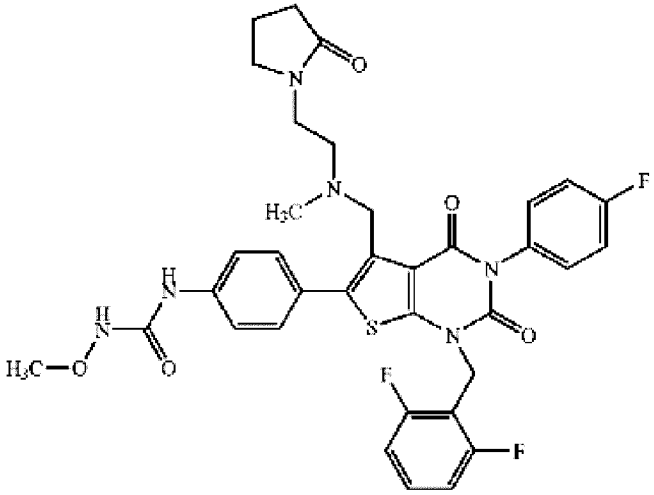
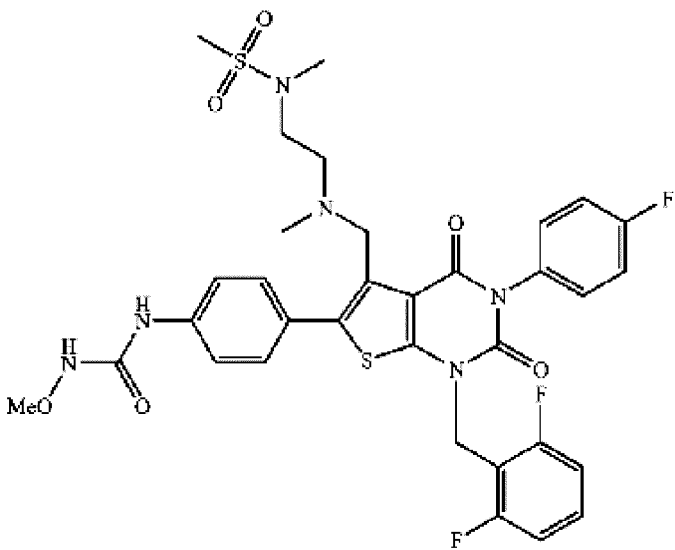
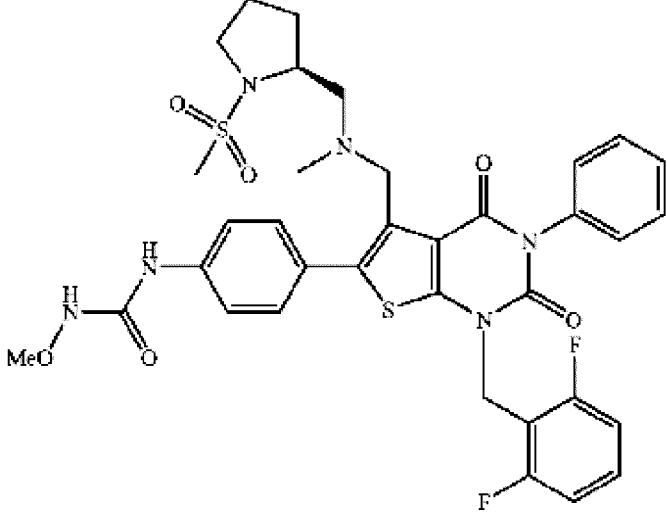
20		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,09 (3H, c), 3,76 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,93 (3H, c), 3,99 (2H, c), 5,35 (2H, c), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,26 (1H, c), 7,2-7,6 (11H, м), 7,64 (1H, c), 8,05-8,15 (1H, м), 9,0-9,05 (1H, c).
21		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,21(3H, c), 3,00 (3H, д, $J=4,6$ Гц), 3,74 (2H, c), 3,84 (3H, c), 3,92 (2H, c), 5,36 (2H, c), 6,5-6,65 (1H, м), 6,92 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 7,15-7,6 (12H, м), 7,71 (1H, c), 7,9-8,0 (1H, м), 8,80-8,85 (1H, м).
22		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,40 (3H, т, $J=7,2$ Гц), 2,10 (3H, c), 3,79 (2H, c), 3,83 (3H, c), 4,01(2H, c), 4,43 (2H, к, $J=7,2$ Гц), 5,35 (2H, c), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,15 (1H, c), 7,2-7,7 (13H, м), 7,88 (1H, д, $J=7,4$ Гц).

23		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,13 (3H, c), 2,95 (3H, д, $J=5,2$ Гц), 3,74 (2H, c), 3,84 (3H, c), 3,99 (2H, c), 5,36 (2H, c), 6,93 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,15-7,7 (13H, м), 7,9-8,1 (3H, м).
24		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,17 (3H, c), 2,6-2,8 (2H, м), 3,80 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,9-4,0 (2H, м), 5,38 (2H, c), 6,78 (1H, c), 6,85-7,0 (3H, м), 7,2-7,6 (12H, м), 7,71 (1H, c).
25		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,9-2,1 (2H, м), 2,16 (3H, c), 2,6-2,8 (4H, м), 3,78 (2H, c), 3,83 (2H, c), 3,9-4,0 (2H, м), 5,38 (2H, c), 6,70 (1H, c), 6,80 (1H, c), 6,94 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 7,2-7,6 (11H, м), 7,73 (1H, c).

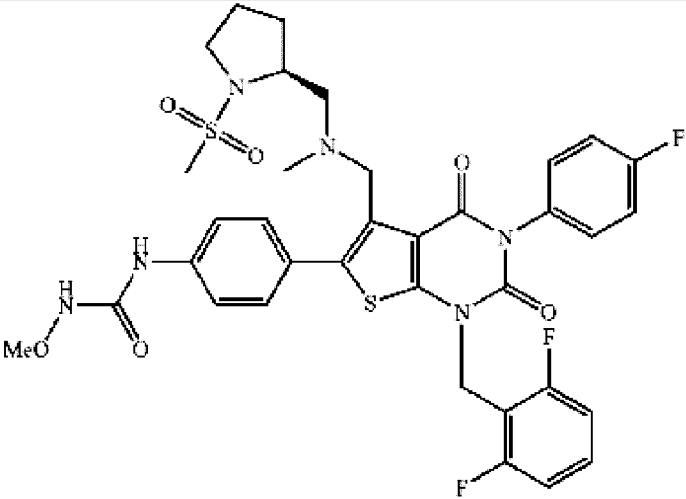
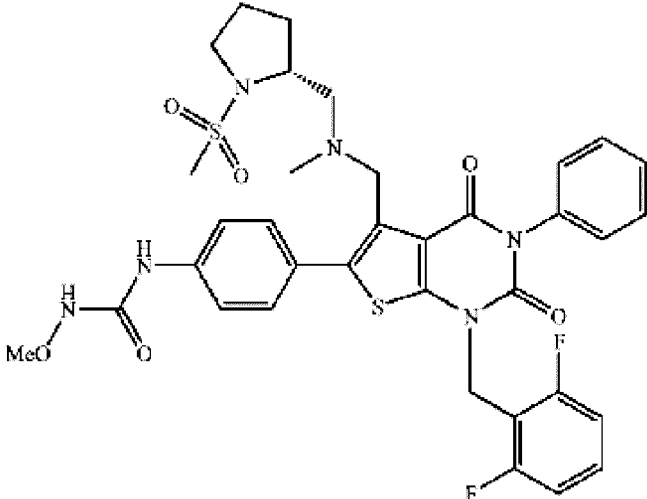
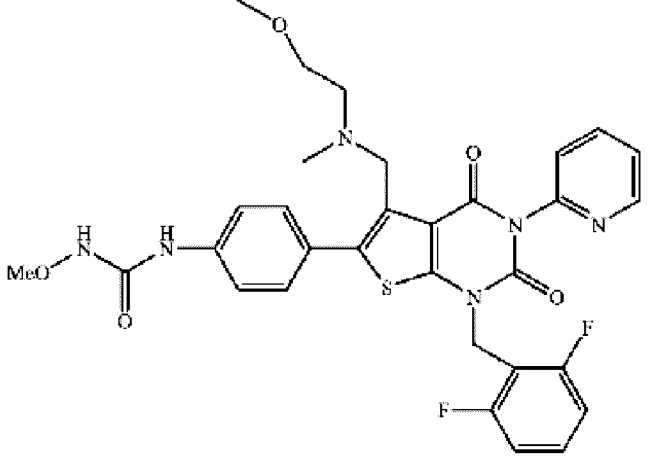
26		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,09 (3H, c), 2,93 (3H, д, $J=4,8$ Гц), 3,72 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,97 (2H, c), 4,55 (2H, c), 5,35 (2H, c), 6,55-6,65 (1H, м), 6,92 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 7,0-7,65 (14H, м), 8,44 (1H, д, $J=6,0$ Гц).
27		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,10 (3H, т, $J=7,2$ Гц), 2,10 (3H, c), 3,2-3,4 (2H, м), 3,64 (2H, c), 3,72 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,98 (2H, c), 5,36 (2H, c), 5,45-5,55 (1H, м), 6,93 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 7,0-7,1 (1H, м), 7,16 (1H, c), 7,25-7,7 (12H, м), 8,44 (1H, д, $J=4,0$ Гц).
28		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,10 (3H, c), 2,65-2,8 (2H, м), 3,68 (3H, c), 3,72 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,98 (2H, c), 4,3-4,5 (2H, м), 5,31 (2H, c), 6,91 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 7,0-7,4 (5H, м), 7,45-7,65 (5H, м), 8,4-8,5 (1H, м).
29		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,09 (3H, c), 2,75 (3H, д, $J=7,8$ Гц), 2,94 (3H, c), 3,02 (3H, c), 3,73 (2H, c), 3,83 (3H, c), 4,07 (2H, c), 4,40 (2H, т, $J=7,8$ Гц), 5,33 (2H, c), 6,91 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,0-7,35 (5H, м), 7,5-7,65 (5H, м), 8,45 (1H, д, $J=4,0$ Гц).

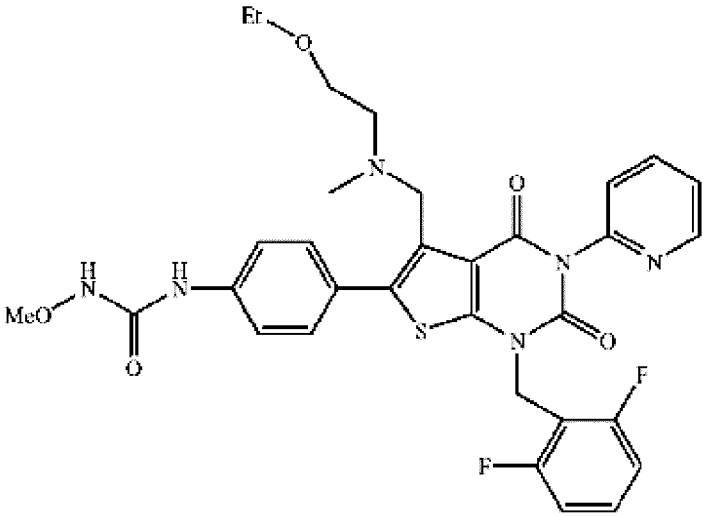
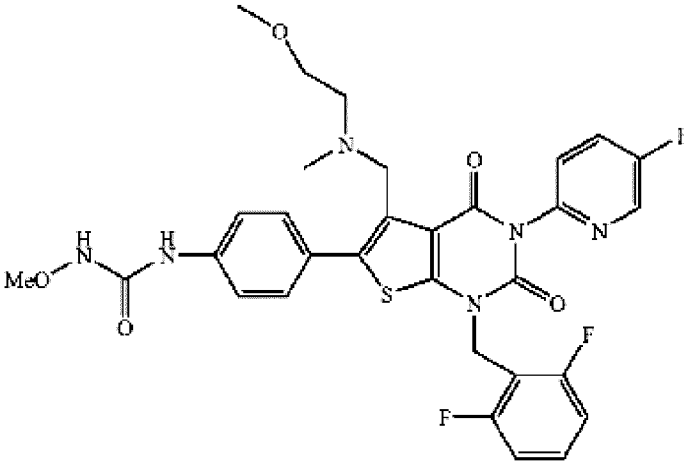
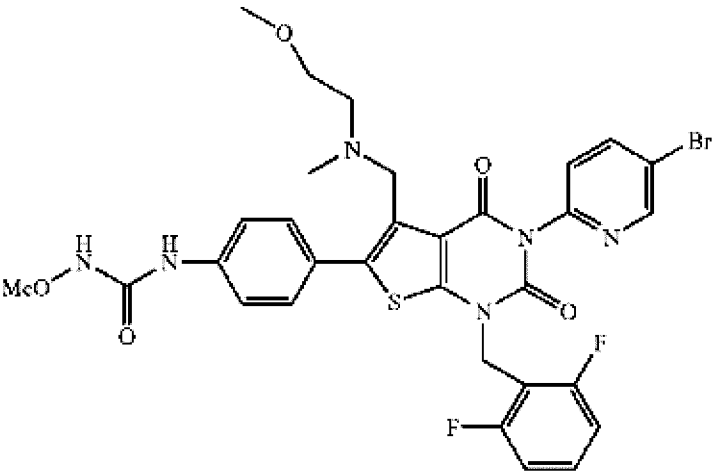
30		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,4-1,8 (4H, м), 2,0-2,1 (2H, м), 2,12 (3H, с), 2,55-2,75 (2H, м), 3,73 (2H, с), 3,7-3,8 (1H, м), 3,82 (3H, с), 3,98 (2H, с), 4,9-5,1 (1H, шир. м), 5,29 (2H, с), 6,91 (2H, т, J=8,2 Гц), 7,0-7,4 (7H, м), 7,45-7,65 (5H, м), 8,45 (1H, д, J=4,8 Гц).
31	 	<p>2-ильная форма (1)</p> <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,25 (3H, с), 3,04 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,78 (2H, с), 3,83 (3H, с), 4,66 (2H, т, J=6,2 Гц), 5,38 (2H, с), 6,94 (2H, т, J=8,0 Гц), 7,16 (1H, с), 7,2-7,6 (10H, м), 7,64 (1H, с), 8,30 (1H, с). <p>1-ильная форма (2)</p> <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,02 (3H, с), 2,7-2,8 (2H, м), 3,78 (2H, с), 3,83 (3H, с), 4,4-4,5 (2H, м), 5,38 (2H, с), 6,92 (2H, т, J=8,0 Гц), 7,17 (1H, с), 7,25-7,65 (10H, м), 7,66

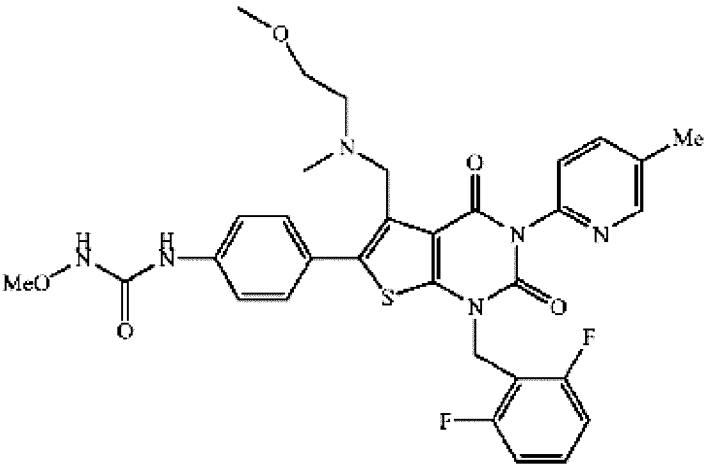
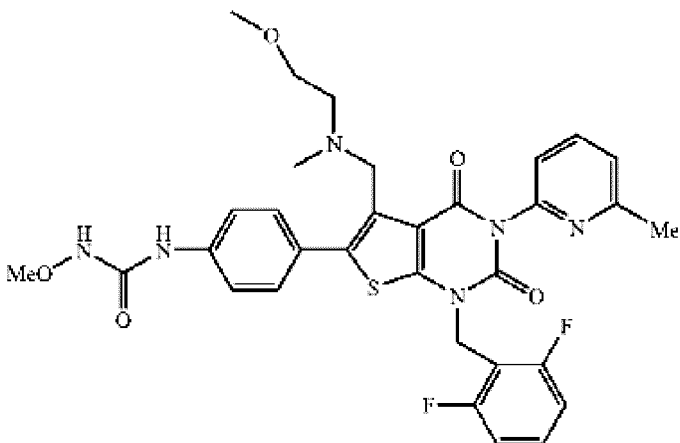
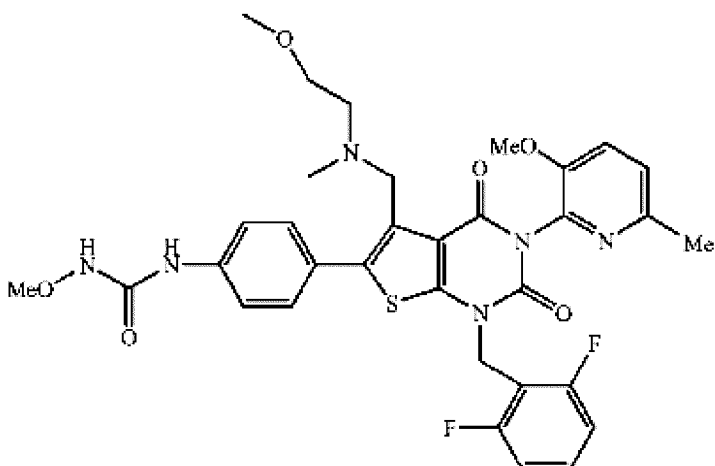
32		(1H, c).  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,22 (3H, c), 3,3-3,5 (1H, шир.), 3,78 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,9-4,05 (2H, м), 3,99 (2H, c), 4,35-4,4 (2H, м), 5,27 (2H, c), 6,91 (2H, т, J=8,0 Гц), 6,9-7,1 (1H, м), 7,15 (1H, c), 7,2-7,65 (8H, м), 8,35-8,4 (1H, м).
33		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,5-1,7 (2H, м), 1,8-2,0 (2H, м), 2,05 (3H, c), 2,25-2,45 (4H, м), 3,15 (2H, т, J=7,8 Гц), 3,23 (2H, т, J=7,2 Гц), 3,76 (2H, c), 3,83 (3H, c), 5,37 (2H, c), 6,93 (2H, т, J=8,0 Гц), 7,15 (1H, c), 7,2-7,6 (10H, м), 7,67 (1H, c).
34		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,7-1,85 (2H, м), 2,14 (3H, c), 2,21 (2H, т, J=8,1 Гц), 2,54 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,19 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,29 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,77 (2H, c), 3,83 (3H, c), 5,38 (2H, c), 6,93 (2H, т, J=8,1 Гц), 7,18 (1H, c), 7,25-7,7 (11H, м).

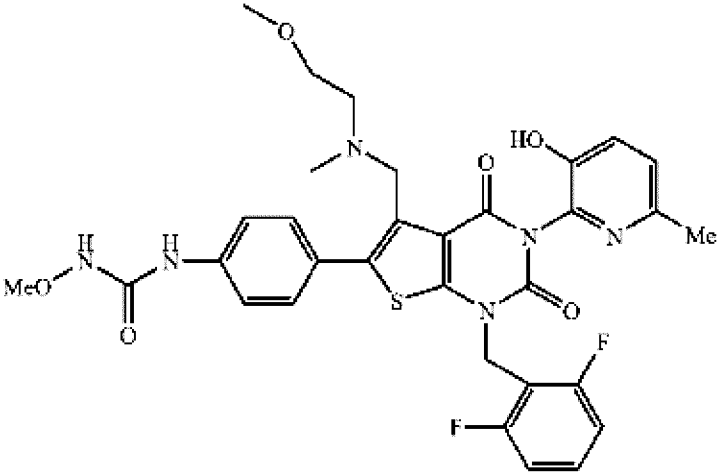
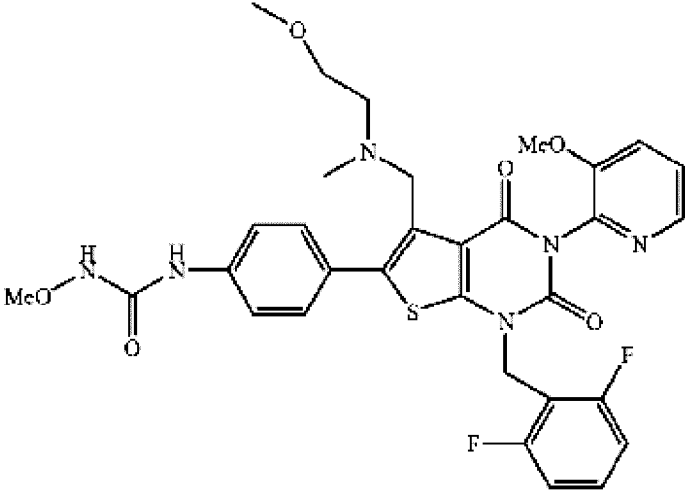
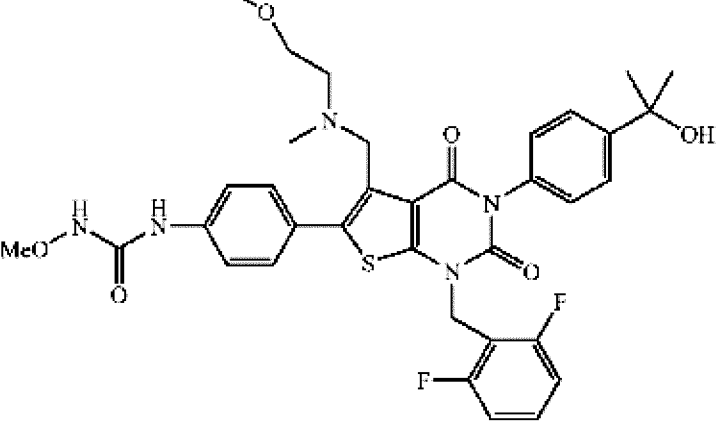
35		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,7-1,9 (2H, м), 2,15 (3H, с), 2,15-2,3 (2H, м), 2,52 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,20 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 3,29 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,77 (2H, с), 3,83 (3H, с), 5,37 (2H, с), 6,93 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,1-7,35 (6H, м), 7,5-7,65 (4H, м), 7,64 (1H, с).
36		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,13 (3H, с), 2,55 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,70 (3H, с), 2,71 (3H, с), 3,15 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,81 (2H, с), 3,83 (3H, с), 5,37 (2H, с), 6,93 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,1-7,7 (11H, м).
37		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,7-1,85 (4H, м), 2,08 (3H, с), 2,2-2,4 (1H, м), 2,5-2,65 (1H, м), 2,72 (3H, с), 3,15-3,3 (2H, м), 3,7-3,9 (3H, м), 3,83 (3H, с), 5,37 (2H, с), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,13 (1H, с), 7,2-7,7 (11H, м).

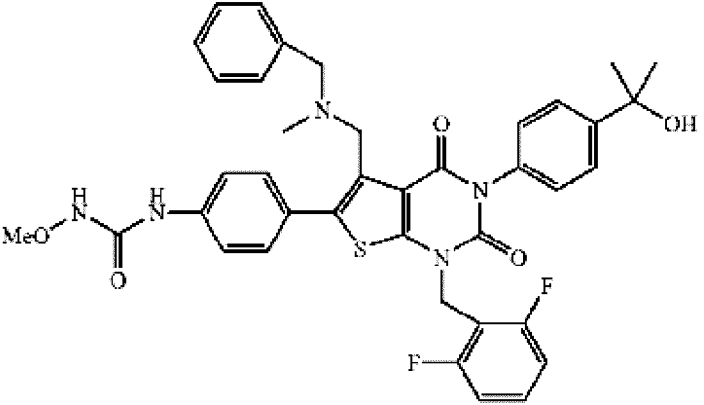
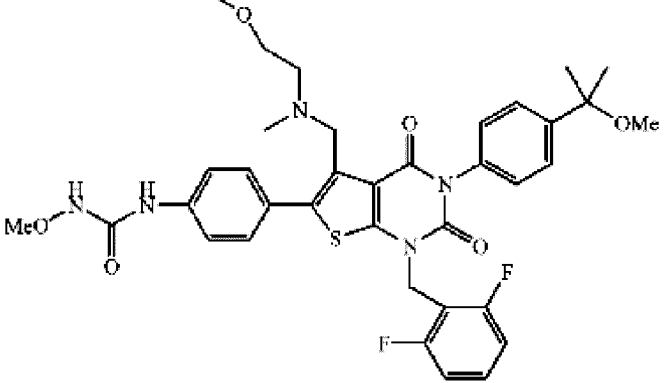
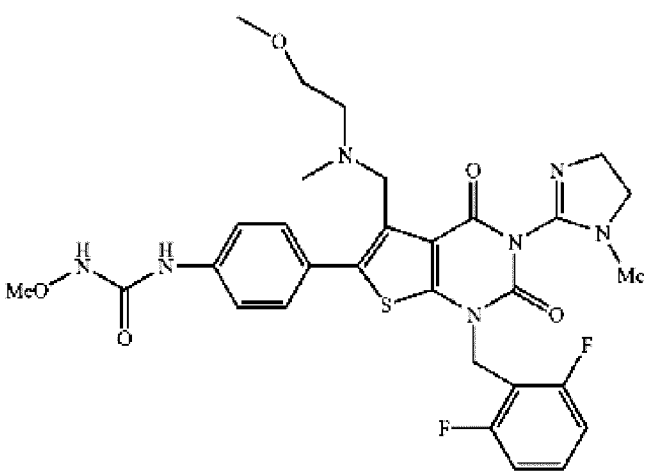


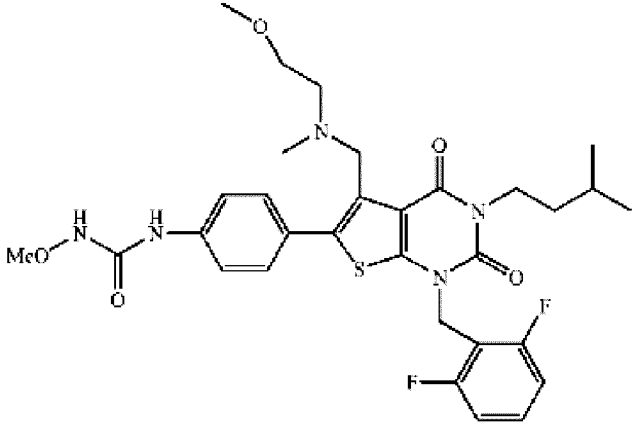
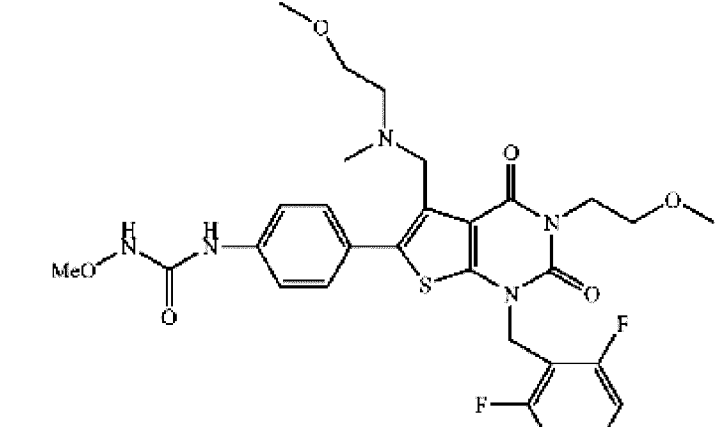
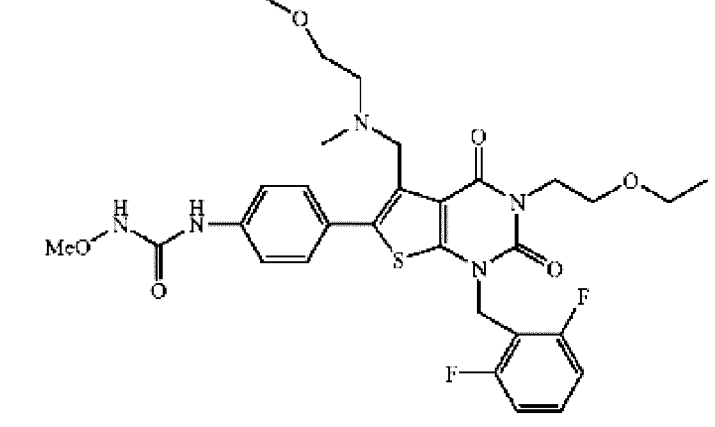
38		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,7-1,85 (4H, м), 2,09 (3H, с), 2,25-2,35 (1H, м), 2,55 -2,65 (1H, м), 2,71 (3H, с), 3,15-3,3 (2H, м), 3,65-3,7 (2H, м), 3,74 (1H, д, $J=12,0$ Гц), 3,83 (3H, с), 3,87 (1H, д, $J=12,0$ Гц), 5,36 (2H, с), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 6,85-6,95 (1H, м), 7,1-7,35 (5H, м), 7,49 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 7,55 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 7,62 (1H, с).
39		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,7-1,85 (4H, м), 2,08 (3H, с), 2,2-2,4 (1H, м), 2,5-2,65 (1H, м), 2,72 (3H, с), 3,15-3,3 (2H, м), 3,7-3,9 (3H, м), 3,83 (3H, с), 5,37 (2H, с), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,13 (1H, с), 7,2-7,7 (11H, м).
40		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,15 (3H, с), 2,62 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,26 (3H, с), 3,41 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,80 (3H, с), 3,81 (2H, шир. с), 5,34 (2H, шир. с), 6,91 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 7,24-7,40 (4H, м), 7,53 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 7,62 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 7,65 (1H, с), 7,88 (1H, дт, $J=1,5$ Гц, 7,8 Гц), 8,67-8,69 (1H, м).

41		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,13 (3H, т, $J=6,9$ Гц), 2,15 (3H, с), 2,63 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,39 (2H, к, $J=6,9$ Гц), 3,44 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,80 (2H, шир. с), 3,81 (3H, с), 5,34 (2H, шир. с), 6,91 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 7,19 (1H, с), 7,27--7,32 (1H, м), 7,35--7,41 (2H, м), 7,53 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 7,63 (1H, с), 7,64 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 7,88 (1H, дт, $J=1,2$ Гц, 7,5 Гц), 8,68 (1H, дт, $J=0,9$ Гц, 4,8 Гц).
42		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,13 (3H, с), 2,62 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,26 (3H, с), 3,41 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,80 (2H, шир. с), 3,82 (3H, с), 5,33 (2H, шир. с), 6,92 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 7,19 (1H, с), 7,28-7,38 (2H, м), 7,52-7,63 (6H, м), 8,51 (1H, д, $J=3,0$ Гц).
43		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,13 (3H, с), 2,62 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,26 (3H, с), 3,41 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,78 (2H, шир. с), 3,80 (3H, с), 5,32 (2H, шир. с), 6,92 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 7,27 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,27-7,33 (1H, м), 7,37 (1H, с), 7,54 (2H, д, $J=9,0$ Гц), 7,60 (2H, д, $J=9,0$ Гц), 7,64 (1H, с), 7,98 (1H, дд, $J=2,7$ Гц, 8,4 Гц), 8,72 (1H, д, $J=2,7$ Гц).

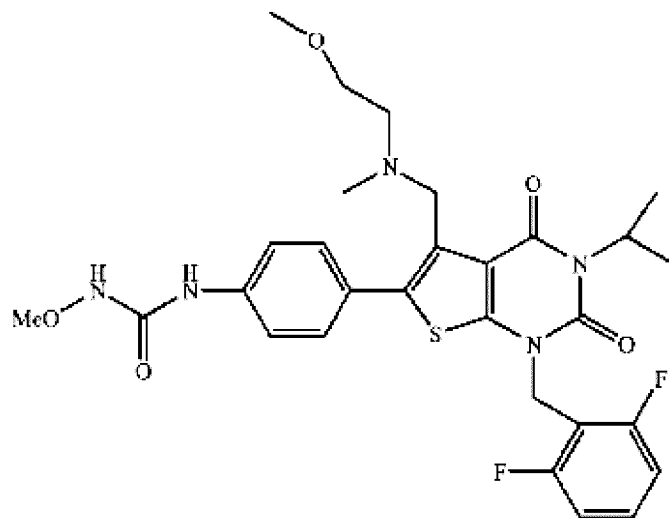
44		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,14 (3H, c), 2,39 (3H, c), 2,62 (2H, т, $J=5,7$ Гц), 3,26 (3H, c), 3,41 (2H, т, $J=5,7$ Гц), 3,77 (2H, шир. c), 3,80 (3H, c), 5,26 (1H, шир. c), 5,38 (1H, шир. c), 6,91 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 7,23-7,34 (2H, м), 7,42 (1H, c), 7,53 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,62 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,66 (1H, c), 7,66-7,69 (1H, м), 8,48 (1H, д, $J=2,4$ Гц).
45		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,15 (3H, c), 2,60 (3H, c), 2,62 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,27 (3H, c), 3,41 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,66-3,94 (2H, м), 3,81 (3H, c), 5,15 (1H, д, $J=15,3$ Гц), 5,48 (1H, д, $J=15,3$ Гц), 6,91 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 7,16 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,25 (1H, c), 7,26-7,35 (1H, м), 7,53 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,63 (1H, c), 7,53 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,64 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,76 (1H, т, $J=7,8$ Гц).
46		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,13 (3H, c), 2,51 (3H, c), 2,62 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,26 (3H, c), 3,40 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,77 (1H, д, $J=12,3$ Гц), 3,77 (3H, c), 3,79 (3H, c), 3,86 (1H, д, $J=12,3$ Гц), 5,24 (1H, д, $J=15,6$ Гц), 5,40 (1H, д, $J=15,6$ Гц), 6,90 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,23-7,34 (1H, м), 7,27 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,51 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,58 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,65 (1H, c), 7,69 (1H, c).

47		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,11 (3H, c), 2,48 (3H, c), 2,51-2,59 (2H, м), 3,20 (3H, c), 3,30-3,46 (4H, м), 3,60 (1H, д, $J=12,3$ Гц), 3,79 (3H, c), 4,05 (1H, д, $J=12,3$ Гц), 5,21 (1H, д, $J=15,6$ Гц), 5,31 (1H, д, $J=15,6$ Гц), 6,88 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 7,07 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,21-7,31 (2H, м), 7,43-7,51 (4H, м), 7,69 (1H, c).
48		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,20 (3H, c), 2,63 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,28 (3H, c), 3,41 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,78 (1H, д, $J=12,3$ Гц), 3,82 (3H, c), 3,84 (3H, c), 3,88 (1H, д, $J=12,3$ Гц), 5,35 (2H, c), 6,92 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 7,17 (1H, c), 7,23-7,39 (3H, м), 7,54 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 7,57 (1H, c), 7,69 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 8,23-8,27 (1H, м).
49		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,60 (6H, c), 1,79 (1H, c), 2,14 (3H, c), 2,63 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,27 (3H, c), 3,41 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,81 (3H, c), 3,82 (2H, c), 5,36 (2H, c), 6,92 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 7,20-7,34 (4H, м), 7,53 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,60-7,63 (5H, м).

50		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,62 (6H, c), 1,77 (1H, c), 2,05 (3H, c), 3,56 (2H, c), 3,82 (3H, c), 3,90 (2H, c), 5,36 (2H, c), 6,91 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 7,14-7,38 (9H, м), 7,55 (2H, д, $J=9,0$ Гц), 7,62 (1H, c), 7,64 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,72 (2H, д, $J=8,4$ Гц).
51		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,55 (6H, c), 2,15 (3H, c), 2,64 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,11 (3H, c), 3,27 (3H, c), 3,41 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,82 (3H, c), 3,83 (2H, c), 5,36 (2H, c), 6,92 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 7,16 (1H, c), 7,24-7,36 (4H, м), 7,51-7,63 (6H, м).
52		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,15 (3H, c), 2,61 (2H, дт, $J=1,8$ Гц, 6,90 Гц), 3,27 (3H, c), 3,40 (2H, дт, $J=1,8$ Гц, 6,0 Гц), 3,53 (3H, c), 3,75 (1H, д, $J=12,3$ Гц), 3,80 (3H, c), 3,81 (1H, д, $J=12,3$ Гц), 5,12 (1H, д, $J=15,9$ Гц), 5,57 (1H, д, $J=15,9$ Гц), 6,91 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 6,99 (1H, д, $J=1,5$ Гц), 7,14 (1H, д, $J=1,5$ Гц), 7,28 (1H, c), 7,25-7,34 (1H, м), 7,53 (2H, д, $J=9,0$ Гц), 7,60 (2H, д, $J=9,0$ Гц), 7,70 (1H, c).

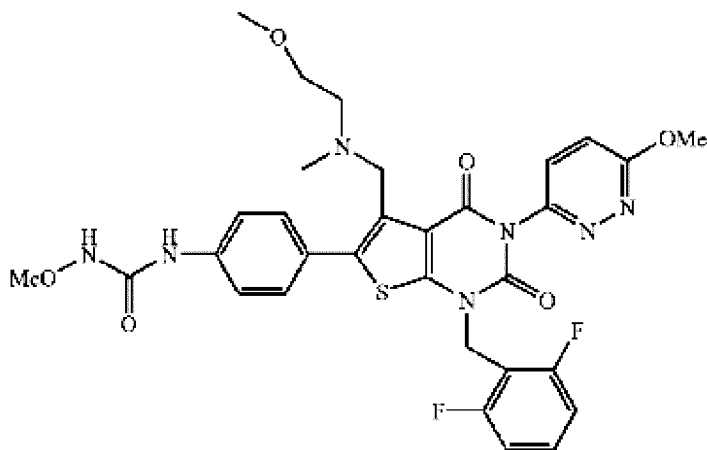
53		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0,98 (6H, д, $J=6,3$ Гц), 1,52-1,58 (2H, м), 1,64-1,71 (1H, м), 2,14 (3H, с), 2,66 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,30 (3H, с), 3,45 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,81 (3H, с), 3,85 (2H, с), 4,04-4,09 (2H, м), 5,33 (2H, с), 6,90 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 7,17 (1H, с), 7,24-7,35 (1H, м), 7,51 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,57 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,60 (1H, с).
54		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,14 (3H, с), 2,65 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,30 (3H, с), 3,36 (3H, с), 3,45 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,66 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,81 (3H, с), 3,84 (2H, с), 4,30 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 5,33 (2H, с), 6,90 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 7,15 (1H, с), 7,24-7,34 (1H, м), 7,51 (2H, д, $J=9,0$ Гц), 7,56 (2H, д, $J=9,0$ Гц), 7,60 (1H, м).
55		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,15 (3H, т, $J=6,9$ Гц), 2,14 (3H, с), 2,66 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,30 (3H, с), 3,45 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,54 (2H, к, $J=6,9$ Гц), 3,69 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,81 (3H, с), 3,84 (2H, с), 4,29 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 5,32 (2H, с), 6,89 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 7,17 (1H, с), 7,23-7,34 (1H, м), 7,52 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,57 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,60 (1H, м).

56

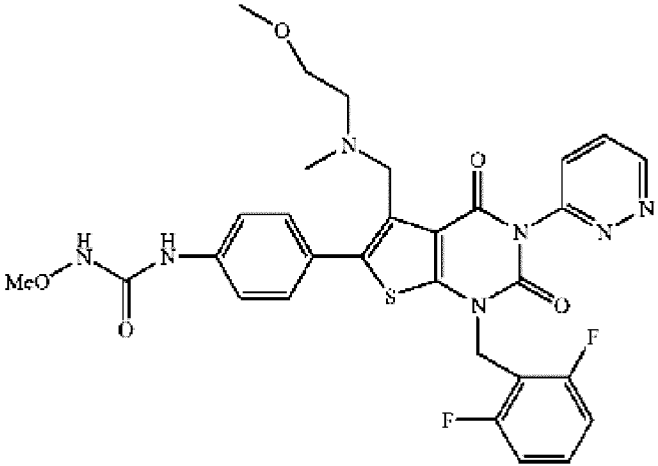
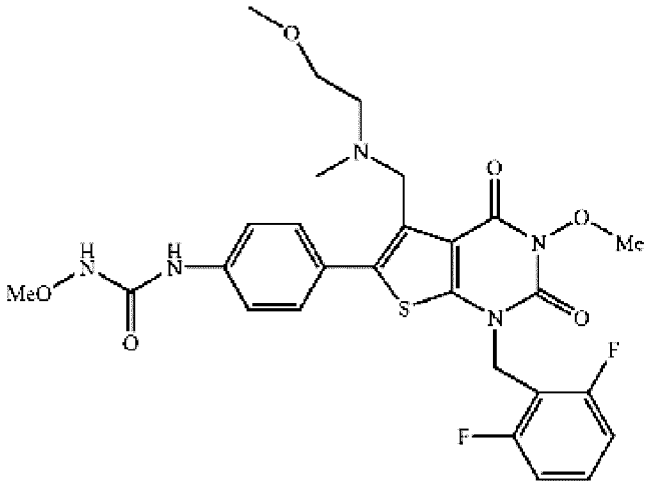
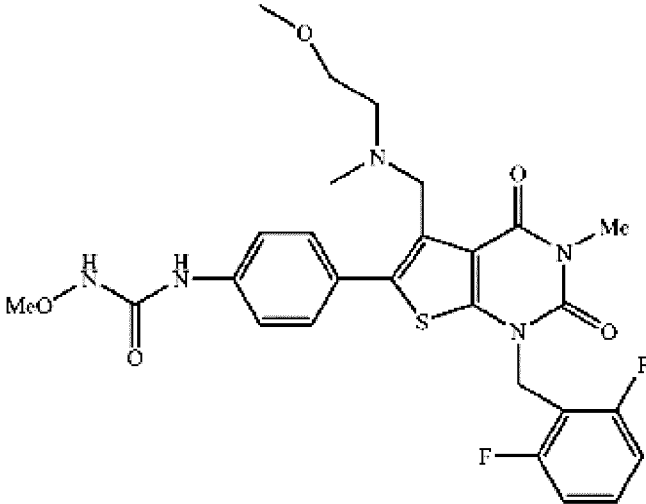


$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,52 (6H, д,  $J=6,9$  Гц), 2,13 (3H, с), 2,66 (2H, т,  $J=5,9$  Гц), 3,31 (3H, с), 3,46 (2H, т,  $J=5,9$  Гц), 3,82 (3H, с), 3,84 (2H, с), 5,31 (2H, с), 5,34 (1H, м), 6,90 (2H, т,  $J=8,1$  Гц), 7,16 (1H, с), 7,24-7,35 (1H, м), 7,52 (2H, д,  $J=8,4$  Гц), 7,55 (2H, д,  $J=8,4$  Гц), 7,60 (1H, м).

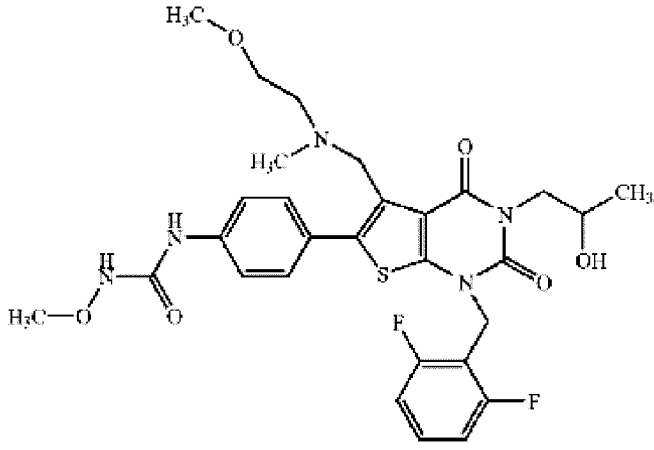
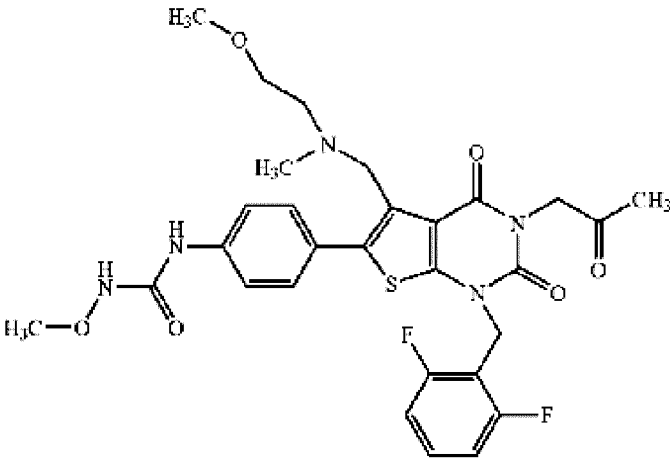
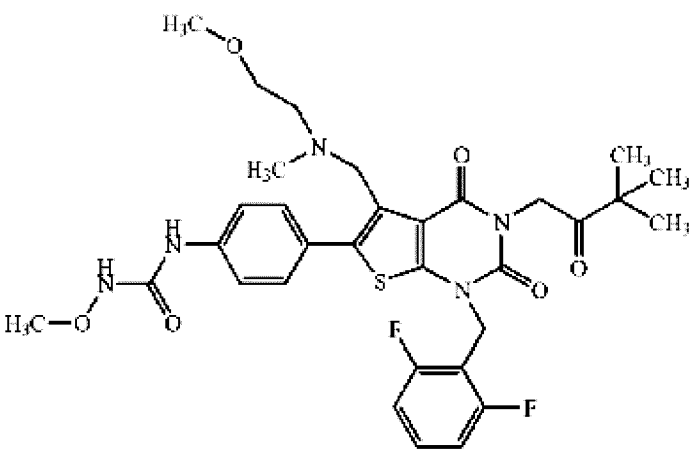
57

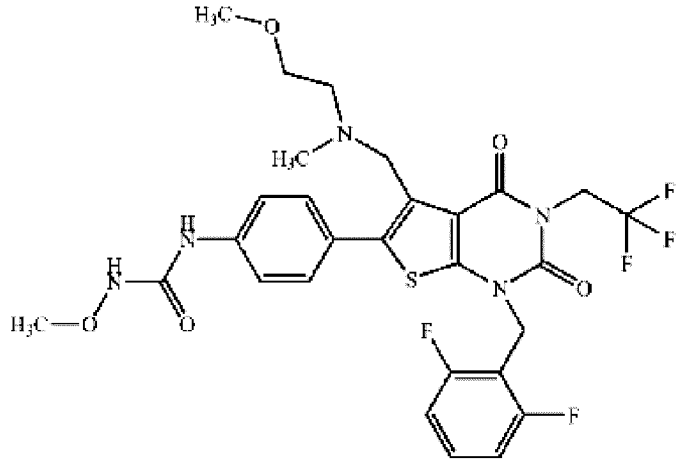
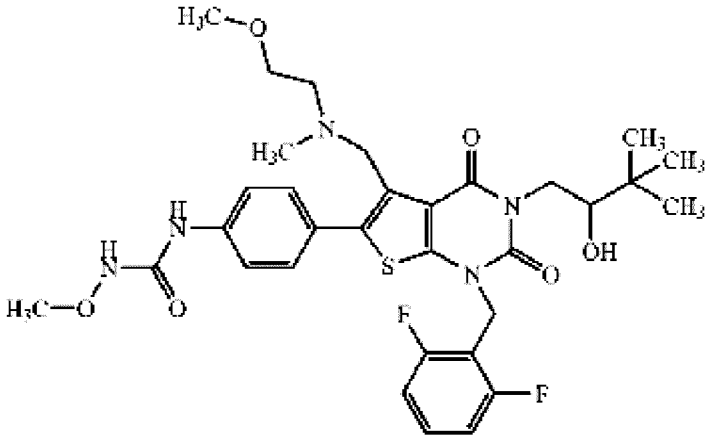
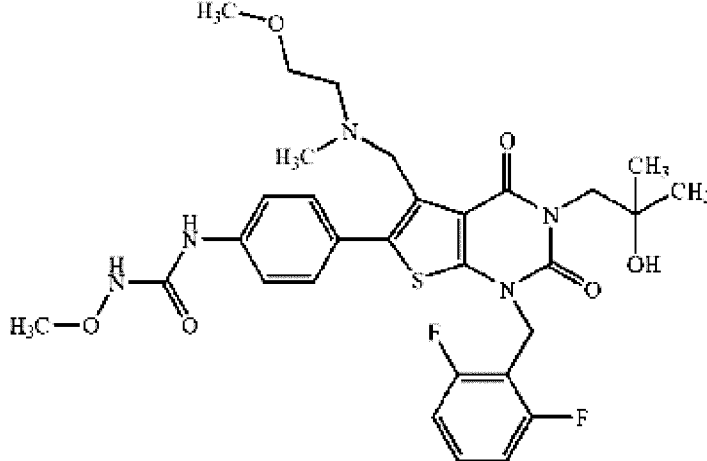


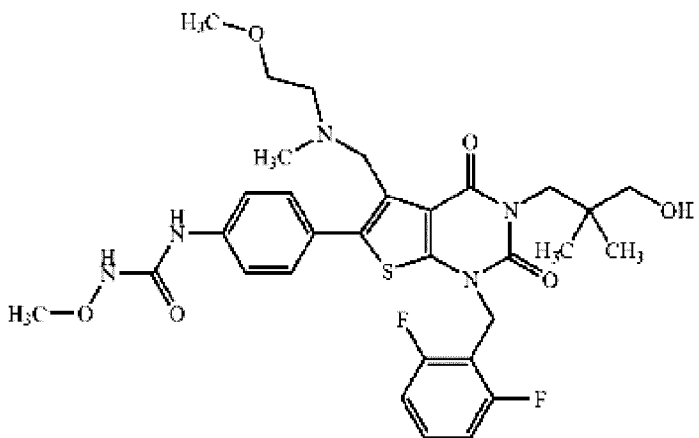
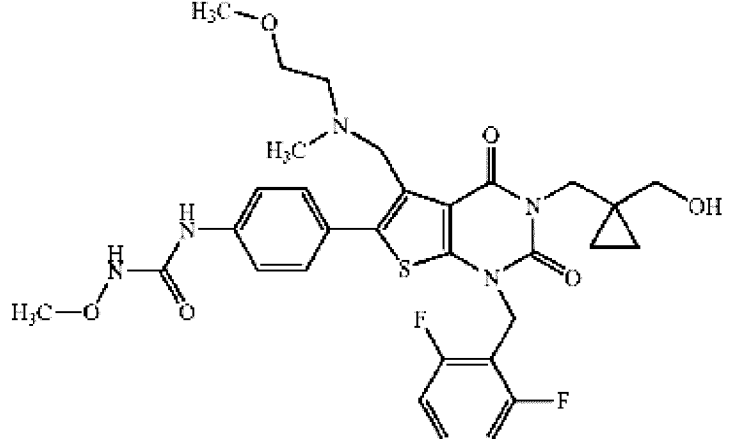
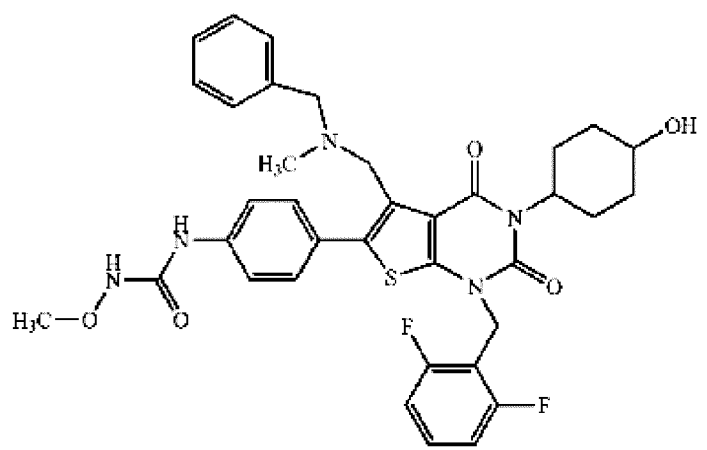
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,13 (3H, с), 2,62 (2H, т,  $J=5,7$  Гц), 3,26 (3H, с), 3,41 (2H, т,  $J=5,7$  Гц), 3,74 (2H, шир. с), 3,82 (3H, с), 4,18 (3H, с), 5,32 (2H, шир. с), 6,92 (2H, т,  $J=8,3$  Гц), 7,12 (1H, д,  $J=9,3$  Гц), 7,24 (1H, с), 7,29-7,35 (1H, м), 7,41 (2H, д,  $J=9,3$  Гц), 7,54 (2H, д,  $J=9,0$  Гц), 7,59 (2H, д,  $J=8,7$  Гц), 7,66 (1H, с).

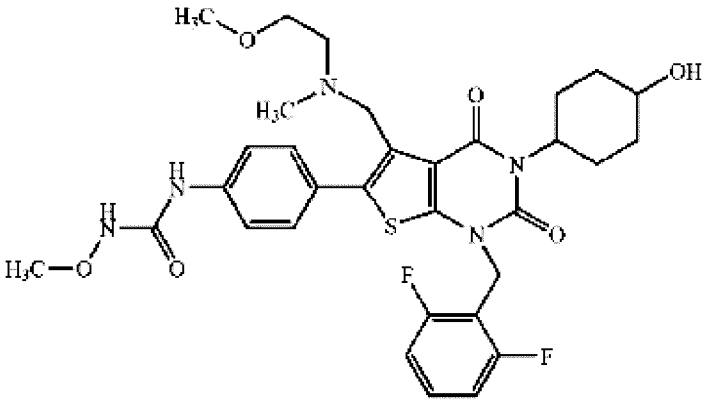
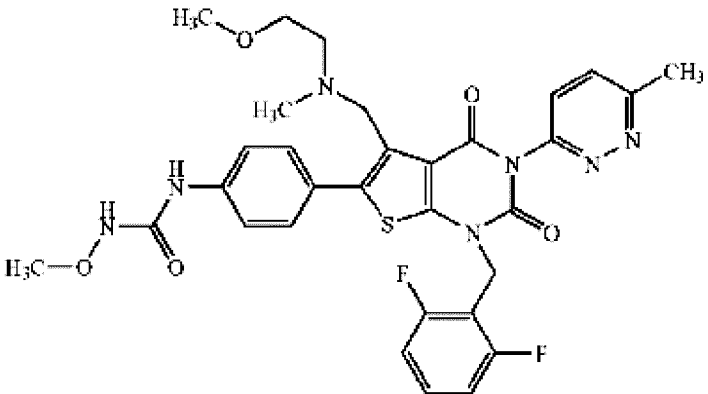
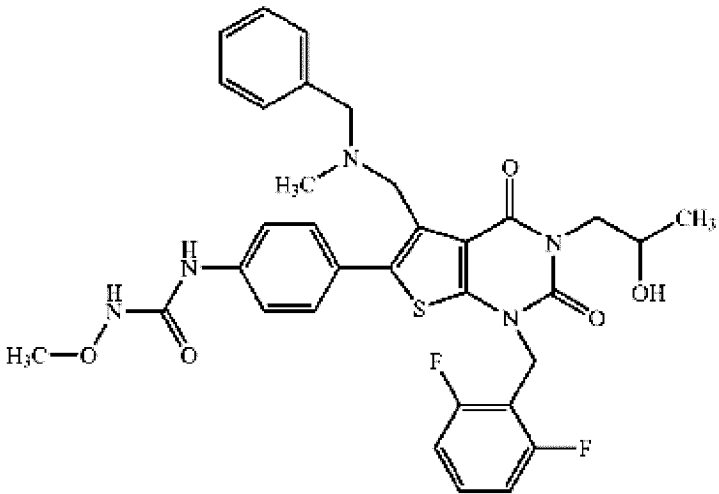
58		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,12 (3H, c), 2,61 (2H, т, $J=5,7$ Гц), 3,26 (3H, c), 3,39 (2H, т, $J=5,7$ Гц), 3,78 (2H, шир. c), 3,82 (3H, c), 5,34 (2H, шир. c), 6,93 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 7,26 (1H, c), 7,29-7,37 (1H, м), 7,53-7,61 (5H, м), 7,67 (1H, c), 7,69 (1H, дд, $J=4,8$ Гц, 8,4 Гц), 9,28 (1H, дд, $J=1,8$ Гц, 4,8 Гц).
59		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,14 (3H, c), 2,68 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,31 (3H, c), 3,47 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,82 (3H, c), 3,83 (2H, c), 4,06 (3H, c), 5,35 (2H, c), 6,92 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 7,20 (1H, c), 7,29-7,35 (1H, м), 7,55 (4H, c), 7,63 (1H, c).
60		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,13 (3H, c), 2,66 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,31 (3H, c), 3,45 (3H, c), 3,48 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,82 (3H, c), 3,84 (2H, c), 5,33 (2H, c), 6,91 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 7,17 (1H, c), 7,25-7,35 (1H, м), 7,55 (4H, c), 7,62 (1H, c).



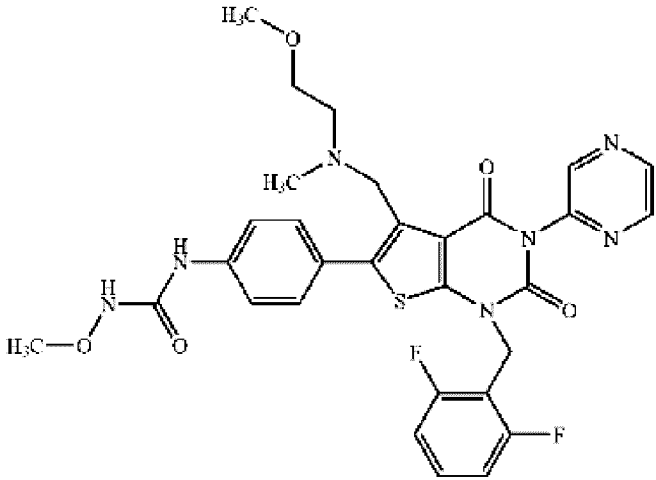
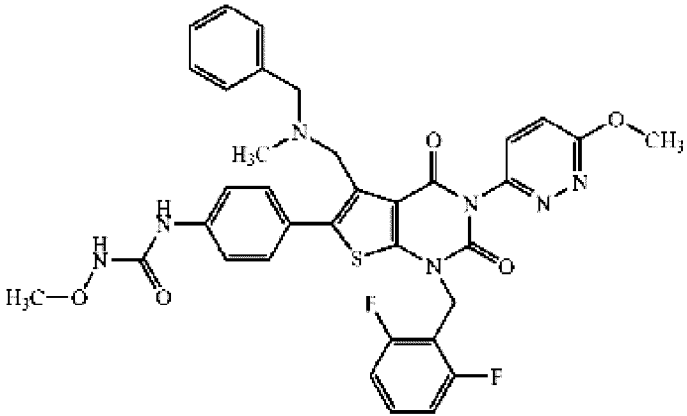
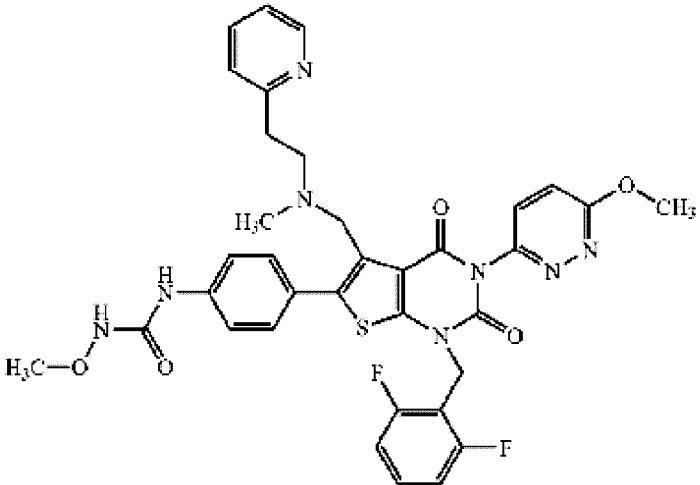
61		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,27 (3H, д, $J=5,6$ Гц), 2,12 (3H, с), 2,64 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 2,9-3,05 (1H, м), 3,30 (3H, с), 3,45 (2H, д, $J=5,8$ Гц), 3,82 (5H, с), 4,05-4,25 (1H, м), 4,18 (2H, с), 5,34 (2H, с), 6,91 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,2-7,4 (1H, м), 7,5-7,6 (3H, м), 7,63 (1H, с).
62		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,13 (3H, с), 2,27 (3H, с), 2,55-2,65 (2H, м), 3,29 (3H, с), 3,4-3,5 (2H, м), 3,82 (5H, с), 4,88 (2H, с), 5,33 (2H, с), 6,91 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 7,2-7,35 (1H, м), 7,5-7,65 (4H, м).
63		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,30 (9H, с), 2,12 (3H, с), 2,62 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,29 (3H, с), 3,44 (2H, д, $J=5,8$ Гц), 3,80 (2H, с), 3,82 (3H, с), 5,04 (2H, с), 5,33 (2H, с), 6,91 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,14 (1H, с), 7,2-7,3 (1H, м), 7,5-7,6 (4H, м), 7,61 (1H, с).

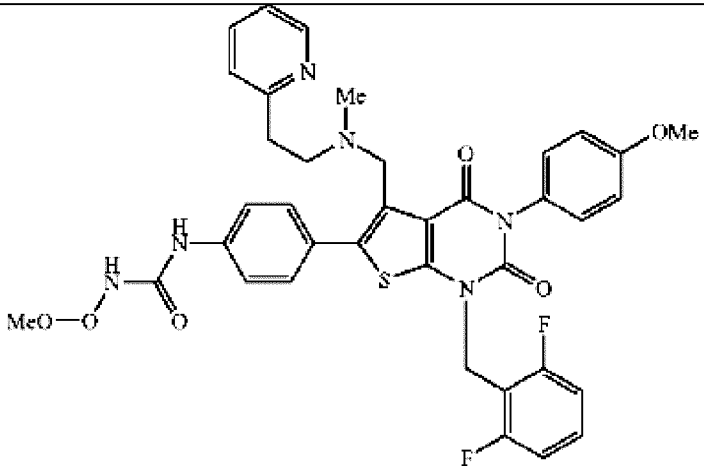
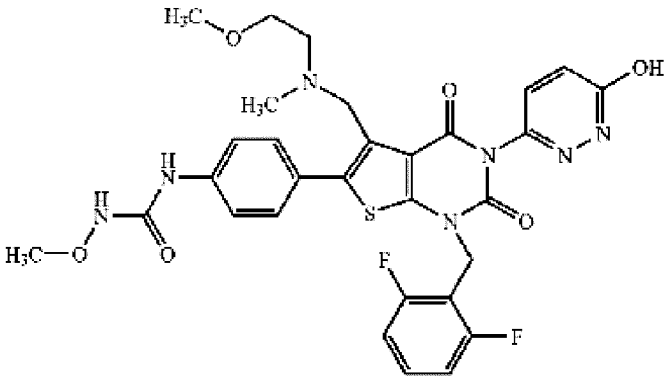
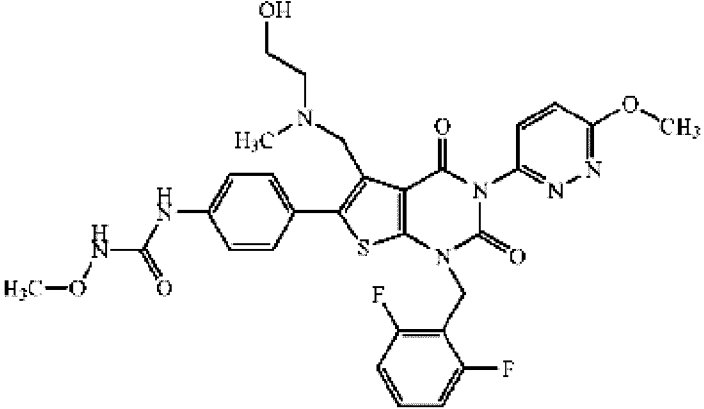
64		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,12 (3H, c), 2,65 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,31 (3H, c), 3,45 (2H, д, $J=6,0$ Гц), 3,82 (5H, c), 4,75-4,85 (2H, м), 5,36 (2H, c), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,13 (1H, c), 7,2-7,35 (1H, м), 7,55-7,6 (4H, м), 7,62 (1H, c).
65		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,04 (9H, c), 2,12 (3H, c), 2,64 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 2,96 (1H, д, $J=6,0$ Гц), 3,31 (3H, c), 3,46 (2H, д, $J=6,0$ Гц), 3,5-3,6 (1H, м), 3,82 (3H, c), 3,75-3,9 (2H, м), 4,05-4,2 (1H, м), 4,3-4,45 (1H, м), 5,25-5,45 (2H, м), 6,91 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,14 (1H, c), 7,2-7,35 (1H, м), 7,5-7,6 (4H, м), 7,61 (1H, c).
66		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,28 (6H, c), 2,3 (3H, c), 2,64 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,30 (3H, c), 3,45 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,82 (5H, c), 3,99 (1H, c), 4,25 (2H, c), 5,36 (2H, c), 6,91 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,12 (1H, c), 7,2-7,4 (1H, м), 7,5-7,6 (4H, м), 7,61 (1H, c).

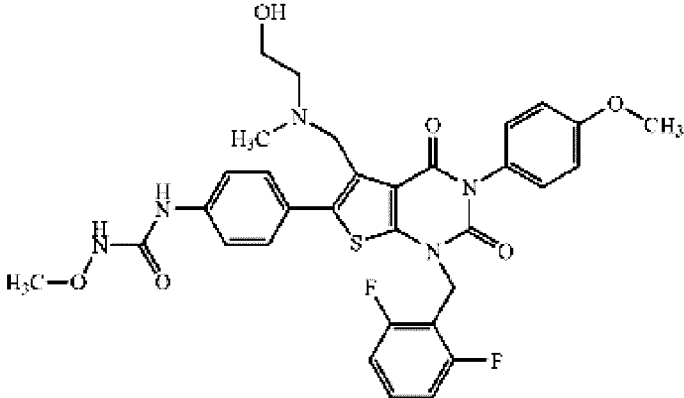
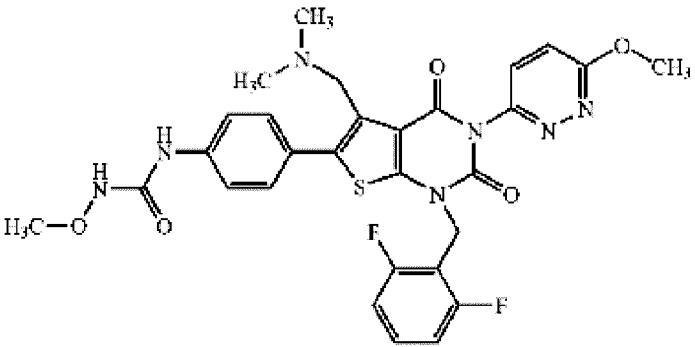
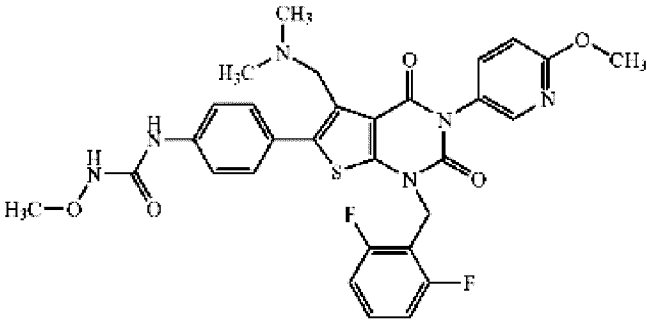
67		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0,96 (6H, c), 2,13 (3H, c), 2,64 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,13 (2H, c), 3,30 (3H, c), 3,45 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,82 (5H, c), 3,95-4,15 (2H, шир. м), 5,1-5,5 (2H, шир.), 6,91 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,14 (1H, c), 7,2-7,4 (1H, м), 7,5-7,6 (4H, м), 7,61 (1H, c).
68		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0,46 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 0,85 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 2,11 (3H, c), 2,64 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,25 (2H, c), 3,31 (3H, c), 3,46 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,82 (5H, c), 3,95-4,15 (1H, шир.), 4,14 (2H, c), 5,37 (2H, c), 6,91 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 7,12 (1H, c), 7,2-7,4 (1H, м), 7,54 (4H, c), 7,61 (1H, c).
69		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,35-1,65 (3H, м), 1,65-1,8 (2H, м), 2,07 (3H, c), 2,5-2,8 (2H, м), 3,58 (2H, c), 3,7-3,9 (1H, м), 3,82 (3H, c), 3,91 (2H, c), 4,9-5,1 (1H, м), 5,29 (2H, c), 6,90 (2H, т, $J=7,8$ Гц), 7,13 (1H, c), 7,15-7,35 (6H, м), 7,53 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,61 (1H, c), 7,66 (2H, д, $J=8,6$ Гц).

70		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,2-1,6 (3H, м), 1,6-1,8 (2H, м), 2,0-2,1 (2H, м), 2,14 (3H, с), 2,5-2,75 (4H, м), 3,31 (3H, с), 3,45 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,65-3,85 (3H, м), 3,82 (3H, с), 4,9-5,05 (1H, шир.), 5,30 (2H, с), 6,90 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 7,12 (1H, с), 7,25-7,4 (1H, м), 7,5-7,6 (4H, м), 7,60 (1H, с).
71		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,13 (3H, с), 2,61 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 2,79 (3H, с), 3,26 (3H, с), 3,41 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,75-3,85 (2H, м), 3,82 (3H, с), 5,25-5,45 (2H, шир. м), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,18 (1H, с), 7,2-7,7 (8H, м).
72		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,30 (3H, д, $J=6,0$ Гц), 2,06 (3H, с), 2,90 (1H, д, $J=5,2$ Гц), 3,57 (2H, с), 3,82 (3H, с), 3,91 (2H, с), 4,1-4,25 (1H, м), 4,20 (2H, с), 5,34 (2H, с), 6,91 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 7,16 (1H, с), 7,2-7,4 (6H, м), 7,54 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 7,62 (1H, с), 7,67 (2H, д, $J=8,8$ Гц).

73		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,29 (6H, c), 2,06 (3H, c), 3,56 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,91 (2H, c), 3,96 (1H, c), 4,28 (2H, c), 5,36 (2H, c), 6,91 (2H, t, $J=8,2$ Гц), 7,13 (1H, c), 7,2-7,35 (6H, м), 7,54 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 7,62 (1H, c), 7,67 (2H, д, $J=8,8$ Гц).
74		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,28 (3H, д, $J=5,8$ Гц), 2,21 (3H, c), 2,75-2,95 (4H, м), 3,0-3,1 (1H, м), 3,82 (5H, c), 4,1-4,2 (1H, м), 4,17 (2H, c), 5,34 (2H, c), 6,91 (2H, t, $J=8,2$ Гц), 6,95-7,1 (2H, м), 7,14 (1H, c), 7,2-7,4 (1H, м), 7,4-7,55 (5H, м), 7,59 (1H, c), 8,43 (1H, д, $J=5,0$ Гц).
75		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,26 (6H, c), 2,21 (3H, c), 2,75-2,95 (4H, м), 3,82 (5H, c), 3,99 (1H, c), 4,24 (2H, c), 5,36 (2H, c), 6,91 (2H, t, $J=8,2$ Гц), 7,0-7,1 (2H, м), 7,13 (1H, c), 7,2-7,35 (1H, м), 7,45-7,55 (5H, м), 7,59 (1H, c), 8,43 (1H, д, $J=4,0$ Гц).

76		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,13 (3H, c), 2,62 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,26 (3H, c), 3,41 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,79 (2H, c), 3,83 (1H, c), 5,36 (2H, c), 6,94 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 7,12 (1H, c), 7,2-7,4 (1H, м), 7,5-7,65 (5H, м), 8,65-8,7 (3H, м).
77		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,06 (3H, c), 3,55 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,87 (2H, c), 4,19 (3H, c), 5,35 (2H, c), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,1-7,45 (9H, м), 7,55 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 7,63 (1H, c), 7,72 (2H, д, $J=8,4$ Гц).
78		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,20 (3H, c), 2,7-2,9 (4H, м), 3,78 (2H, c), 3,82 (3H, c), 4,19 (3H, c), 5,34 (2H, c), 6,85-7,2 (5H, м), 7,25-7,45 (2H, м), 7,45-7,7 (7H, м), 8,42 (1H, д, $J=4,0$ Гц).

79		$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 2,20 (3H, c), 2,86 (4H, м), 3,82-3,84 (8H, м), 5,36 (2H, c), 6,92 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 7,00-7,06 (4H, м), 7,14-7,33 (4H, ин), 7,46-7,51 (5H, м), 7,61 (1H, c), 8,42 (1H, д, $J=5,7$ Гц).
80		$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,12 (3H, c), 2,63 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,28 (3H, c), 3,43 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,79 (2H, c), 3,83 (3H, c), 5,35 (2H, c), 6,94 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,0-7,1 (1H, м), 7,2-7,4 (3H, м), 7,5-7,65 (4H, м), 7,63 (1H, c), 10,5-10,6 (1H, шир. c).
81		$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,98 (3H, c), 2,45-2,5 (2H, м), 2,9-3,2 (1H, м), 3,5-3,55 (2H, м), 3,65-3,85 (2H, шир. м), 3,82 (3H, c), 4,18 (3H, c), 5,34 (2H, c), 6,93 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 7,11 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,18 (1H, c), 7,25-7,35 (1H, м), 7,35-7,45 (3H, м), 7,57 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,66 (1H, c).

82		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,99 (3H, с), 2,45-2,55 (2H, м), 3,5-3,6 (2H, м), 3,79 (2H, с), 3,82 (3H, с), 3,83 (3H, с), 5,36 (2H, с), 6,92 (2H, т, J=8,0 Гц), 6,99 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,1-7,3 (4H, м), 7,39 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,56 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,64 (1H, с).
83		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,15 (6H, с), 3,6-3,8 (2H, м), 3,82 (3H, с), 4,18 (3H, с), 5,35 (2H), 6,92 (2H, т, J = 8,2 Гц), 7,12 (1H, д, J = 8,8 Гц), 7,2-7,65 (7H, м), 7,69 (1H, с).
84		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,13 (6H, с), 3,68 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,96 (3H, с), 5,36 (2H, с), 6,8-7,0 (3H, м), 7,13 (1H, с), 7,2-7,4 (1H, м), 7,45-7,65 (6H, м), 8,10 (1H, д, J=2,6 Гц).

### Пропан-1,3-дионы

Дополнительные антагонисты GnRH, которые можно применять в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, включают необязательно замещенные производные пропан-1,3-диона, такие как (2R)-N-{5-[3-(2,5-дифторфенил)-2-(1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-илиден)-3-оксопропаноил]-2-фторбензол-1-сульфонил}-2-гидроксипропанамид, также известный как опиголикс или ASP-1707. Другие антагонисты GnRH данного химического класса, которые можно применять для лечения эстрогензависимых заболеваний в соответствии с композициями и способами данного изобретения, включают соединения, описанные в патенте США № 6 960 591, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

### Терапия прикрытия

Среди потенциальных побочных эффектов терапии антагонистами GnRH — снижение минеральной плотности костной ткани из-за чрезмерного истощения запасов эстрогена (Newhall-Perry et al., American



Journal of Obstetrics and Gynecology 173:824-829 (1995)). Для борьбы с данным потенциальным побочным эффектом пациенту, проходящему терапию антагонистом GnRH с применением описанных в данном документе композиций и способов, можно назначить терапию прикрытия. Терапия прикрытия может содержать эстроген (такой как  $\beta$ 17-эстрадиол, этинилэстрадиол или конъюгированный эстроген, такой как конъюгированный лошадиный эстроген) необязательно в комбинации с прогестином (таким как норэтиндрон или его сложный эфир, например, норэтиндронацетат, или другой агент, такой как прогестерон, норгестимат, медроксипрогестерон или дроспиренон).

Эндогенные эстрогены в значительной степени ответственны за развитие и поддержание женской репродуктивной системы и вторичных половых признаков. Хотя циркулирующие эстрогены существуют в динамическом равновесии метаболических взаимопревращений, эстрадиол является основным внутриклеточным эстрогеном человека и значительно более эффективен, чем его метаболиты, эстрон и эстриол, на уровне рецепторов. Основным источником эстрогена у взрослых женщин с нормальным циклом является фолликул яичника, который секретирует от 70 до 500 мкг эстрадиола ежедневно, в зависимости от фазы менструального цикла. После менопаузы большая часть эндогенных эстрогенов вырабатывается путем превращения андростендиона, секретлируемого корой надпочечников, в эстрон периферическими тканями. Таким образом, эстрон и его сульфатная конъюгированная форма, эстронсульфат, являются наиболее распространенными циркулирующими эстрогенами у женщин в постменопаузе. Циркулирующие эстрогены модулируют гипофизарную секрецию гонадотропинов, LH и FSH, посредством механизма отрицательной обратной связи. Эстрогены снижают повышенный уровень данных гормонов, наблюдаемый у женщин в постменопаузе.

Прогестиновые соединения, такие как норэтиндрон и его сложные эфиры (например, норэтиндронацетат), а также прогестерон, норгестимат, медроксипрогестерон и дроспиренон, усиливают клеточную дифференцировку и в целом противодействуют действию эстрогенов, снижая уровни эстрогеновых рецепторов, повышая местный метаболизм эстрогенов до менее активных метаболитов или индуцируя генные продукты, которые притупляют клеточные реакции на эстроген. Прогестины проявляют свои эффекты в клетках-мишенях, связываясь со специфическими рецепторами прогестерона, которые взаимодействуют с элементами ответа прогестерона в генах-мишенях. Рецепторы прогестерона были идентифицированы в женских половых путях, молочной железе, гипофизе, гипоталамусе и центральной нервной системе. Прогестины вызывают такие же изменения эндометрия, как и естественный гормон прогестерон. Прогестины могут быть включены в комбинации с эстрогенами в терапии прикрытия. Например, в соответствии со способами, описанными в данном документе, можно вводить эстроген (например, E2) в сочетании с прогестином (например, норэтиндрон или его сложный эфир, такой как норэтиндронацетат) пациенту, проходящему терапию антагонистами GnRH, для противодействия гипоестрогемии, которая может быть вызвана антагонистом. Таким образом, терапию прикрытия можно использовать для смягчения или предотвращения потенциально вредных побочных эффектов, таких как снижение минеральной плотности костной ткани.

Терапия прикрытия может быть разработана для перорального применения. Например, терапия прикрытия, вводимая в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, может быть составлена в виде таблетки, капсулы, гелевой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия включает как эстроген, такой как  $\beta$ 17-эстрадиол, так и прогестин, такой как норэтиндрон или норэтиндронацетат. Эстроген и прогестин можно вводить отдельно или смешивать в одной композиции, такой как одна таблетка, капсула, гелевая капсула,

порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия. Например, терапия прикрытия может включать совместную лекарственную форму, содержащую эстроген (например, в форме E2) и дополнительный агент, такой как прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетат). В некоторых вариантах реализации терапию прикрытия пациенту вводят в виде одной таблетки, капсулы, гелевой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии, которые содержат как эстроген (например, в форме E2), так и прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетат). В некоторых вариантах реализации терапию прикрытия вводят в виде комбинации с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH, эстроген и одно или более дополнительных средств, таких как прогестин, в одной фармацевтической композиции. Например, терапию прикрытия могут вводить в виде комбинации с фиксированной дозой антагониста GnRH, эстрогена (например, в форме E2) и прогестина (например, норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например в виде сложного эфира норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетат) в форме одной фармацевтической композиции, такой как одна таблетка, капсула, гелевая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия.

#### **Методы лечения эстрогензависимых заболеваний**

Используя композиции и способы, описанных в данном документе, пациенту, страдающему эстрогензависимыми заболеваниями, такими как миома матки, эндометриоз (например, ректовагинальный эндометриоз) и/или аденомиоз, среди прочего, можно вводить антагонист GnRH, как описано в данном документе. Дополнительные примеры эстрогензависимых заболеваний, которые можно лечить с применением композиций и способов по данному изобретению, включают, без ограничения, доброкачественную гипертрофию предстательной железы, преждевременное половое созревание, предменструальный синдром, синдром поликистозных яичников, гирсутизм, низкий рост, нарушение сна, акне, облысение и синдром раздраженного кишечника.

Различные методы, известные в данной области техники и описанные в данном документе, могут быть использованы для определения положительного ответа пациента на лечение антагонистом GnRH. Например, положительные клинические результаты в ответ на терапию антагонистами GnRH включают, помимо прочего, облегчение симптомов нарушения роста эндометрия. Показания к успешному лечению пациента с миомой матки включают, например, (i) снижение в сыворотке крови FSH, LH и/или E2 после введения антагониста GnRH пациенту, (ii) снижение маточной кровопотери после введения антагониста GnRH пациенту, (iii) устранение обильных менструальных кровотечений после введения антагониста GnRH пациенту и (iv) индукцию аменореи у пациента после введения антагониста GnRH пациенту.

Аналогично, клинические показатели успешного лечения пациента с эндометриозом (например, пациента с ректовагинальным эндометриозом), которому вводят антагонист GnRH, включают, помимо прочего, (i) снижение в сыворотке концентрации FSH, LH, и/или E2 после введения антагониста GnRH пациенту, (ii) уменьшение объема одного или более узлов эндометриоза (например, ректовагинальных узлов эндометриоза) после введения антагониста GnRH пациенту, (iii) уменьшение поражения кишечника одним или более узлами эндометриоза III типа после введения антагониста GnRH пациенту, (iv) уменьшение тазовой боли после введения антагониста GnRH пациенту; (v) уменьшение дисменореи после введения антагониста

GnRH пациенту; (vi) уменьшение диспареунии после введения антагониста GnRH пациенту; (vii) уменьшение дисхезии после введения антагониста GnRH пациенту; (viii) уменьшение маточных кровотечений после введения антагониста GnRH пациенту; (ix) достижение аменореи после введения антагониста GnRH пациенту; и (x) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое улучшением балла опросника профиля здоровья пациента при эндометриозе (EHP-30) после введения антагониста GnRH пациенту и/или посредством положительной оценки общего впечатления пациента об изменениях (PGIC) после введения антагониста GnRH пациенту.

Типичные признаки успешного лечения пациента с аденомиозом, которому вводят антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), включают, без ограничения, (i) снижение в сыворотке концентрации FSH, LH, и/или E2 после введения антагониста GnRH пациенту, (ii) уменьшение объема матки после введения антагониста GnRH пациенту, (iii) уменьшение толщины переднего и/или заднего отдела миометрия матки после введения антагониста GnRH пациенту, (iv) уменьшение тазовой боли после введения антагониста GnRH пациенту; (v) уменьшение дисменореи после введения антагониста GnRH пациенту; (vi) уменьшение диспареунии после введения антагониста GnRH пациенту; (vii) уменьшение дисхезии после введения антагониста GnRH пациенту; (viii) уменьшение болезненности матки после введения антагониста GnRH пациенту; (ix) уменьшение маточных кровотечений после введения антагониста GnRH пациенту; (x) достижение аменореи после введения антагониста GnRH пациенту; (xi) уменьшение диаметра переходной зоны аденомиоза после введения антагониста GnRH пациенту; и (xii) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое улучшением балла EHP-30 пациента после введения антагониста GnRH пациенту и/или с помощью положительного балла PGIC после введения антагониста GnRH пациенту.

*Модифицированная шкала тяжести симптомов Биберогла и Бермана*

Иллюстративные примеры способов оценки ответа пациента на терапию антагонистом GnRH для лечения эстрогензависимых заболеваний, таких как миома матки, эндометриоз (например, ректовагинальный эндометриоз) и/или аденомиоз, среди прочих, описанных в данном документе, включают введение модифицированного опросника Биберогла и Бермана, как описано в данном документе. Типовой опросник mB&B для использования в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, изображен в Таблице 4 ниже.

Таблица 4. Иллюстративный пример опросника mB&B для оценки реакции пациента на терапию антагонистами GnRH

**А. Дисменорея**

- Нет 0 = Отсутствие симптомов  
 Легкая 1 = Некоторая потеря способности работать или заниматься обычной деятельностью  
 Средняя 2 = Невозможность работать или заниматься обычной повседневной деятельностью в течение 1 или более дней и/или умеренно сниженная работоспособность  
 Тяжелая 3 = Невозможность работать или заниматься обычной повседневной деятельностью в течение 1 или более полных дней и/или значительно сниженная работоспособность

**В. Глубокая диспареуния**

- Нет 0 = Отсутствие симптомов  
 Легкая 1 = Терпимый дискомфорт во время полового акта  
 Средняя 2 = Нарушение привычной частоты сексуальных контактов по причине боли  
 Тяжелая 3 = Избегает или хочет избежать половых контактов по причине боли

Общий балл оценки тазовой боли (А + В + С)	
Отсутствует	0
Легкая	1-3
Средняя	4-6
Тяжелая	7-9

**С. Тазовая боль, не связанная с менструальным циклом**

- Нет 0 = Отсутствие симптомов  
 Нет 1 = Периодический дискомфорт в области таза  
 Средняя 2 = Ощутимый дискомфорт в течение большей части цикла  
 Тяжелая 3 = Боль, сохраняющаяся в течение цикла, за исключением менструации

**Д. Болезненность в области таза (по оценке врача)**

- Нет 0 = Без особенностей  
 Легкая 1 = Минимальная болезненность при пальпации  
 Средняя 2 = Умеренная болезненность при пальпации  
 Тяжелая 3 = Возможность провести обследование ограничена по причине болезненности

Общий балл оценки физических признаков (D + E)	
Отсутствует	0
Легкая	1-2
Средняя	3-4
Тяжелая	5-6

**Е. Индурация (по оценке врача)**

- Нет 0 = Без особенностей  
 Легкая 1 = Матка свободно подвижна, минимальная индурация в дугласовом пространстве  
 Средняя 2 = Значительная индурация в дугласовом пространстве, ограничение подвижности матки  
 Тяжелая 3 = Узловой аденоматоз в околоматочном пространстве, матка фиксирована.

Суммарный балл оценки тазовой боли и физических признаков (А + В + С + D + E)			
Отсутствует	0	Тяжелая	6-10
Легкая	1-2	Очень тяжелая	11-15
Средняя	3-5		

*Опросник профиля здоровья при эндометриозе*

5      Дополнительные методы оценки реакции пациента на терапию антагонистом GnRH для лечения эстрогензависимых заболеваний, таких как миома матки, эндометриоз (например, ректовагинальный эндометриоз) и/или аденомиоз, среди прочего, описанные в данном документе, включают анализ оценки пациента по шкале опросника профиля здоровья при эндометриозе. Иллюстративный пример опросника профиля здоровья при эндометриозе для использования в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, является опросник EHP-30, изображенный в Таблице 5 ниже.

10

Таблица 5. Иллюстративный пример опросника EHP-30 для оценки реакции пациента на терапию антагонистами GnRH

### ЧАСТЬ 1: БАЗОВЫЙ ОПРОСНИК

КАК ЧАСТО ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ

ВЫ ПО ПРИЧИНЕ ЭНДОМЕТРИОЗА ОКАЗЫВАЛИСЬ В СЛЕДУЮЩИХ СИТУАЦИЯХ...

	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
1. Не могли пойти на коллективное мероприятие из-за боли.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Не могли выполнять работу по дому из-за боли.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Тяжело стоять из-за боли.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Тяжело сидеть из-за боли.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Тяжело ходить из-за боли.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Сложно заниматься спортом или заниматься досугом из-за боли.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Потеря аппетита и/или невозможность съесть что-нибудь из-за боли.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Таблица 5 (Продолжение)

**Как часто за последние 4 недели вы по причине эндометриоза оказывались в следующих ситуациях...**

	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
8. Не могли нормально спать из-за боли.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Вынуждены были прилечь из-за боли.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Не смогли сделать то, что вы хотели сделать из-за боли.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Чувствовали, что не в состоянии справиться с болью.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Вообще плохо себя чувствовать.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Чувствовали разочарование из-за того, что ваши симптомы не улучшаются.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Чувствовали разочарование из-за невозможности контролировать свои симптомы.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Таблица 5 (Продолжение)

**КАК ЧАСТО ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ  
ВЫ ПО ПРИЧИНЕ ЭНДОМЕТРИОЗА ОКАЗЫВАЛИСЬ В СЛЕДУЮЩИХ СИТУАЦИЯХ...**

		Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
15.	Чувствовали себя неспособными забыть свои симптомы.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.	Чувствовали, что ваши симптомы управляют вашей жизнью.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.	Чувствовали, что ваши симптомы отнимают у вас возможность жить.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.	Чувствовали себя подавленной.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19.	Вам хотелось плакать.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.	Чувствовали себя несчастной.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.	У вас были перепады настроения.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.	Были вспыльчивой или раздражительной.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Таблица 5 (Продолжение)

**КАК ЧАСТО ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ  
ВЫ ПО ПРИЧИНЕ ЭНДОМЕТРИОЗА ОКАЗЫВАЛИСЬ В СЛЕДУЮЩИХ СИТУАЦИЯХ...**

	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
23. Чувствовали агрессию.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Чувствовали себя неспособной рассказать людям о своих чувствах и ощущениях.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Чувствовали, что окружающие не понимают, что вы испытываете.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Чувствовали, что окружающим кажется, будто вы просто носите.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Чувствовали себя одинокой.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Расстраивались из-за невозможности носить одежду, которая вам нравится.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Чувствовали, что болезнь влияет на вашу внешность.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Вам не хватало уверенности	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Балл общего впечатления пациента об изменениях*

5 Дополнительные методы оценки реакции пациента на терапию антагонистом GnRH для лечения эстрогензависимого заболевания, описанного в данном документе, такого как миома матки, эндометриоз (например, ректовагинальный эндометриоз и/или аденомиоз, среди прочего), включают анализ оценки пациента по шкале общего впечатления об изменениях (PGIC). Иллюстративный пример опросника PGIC для использования в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, изображен в Таблице 6 ниже.

10 Таблица 6. Иллюстративный пример шкалы PGIC для оценки реакции пациента на терапию антагонистами GnRH



С начала исследования мое общее состояние:

- 1  Намного улучшилось
- 2  Улучшилось
- 3  Немного улучшилось
- 4  Не изменилось
- 5  Немного ухудшилось
- 6  Ухудшилось
- 7  Намного ухудшилось

#### *Количественное определение маточной кровопотери методом щелочного гематина*

Методы количественной оценки маточной кровопотери известны в данной области и включают, например, метод щелочного гематина, как описано, например, в Hallberg et al., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 16:244-248 (1964), описание которого включено в данный документ посредством ссылки, поскольку оно относится к методам оценки объема крови, потерянной пациентом. При использовании щелочного гематина пропитанную маточной кровью, например, гигиеническую прокладку, вагинальный тампон или ватный тампоном, восстанавливают в основном водном растворе, таком как раствор 5% (масс./об.) гидроксида натрия. Данная инкубация обеспечивает (i) экстракцию железосодержащего порфирина гемоглобина и (ii) окисление иона двухвалентного железа до гидроксикоординированного иона трехвалентного железа в каждом хелате, таким образом образуя гематин. Гематин представляет собой обнаруживаемый хромофор, поглощающий свет в диапазоне от 550 до 546 нм. Сравнивая концентрацию гематина, полученную при инкубации образца менструальной крови с водным раствором гидроксида натрия, с концентрацией гематина, полученной при инкубации образца венозной крови с водным раствором гидроксида натрия, можно стехиометрически определить объем менструальной крови, теряемой пациентом-женщиной, таким как пациент, страдающий эстрогензависимым заболеванием. Усовершенствования исходного метода щелочного гематина известны в данной области техники и описаны, например, в Newton et al., Contraception 16:269-282 (1977), и в van Eijkeren et al., Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 22:345-351 (1986), описание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки, поскольку оно относится к способам определения объема крови, потерянной пациентом.

#### **Пути введения и дозировка антагонистов GnRH**

Антагонисты GnRH, описанные в настоящем документе, можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом (например, пациенту, страдающему эстрогензависимым заболеванием, таким как миома матки, эндометриоз (например, ректовагинальный эндометриоз) и/или аденомиоз, среди прочих, описанных в данном документе) разнообразными путями введения. Например, антагонисты GnRH, описанные в данном документе, могут быть приготовлены для перорального введения, помимо других путей. Типичные непероральные способы введения антагонистов GnRH, описанные в данном документе, включают, помимо прочего, внутривенное введение, парентеральное введение, подкожное введение, внутримышечное введение и внутрикожное введение.

В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH представляет собой соединение любой из формул (I) – (VIa), выше, и вводят пациенту в количестве от около 25 мг до около 500 мг на дозу и могут вводиться в виде одной или более доз в день, например, в соответствии с графиком дозирования, описанным выше. Например, антагонист GnRH может представлять собой соединение любой из формул (I) – (VIa), выше, и может быть введен пациенту в количестве от 25 мг до 500 мг, 30 мг до 495 мг, 35 мг до 490 мг, 40 мг до 485

5 мг, 45 мг до 480 мг, 50 мг до 475 мг, 55 мг до 470 мг, 60 мг до 465 мг, 65 мг до 460 мг, 70 мг до 455 мг, 75 мг до 450 мг, 80 мг до 445 мг, 85 мг до 440 мг, 90 мг до 435 мг, 95 мг до 430 мг, 100 мг до 425 мг, 105 мг до 420 мг, 110 мг до 415 мг, 115 мг до 410 мг, 120 мг до 405 мг, 125 мг до 400 мг, 130 мг до 395 мг, 135 мг до 390 мг, 140 мг до 385 мг, 145 мг до 380 мг или 150 мг до 375 мг на дозу и может вводиться в одной или более дозах в день (например, в разовой суточной дозе). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH представляет собой соединение любой из формул (I) – (VIa), выше, и вводят пациенту один раз в сутки в количестве от 100 мг до 300 мг на дозу, например, от 105 мг до 295 мг, от 110 мг до 290 мг, от 115 мг до 285 мг, от 120 мг до 280 мг, от 125 мг до 275 мг, от 130 мг до 270 мг, от 135 мг до 265 мг, от 140 мг до 260 мг, от 145 мг до 255 мг, от 150 мг до 250 мг, от 155 мг до 245 мг, от 160 мг до 240 мг, от 165 мг до 235 мг, от 170 мг до 230 мг, от 175 мг до 225 мг, от 180 мг до 220 мг, от 185 мг до 215 мг, от 190 мг до 210 мг или от 195 мг до 205 мг, на дозу. В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH представляет собой соединение любой из формул (I) – (VIa), выше, и вводят пациенту один раз в сутки в количестве около 50 мг, 75 мг, 100 мг или 200 мг на дозу.

Антагонисты GnRH, описанные в данном документе, можно вводить пациенту множество раз в течение курса периода лечения. Например, описанные в данном документе антагонисты GnRH можно вводить пациенту периодически в течение периода лечения, составляющего по меньшей мере две недели (например, период лечения от примерно двух недель до около шести месяцев, от около трех недель до около пяти месяцев, от около четырех недель до около четырех месяцев, или от около одного месяца до около трех месяцев). Антагонист GnRH можно вводить пациенту, например, в течение периода лечения от около четырех недель до около шести месяцев (например, от около 28 дней до около 180 дней, от около 30 дней до около 175 дней, от около 35 дней до около 170 дней, от около 40 дней до около 165 дней, от около 45 дней до около 160 дней, от около 50 дней до около 155 дней, от около 55 дней до около 150 дней, от около 60 дней до около 145 дней, от около 65 дней до около 140 дней, от около 70 дней до около 135 дней, от около 75 дней до около 130 дней, от около 80 дней до около 125 дней, от около 85 дней до около 120 дней или около 90 дней до около 115 дней). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH периодически вводят пациенту в течение курса от около восьми недель до около шестнадцати недель (например, от около 60 дней до около 110 дней, около 65 дней до около 105 дней, около 70 дней до около 100 дней, около 75 дней до около 95 дней или около 80 дней, до около 90 дней). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH периодически вводят пациенту в течение периода лечения около 12 недель. В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH периодически вводят пациенту в течение периода лечения около 24 недель.

Дополнительные схемы дозирования для лечения эстрогензависимых заболеваний, таких как миома матки, эндометриоз (например, ректовагинальный эндометриоз) и/или аденомиоз, среди прочего, описанных в данном документе, с применением других антагонистов GnRH, раскрытых в данном документе, подробно описаны выше.

### 35 Фармацевтические композиции

Антагонисты GnRH, подходящие для применения с композициями и способами, описанными в данном документе, могут быть включены в фармацевтическую композицию для введения пациенту, такому как женщина-человек, в биологически совместимой форме, подходящей для введения *in vivo*. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист GnRH, такой как соединение, описанное в данном документе (например, 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота или его фармацевтически приемлемая соль, такая как его холиновая соль), может дополнительно содержать подходящий разбавитель, носитель или эксципиент.

Антагонисты GnRH можно вводить пациенту, например, перорально или путем внутривенной инъекции. При обычных условиях хранения и применения фармацевтическая композиция может содержать консервант, например, для предотвращения роста микроорганизмов. Принятые процедуры и ингредиенты для выбора и приготовления подходящих составов описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2012, 22<sup>e</sup> изд.) и в The United States Pharmacopeia: The National Formulary (2015, USP 38 NF 33).

Фармацевтические композиции могут содержать стерильные водные растворы, дисперсии или порошки, например, для приготовления стерильных растворов или дисперсий для немедленного приема. Во всех случаях форма может быть стерилизована с использованием методик, известных в данной области, и может быть псевдооживлена до такой степени, чтобы ее можно было легко ввести пациенту, нуждающемуся в лечении.

Фармацевтическая композиция может вводиться пациенту, например пациенту-человеку, отдельно или в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, например, как описано в данном документе, пропорция которых может определяться, среди других факторов, растворимостью и/или химической природой соединения, выбранным путем введения и стандартной фармацевтической практикой.

### **Соединение для применения**

В другом аспекте в описании предложен антагонист GnRH (например, антагонист GnRH, описанный в данном документе) для применения в любом из способов, описанных в данном документе. Например, в данном описании предложен антагонист GnRH, такой как антагонист GnRH, описанный в данном документе, для применения в способе лечения эстрогензависимого заболевания, такого как миома матки, эндометриоз, аденомиоз или ректовагинальный эндометриоз. Способ может включать, например, любой один или более этапов способа, перечисленных в данном документе.

### **Лекарственное средство**

В другом аспекте в описании предложен антагонист GnRH (например, антагонист GnRH, описанный в данном документе) для применения в производстве лекарственного средства для осуществления любого из способов, описанных в данном документе. Например, в данном описании предложен антагонист GnRH, такой как антагонист GnRH, описанный в данном документе, для применения в производстве лекарственного средства для применения в способе лечения эстрогензависимого заболевания, такого как миома матки, эндометриоз, аденомиоз или ректовагинальный эндометриоз. Способ может включать, например, любой один или более этапов способа, перечисленных в данном документе.

### **Пример**

Следующие примеры представлены для того, чтобы продемонстрировать рядовым специалистам в данной области описание того, как композиции и способы, описанные в данном документе, могут быть использованы, изготовлены и оценены, и предназначены для того, чтобы быть исключительно иллюстративными для изобретения и не предназначены для ограничения объема того, что изобретатели считают своим изобретением.

**Пример 1. Введение антагониста GnRH приводит к устойчивому облегчению симптомов эстрогензависимого заболевания даже после прекращения лечения.**

### **Способы**

В данном примере описаны результаты фазы 2b клинического исследования на людях, предпринятого для оценки эффективности антагониста GnRH, представленного формулой (VI), у ряда пациентов, страдающих эстрогензависимым заболеванием. В этом испытании ряду пациентов женского пола с диагнозом эндометриоз вводили холиновую соль 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротриено[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты периодически в течение 24-недельного периода лечения. После 24 недель лечения различные пациенты вошли в 24-недельный период последующего наблюдения, в течение которого у пациентов контролировали концентрацию  $\beta$ 17-эстрадиола (E2) в сыворотке, тяжесть симптомов заболевания и минеральную плотность костей.

### Результаты

Серия из  $n = 328$  женщин-пациентов с клинически диагностированным эндометриозом была случайным образом распределена в группы лечения, в которых пациенткам назначали плацебо или антагонист GnRH один раз в день в дозе 50 мг/день, 100 мг/день, 75 мг/день или 200 мг/день. Пациентам, первоначально получавшим плацебо (plc), вводили антагонист GnRH в количестве 100 мг/день после 12 недель. Кроме того, через 12 недель пациентам, которым первоначально вводили 75 мг/день, давали более высокую (100 мг/день) или меньшую (50 мг/день) дозу антагониста GnRH в зависимости от уровня E2 пациентов в точке 12-й недели. Уровни E2 для данной группы пациентов представлены как «75 мг (TD)» на ФИГ. 1-3. Пациенты, которым вводили 75 мг до конца периода лечения, представлены как «75 мг (FD)» на ФИГ. 1-3.

Через 24 недели непрерывного приема один раз в день прием антагониста GnRH прекращали. Группа из  $n = 65$  пациентов участвовала в последующем исследовании через 24 недели после лечения. После 24-недельного периода лечения данные пациенты периодически находились под наблюдением. Средние уровни E2 у пациентов, которым вводили антагонист GnRH в течение исходного 24-недельного периода лечения и которые впоследствии вошли в 24-недельное исследование последующего наблюдения, проиллюстрированы на ФИГ. 1. На ФИГ. 2 и 3 проиллюстрировано среднее изменение показателей диспареунии и дисхезии у таких пациентов за 24-недельный период лечения и 12-недельный период исследования последующего наблюдения. Как проиллюстрировано на ФИГ. 2 и 3, несмотря на прекращение введения антагониста GnRH, у пациентов продолжало наблюдаться устойчивое снижение диспареунии по оценке с помощью вербальной оценочной шкалы (VRS), а также устойчивое снижение дисхезии по оценке с помощью числовой оценочной шкалы (NRS).

В дополнение к демонстрации постоянного уменьшения диспареунии и дисхезии, пациенты, которые вошли в 24-недельный период исследования последующего наблюдения, продемонстрировали уменьшение общей тазовой боли, как проиллюстрировано в Таблице 7 ниже. В этой таблице показана доля пациентов, у которых наблюдалось снижение общей оценки тазовой боли более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем по шкале VRS через 12 недель после прекращения лечения антагонистами GnRH.

Таблица 7. Общая частота ответных реакций на тазовую боль (определяется как пациенты, демонстрирующие снижение общей оценки тазовой боли по шкале VRS более чем на 30% по сравнению с исходной оценкой по шкале VRS)

Общий показатель ответа на тазовую боль (%)		
Доза (один раз в день)	75 мг	200 мг

Через 24 недели лечения антагонистом GnRH	70,8 (n=48)	77,3 (n=44)
Через 12 недель после прекращения лечения антагонистами GnRH	87,5 (n=7)	70,0 (n=10)

Удивительно, но в дополнение к устойчивому уменьшению симптоматики заболевания у пациентов, за которыми наблюдали в течение периода наблюдения после лечения, наблюдалось увеличение минеральной плотности костей. В таблице 8 ниже проиллюстрировано среднее изменение минеральной плотности костей по сравнению с исходным уровнем, измерение до лечения после завершения 24-недельного периода лечения и через 12 недель после прекращения приема антагониста GnRH. Все измерения минеральной плотности костной ткани, проиллюстрированные ниже, получали путем оценки минеральной плотности костной ткани в позвоночнике каждого пациента.

Таблица 8. Минеральная плотность костей после 24-недельного периода лечения и 12 недель после прекращения лечения

Минеральная плотность костей (среднее изменение в % от исходного уровня)		
Доза (один раз в день)	75 мг	200 мг
Через 24 недели лечения антагонистом GnRH	-0,798%	-2,602%
Через 12 недель после прекращения лечения антагонистами GnRH	+0,313%	+1,135%

Как проиллюстрировано в Таблице 8, пациенты, у которых наблюдалось снижение минеральной плотности костей в течение 24-недельного периода лечения, эффективно восстанавливали минеральную плотность костей после прекращения лечения антагонистами GnRH.

### Выводы

В совокупности результаты данных экспериментов демонстрируют, что у пациентов, которым вводили антагонист GnRH, представленный формулой (VI), в течение периода лечения наблюдается устойчивое облегчение симптомов эстрогензависимого заболевания, даже после прекращения введения антагониста GnRH. Кроме того, пациенты, у которых наблюдалось снижение минеральной плотности костей во время лечения антагонистом GnRH, продемонстрировали восстановление минеральной плотности костей после прекращения лечения. Удивительно, но это восстановление минеральной плотности костной ткани произошло без ущерба для возвращения симптомов заболевания.

### Пример 2. Применение антагониста GnRH для лечения пациента с миомой матки или эндометриозом

Применяя композиции и способы, описанные в данном документе, пациенту можно вводить антагонист GnRH для лечения и/или облегчения симптомов миомы матки или эндометриоза, среди других эстрогензависимых заболеваний. Антагонист GnRH (например, соединение формулы (I), выше, такое как соединение (VI) или его соль холина) можно вводить пациенту в количестве, достаточном для снижения

сывороточной концентрации LH, FSH и/или E2 в кровотоке. Антагонист GnRH можно вводить, например, в количестве от около 25 мг до около 500 мг на дозу. Примеры доз антагониста GnRH включают, без ограничения, количество от 25 мг до 500 мг, 30 мг до 495 мг, 35 мг до 490 мг, 40 мг до 485 мг, 45 мг до 480 мг, 50 мг до 475 мг, 55 мг до 470 мг, 60 мг до 465 мг, 65 мг до 460 мг, 70 мг до 455 мг, 75 мг до 450 мг, 80 мг до 445 мг, 85 мг до 440 мг, 90 мг до 435 мг, 95 мг до 430 мг, 100 мг до 425 мг, 105 мг до 420 мг, 110 мг до 415 мг, 115 мг до 410 мг, 120 мг до 405 мг, 125 мг до 400 мг, 130 мг до 395 мг, 135 мг до 390 мг, 140 мг до 385 мг, 145 мг до 380 мг или 150 мг до 375 мг, на дозу. Например, когда антагонист GnRH представляет собой соединение (VI) или его холиновую соль, соединение можно вводить в дозе 200 мг.

Антагонист GnRH можно вводить пациенту в течение первого периода лечения продолжительностью, например, две или более недели (например, первый период лечения продолжительностью 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или дольше). Антагонист GnRH можно давать пациенту в сочетании с терапией прикрытия. Затем можно осуществлять мониторинг пациента на предмет потери минеральной плотности костной ткани, например, с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения, введение антагониста GnRH может быть временно прекращено. Через некоторое время, например, когда у пациента продемонстрировано увеличение минеральной плотности костей, введение антагониста GnRH может быть возобновлено.

Чтобы определить реакцию пациента на антагонист GnRH, врач может контролировать время, необходимое пациенту для достижения снижения маточной кровопотери в случае пациента с миомой матки. Например, врач может наблюдать одну или более из следующих реакций пациента как показатель успешного лечения: (i) снижение менструальной кровопотери до уровня менее чем 80 мл за менструальный цикл, так что у пациента больше не наблюдают тяжелой менструальной кровопотери, объем одного или более ректовагинальных узлов эндометриоза после введения антагониста GnRH пациенту, и/или (ii) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое улучшением показателей анкеты профиля здоровья пациента при эндометриозе (EHP-30) после введения антагониста GnRH пациенту и/или посредством положительной оценки общего впечатления пациента об изменениях (PGIC) после введения антагониста GnRH пациенту.

В случае наличия у пациента эндометриоза врач может наблюдать за пациентом, чтобы оценить, не наблюдается ли у пациента уменьшение боли, такой как общая тазовая боль, дисменорея, диспареуния или дисхезия. Например, врач может наблюдать одну или более из следующих реакций пациента как показатель успешного лечения: (i) снижение в сыворотке концентрации FSH, LH, и/или E2 после введения антагониста GnRH пациенту, (ii) уменьшение объема одного или более узлов эндометриоза (например, ректовагинальных узлов эндометриоза) после введения антагониста GnRH пациенту, (iii) уменьшение поражения кишечника одним или более узлами эндометриоза III типа после введения антагониста GnRH пациенту, (iv) уменьшение тазовой боли после введения антагониста GnRH пациенту; (v) уменьшение дисменореи после введения антагониста GnRH пациенту; (vi) уменьшение диспареунии после введения антагониста GnRH пациенту; (vii) уменьшение дисхезии после введения антагониста GnRH пациенту; (viii) уменьшение маточных кровотечений после введения антагониста GnRH пациенту; (ix) достижение аменореи после введения антагониста GnRH пациенту; и (x) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое улучшением балла опросника профиля здоровья пациента при эндометриозе (EHP-30) после введения антагониста GnRH

пациенту и/или посредством положительной оценки общего впечатления пациента об изменениях (PGIC) после введения антагониста GnRH пациенту.

### **Пример 3. Применение антагониста GnRH для лечения пациента с аденомиозом**

5 В данном примере описаны результаты клинических испытаний на людях, проведенных для оценки способности антагониста GnRH, 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты (представленной формулой (VI)), или её фармацевтически приемлемой соли для лечения аденомиоза, эстрогензависимого заболевания, у пациенток-людей, у которых диагностировано данное состояние.

10 Одной из целей данного исследования было изучение способности антагониста GnRH сохранять свои терапевтические эффекты, несмотря на то, что его вводили пациентам в постепенно снижающихся дозах на протяжении всего испытания. С данной целью пациентам, получавшим лечение в данном исследовании, сначала вводили антагонист GnRH формулы (VI) в количестве 200 мг/день в течение начального 12-недельного периода. Затем пациентам вводили антагонист GnRH в уменьшенной дозе 100 мг/день в течение 15 последующего 12-недельного периода. Контроль за реакцией пациентов на антагонист GnRH осуществляли на протяжении всего исследования.

В дополнение к оценке эффективности антагониста GnRH при введении в более низких дозах другой целью данного исследования была оценка способности антагониста GnRH сохранять свои терапевтические эффекты даже после полного прекращения лечения. Соответственно, после периодического введения 20 антагониста GnRH формулы (VI) в течение 24 недель сначала в количестве 200 мг/день, а затем в количестве 100 мг/день лечение антагонистом GnRH было полностью прекращено. Затем контроль за состоянием пациентов осуществляли в течение периода последующего наблюдения после лечения, чтобы проанализировать, в какой степени сохранялись терапевтические эффекты соединения.

Для проверки эффектов соединения (VI) в общей сложности n=6 пациенткам женского пола с 25 диагнозом аденомиоз вводили соединение (VI) в соответствии со схемой дозирования, описанной выше. За одной из данных пациенток, в частности, тщательно наблюдали, начиная задолго до того, как было начато ее лечение соединением (VI). Конкретные результаты лечения этого пациента описаны ниже в разделе «Продольное клиническое исследование с одним пациентом». Совокупный набор результатов для всех 6 пациентов представлен в разделе «Анализ с множеством пациентов» ниже.

30 **Вступление**

Аденомиоз представляет собой часто встречающееся эстрогензависимое заболевание, характеризующееся наличием эндометриальных желез и стромы в миометрии глубиной более 2,5 мм. Эндометриальные железы и строма окружены гиперпластическими и гипертрофированными гладкими 35 мышцами. Поражая 19,5% женщин репродуктивного возраста, аденомиоз матки вызывает обильные менструальные кровотечения, бесплодие и тазовые боли. Симптоматика аденомиоза может совпадать с симптоматикой других эстрогензависимых заболеваний, включая эндометриоз и миому матки. Несмотря на его распространенность и тяжесть симптомов, лечение, доступное для лечения основного заболевания, недостаточно.

40 **Продольное клиническое исследование с одним пациентом**

*Способы*

В рамках клинического исследования было проведено клиническое наблюдение за одной пациенткой репродуктивного возраста с клинически диагностированным аденомиозом в течение курса лечения соединением (VI). Больная 1981 года рождения, нерожавшая. За два года до начала исследования у пациентки были обильные менструальные кровотечения, тазовые боли и дисменорея. При клиническом осмотре объем ее матки был эквивалентен 12 неделям беременности, а магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила увеличенную матку с диффузным и диссеминированным аденомиозом (ФИГ. 4А). Ее гинеколог прописал улипристалацетат (UPA), селективный модулятор рецепторов прогестерона (SPRM), в количестве 5 мг/сут в течение периода лечения три месяца.

Как более подробно описано ниже, лечение UPA было в значительной степени безуспешным. После приема UPA в дозе 5 мг/день в течение трех месяцев лечение UPA прекращали

Затем пациенту рекомендовали лечение антагонистом GnRH, представленным в данном документе формулой (VI). Соответственно, пациенту перорально вводили соединение (VI) в количестве 200 мг/день в течение трех месяцев. После этого начального трехмесячного периода пациенту перорально вводили соединение (VI) в уменьшенном количестве 100 мг/день в течение последующих трех месяцев. В течение обоих периодов лечения соединение (VI) вводили пациенту в виде соли холина.

#### *Результаты*

В процессе лечения пациента UPA в количестве 5 мг/день в течение трех месяцев у пациента усилились симптомы тазовых болей и дисменорей. Кроме того, у пациента наблюдались прорывные кровотечения и мажущие выделения. По окончании курса UPA при МРТ-обследовании у больного значительно увеличилось количество аденомиотических очагов. Более того, поражения были значительно усугублены по сравнению с состоянием поражений до лечения UPA (ФИГ. 4В). В частности, по результатам МРТ пациентки, полученной после лечения UPA, в миометрии выявлены многочисленные очаги, характерные для аденомиоза. МРТ также выявила расширение поражений с увеличенной, асимметричной, гетерогенной тканью миометрия с множественными кистами миометрия. На наличие данной кистозной ткани указывают расширенные островки эктопического эндометрия (см., например, Bazot et al., Fertil Steril. 109:389-397 (2018)). В целом по результатам МРТ у пациента отчетливо выявляется ухудшение состояния миометрия после лечения UPA, отражающее нарастание симптоматики. Соответственно, после трехмесячного периода лечения пациента UPA лечение UPA прекращали.

Впоследствии пациент искал другую форму лечения тазовой боли, сильного кровотечения и бесплодия. При клиническом осмотре матка пациентки была увеличена, что соответствует 14–15 неделям беременности. Было предложено лечение агонистом GnRH, но пациент отказался от данной формы терапии из-за способа введения и риска усугубления симптомов из-за вероятности транзиторного повышения активности GnRH в начале периода лечения. Год спустя пациент снова обратился за лечением по поводу продолжающегося ухудшения состояния аденомиоза. На данный момент при клиническом осмотре матка пациентки имела объем, эквивалентный 16–17 неделям беременности.

Пациентке было рекомендовано лечение один раз в сутки антагонистом GnRH формулы (VI). Соответственно, пациенту вводили антагонист GnRH формулы (VI) в количестве 200 мг/день в течение первого периода лечения, который длился три месяца. По завершении первого периода лечения пациентка начала второй период лечения, в ходе которого ей вводили соединение (VI) в сниженной дозе 100 мг/день в течение трех месяцев. В течение обоих периодов лечения соединение (VI) вводили пациенту в виде соли холина.



Исходно, до лечения соединением (VI), уровень гемоглобина (Hb) пациента составлял 10 г/дл. Этот уровень Hb свидетельствует об умеренной анемии. Кроме того, исходно уровень эстрогена (E2) у пациентки составлял 45 пг/мл. Концентрация E2 у пациента быстро снизилась до уровня менее 20 пг/мл после четырех недель лечения антагонистом GnRH формулы (VI). Результаты МРТ пациента в начале исследования (ФИГ. 4С) выявляли очень большую матку с множественными изображениями, типичными для тяжелого полнослойного аденомиоза. Исходный объем матки пациентки оценивался приблизительно в 875 см<sup>3</sup>. Согласно опроснику профиля здоровья при эндометриозе (ЕНР)-30, аденомиоз сильно повлиял на исходное качество жизни пациентки. В частности, у пациента показатель боли составляет 97,8, а показатель эмоционального благополучия — 58,3. Баллы пациента по каждой из трех оставшихся шкал (контроль и бессилие, социальная поддержка и самооценка) составляли 100.

В течение начального 12-недельного периода, когда соединение (VI) вводили один раз в день в количестве 200 мг, у пациентки сохранялась аменорея, а на 12-й неделе отмечалось значительное улучшение симптомов. В частности, оценка пациентки по 5-балльной шкале ЕНР-30 в конце первого 12-недельного периода равнялась 0, а ее уровень гемоглобина составлял 12,2 г/дл. Результаты МРТ пациентки после завершения первых 12 недель лечения соединением (VI) проиллюстрировали, что объем матки должен был уменьшиться до 290 см<sup>3</sup>. Кроме того, аденомиотические поражения пациента значительно регрессировали (ФИГ. 4D). Клиническая оценка показала, что матка пациентки теперь имела объем, эквивалентный 10 неделям беременности. Как клиническая оценка, так и МРТ продемонстрировали очень значимый ответ на введение соединения (VI) в количестве 200 мг/день.

После начального 12-недельного периода лечения соединением (VI) пациенту вводили соединение (VI) в уменьшенной дозе 100 мг/день в течение следующих 12 недель (недели 13–24). В течение этого последующего периода лечения уровни E2 у пациента составляли 38 пг/мл, 26 пг/мл и 52 пг/мл через 16, 20 и 24 недели, соответственно. После завершения 24-недельного лечения соединением (VI) у пациента все еще сохранялась аменорея, а уровень гемоглобина составлял 13,6 г/дл. Он сообщил о продолжающемся облегчении симптомов даже после прекращения лечения. Кроме того, он сообщил о высоком качестве жизни, получив 4,2 балла по шкале ЕНР-30 для эмоционального благополучия и 0 баллов по всем остальным шкалам ЕНР-30. Толщина эндометрия пациента, оцененная по данным вагинального УЗИ, составила 3 мм, а объем матки по данным МРТ составил 440 см<sup>3</sup>. После прекращения лечения антагонистом GnRH формулы (VI) аденомиотические очаги у пациента оставались значительно меньшими по сравнению с МРТ, выполненной в начале исследования.

Что касается минеральной плотности костной ткани (BMD) пациента, на исходном уровне ее T- и Z-значения для шейки бедренной кости были +1,6 и +0,3 соответственно, а исходные T- и Z-значения для поясничного отдела позвоночника были +0,7 и -0,5, соответственно. Было обнаружено, что эти значения не изменились в течение недели 24. Все значения BMD измеряли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA).

Что касается побочных эффектов, у пациента было несколько случаев приливов жара и сухости во влагалище в течение первого периода лечения, когда ей вводили соединение (VI) в количестве 200 мг/день. Данные побочные эффекты исчезли при уменьшении количества соединения (VI), вводимого пациенту, до 100 мг/день.

В совокупности эти данные демонстрируют, что частичное подавление E2 может быть достигнуто с помощью уменьшенных доз соединения (VI) и что данный терапевтический эффект может сохраняться даже после прекращения лечения. Данное частичное подавление E2 одновременно устраняет аденомиотические

поражения в эндометрии, избегая потенциально вредных побочных эффектов, связанных с чрезмерным истощением E2.

#### *Анализ с множеством пациентов*

##### 5 *Способы*

Как и в случае с пациентом, описанным выше в «Продольном исследовании с одним пациентом», у всех  $n = 6$  пациентов в клиническом исследовании диагностировали аденомиоз. Всем перорально вводили соединение (VI) в количестве 200 мг/день в течение трех месяцев. После этого начального трехмесячного периода всем пациентам перорально вводили соединение (VI) в уменьшенном количестве 100 мг/день в течение последующих трех месяцев. В течение обоих периодов лечения соединение (VI) вводили пациенту в виде соли холина.

##### *Результаты*

Исходно все  $n = 6$  пациентов отмечали тазовые боли, тяжелую дисменорею, обильные менструальные кровотечения и анемию. Анализ МРТ исходно выявил у всех пациентов увеличенную матку с выраженным аденомиозом, характеризующуюся гетерогенной тканью миометрия с множественными кистами миометрия. У пациенток средний объем матки составлял  $320 \text{ см}^3$  и диапазон от  $83 \text{ см}^3$  до  $875 \text{ см}^3$ . Объемы матки  $n = 6$  пациентов, наблюдаемых в различные моменты времени на протяжении всего исследования, обобщены в Таблице 9 ниже.

20

Таблица 9. Объемы матки у  $n = 6$  пациентов с аденомиозом, получавших лечение соединением (VI)

Пациент	Исходный объем матки	Объем матки на 12-й неделе	Объем матки на 24-й неделе
1	$875 \text{ см}^3$	$290 \text{ см}^3$	$440 \text{ см}^3$
2	$198 \text{ см}^3$	$84 \text{ см}^3$	$75 \text{ см}^3$
3	$228 \text{ см}^3$	$138 \text{ см}^3$	$266 \text{ см}^3$
4	$354 \text{ см}^3$	$81 \text{ см}^3$	НС
5	$183 \text{ см}^3$	$70 \text{ см}^3$	НС
6	$83 \text{ см}^3$	$70 \text{ см}^3$	НС

\*НС: Не сообщалось

25

Через 12 недель лечения анализ МРТ проиллюстрировал значительное уменьшение объема матки в среднем до  $122 \text{ см}^3$  и диапазона от  $70 \text{ см}^3$  до  $290 \text{ см}^3$ . Значительную регрессию аденомиотических поражений также наблюдали у всех пациентов. Через 12 недель у пациенток развилась стойкая аменорея, значительно уменьшились тазовые боли, а анемия разрешилась у всех пациенток. Во всех случаях уровень E2 в сыворотке быстро снижался до уровня менее 20 пг/мл.

30

В течение последующих 12 недель (недели 13–24) пациентки сохраняли аменорею и сообщали о продолжающемся облегчении симптомов. Значения E2 в сыворотке находились в пределах от 25 пг/мл до 55 пг/мл.

Через 24 недели у всех пациентов аденомиотические очаги оставались меньше, чем те, которые

наблюдались в начале исследования по данным МРТ. ВМД каждого пациента, по оценке DEXA, проиллюстрировала либо минимальное изменение, либо отсутствие изменений по сравнению с исходным уровнем. Побочные эффекты в виде приливов и сухости влагалища, наблюдаемые во время лечения в дозе 200 мг/день, исчезли после снижения дозы до 100 мг/день.

5            Результаты всех  $n = 6$  пациентов подтверждают результаты продольного исследования с одним пациентом и демонстрируют, что антагонист GnRH формулы (VI) сохраняет свое терапевтическое действие на пациентов, страдающих эстроген-зависимым заболеванием, даже при введении в сниженных дозах и даже после прекращения лечения.

## 10    *Обсуждение*

Результаты данного исследования демонстрируют эффективность антагониста GnRH формулы (VI) для лечения патологии, лежащей в основе аденомиоза, эстрогензависимого заболевания. В частности, результаты иллюстрируют, что соединение (VI) сохраняет свое терапевтическое действие при введении в уменьшенных дозах и даже после прекращения лечения.

15            Кроме того, результаты продольного исследования с участием одного пациента иллюстрируют способность антагонистов GnRH, таких как соединение формулы (VI), эффективно лечить аденомиоз у пациентов, которые ранее не отвечали на лечение SPRM, такими как UPA. Как демонстрируют результаты данного исследования, антагонисты GnRH, такие как соединение формулы (VI), эффективны у пациентов, страдающих аденомиозом матки и у которых аденомиотическое состояние усугубляется лечением SPRM.

20            В целом, результаты лечения всех  $n = 6$  пациентов соединением (VI), включая конкретные результаты одного пациента, для которого было проведено продольное исследование, демонстрируют, что антагонисты GnRH, такие как соединение (VI), могут применяться для эффективного лечения этиологии, вызывающей эстрогензависимые заболевания, и облегчения сопутствующих симптомов. Важно отметить, что антагонисты GnRH, такие как соединение (VI), могут сохранять свой терапевтический эффект, несмотря на снижение дозы и после прекращения лечения, предоставляя пациентам возможность гибко снижать дозу и/или приостанавливать терапию по мере необходимости, не испытывая снижения прогрессирования эстрогензависимого заболевания.

**Пример 4. Антагонист GnRH, представленный формулой (VI), обеспечивает устойчивое снижение симптоматики миомы матки и может быть безопасно введен пациентам в течение продолжительных периодов лечения.**

### *Объект*

Миома матки представляет собой распространенное эстрогензависимое заболевание, характеризующееся разрастанием доброкачественных опухолей мышечной ткани матки. Миома матки поражает женщин детородного возраста и может варьироваться по размеру от неопределяемой до большой объемной массы. Симптомы миомы матки разнообразны и включают обильные менструальные кровотечения, анемию, тазовое давление и вздутие живота, частое мочеиспускание и боль, которая может быть чрезвычайно изнурительной и существенно влиять на качество жизни. Данные симптомы также могут влиять на психическое здоровье, создавая дополнительное бремя беспокойства и дистресса. Цель экспериментов, описанных в данном примере, заключалась в оценке безопасности и эффективности антагониста GnRH, представленного формулой (VI), в данном документе, у пациентов, страдающих миомой матки.

### Способы

- В данном примере описаны результаты двух двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых, многоцентровых клинических испытаний фазы 3 на людях, предпринятых для оценки эффективности антагониста GnRH, представленного формулой (VI) у ряда пациентов, страдающих миомой матки. В данных испытаниях, именуемых в данном документе «PRIMROSE 1» и «PRIMROSE 2», пациентам женского пола, у которых была диагностирована миома матки, периодически вводили соединение (VI), 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино [3,4d]пиримидин-5-карбоновую кислоту, в виде соли холина в течение 12-месячного периода лечения.
- Пациентам вводили соединение (VI) один раз в день в количестве либо 100 мг, либо 200 мг. Пациенты, получающие соединение (VI) в суточной дозе 200 мг также получали один раз в сутки гормональную терапию прикрытия (ABT), которая состояла из 1,0 мг  $\beta$ 17-эстрадиола (E2) в сутки и 0,5 мг норэтиндронацетата (NETA) в сутки. Пациенты, участвующие в исследованиях PRIMROSE 1 и PRIMROSE 2, ни разу не получали витамин D или кальций в течение периода лечения.
- В исследовании PRIMROSE 1, проведенном в США, приняли участие 526 женщин. В исследовании PRIMROSE 2, проведенном в США и Европе, приняли участие 535 женщин. Исходные характеристики рандомизированных и пролеченных пациентов проиллюстрированы в Таблице 10 ниже.

Таблица 10. Демографические и исходные характеристики

	PRIMROSE 1			PRIMROSE 2		
	Плацебо	100 мг	200 мг + ABT	Плацебо	100 мг	200 мг + ABT
	n=103	n=94	n=102	n=102	n=97	n=98
Возраст (лет): средний (SD)	42,0 (5,7)	41,3 (5,9)	41,8 (5,9)	42,9 (5,3)	43,4 (5,4)	43,1 (4,8)
Белый/ Черный/ Другой (%)	33/63/4			95/5/0		
ВМІ (кг/м <sup>2</sup> ): средний (SD)	32,2 (6,8)	33,3 (7,4)	33,0 (7,3)	26,8 (5,4)	27,4 (5,7)	26,8 (5,5)
Вес (кг): средний (SD)	87,4 (18,9)	90,4 (22,4)	88,6 (20,2)	74,4 (16,0)	75,2 (15,6)	72,7 (15,2)

Hb < 10 г/дл. n (%)	26 (25,2)	31 (33,0)	31 (30,4)	14 (13,7)	21 (21,6)	24 (24,5)
Hb < 12 г/дл. n (%)*	76 (73,8)	68 (72,3)	72 (70,6)	51 (50,0)	61 (62,9)	56 (57,1)
MBL** (мл) среднее (SD)	195 (110)	197 (110)	195 (117)	218 (128)	247 (162)	213 (143)

\* Пациентов характеризовали как анемичных, если у них было значение гемоглобина (Hb) менее 12,0 г/дл.

\*\* Менструальную кровопотерю (MBL) характеризовали как «тяжелую», если общая потеря крови за менструальный цикл превышала 80 мл, как оценивалось с помощью метода щелочного гематина, описанного в данном документе.

### *Режимы дозирования*

Пациенты были рандомизированы в одну из нескольких когорт: (i) плацебо, (ii) 100 мг/день соединения (VI) или (iii) 200 мг/день соединения (VI). Пациенты, получавшие 200 мг/день соединения (VI), также получали один раз в сутки АВТ, содержащую 1,0 мг E2 и 0,5 мг NETA.

### *Критерии оценки*

Пациентов оценивали на предмет симптоматики миомы матки исходно, через 24 недели лечения и повторно через 52 недели лечения. В частности, для контроля эффективности соединения (VI), пациентов оценивали для определения степени снижения менструальной кровопотери по сравнению с их менструальной кровопотерей на исходном уровне. Пациентов также оценивали, чтобы определить количество дней маточного кровотечения в течение их последнего 28-дневного интервала до 24-й недели лечения плацебо или соединением (VI).

Помимо анализа способности соединения (VI) для снижения маточной кровопотери пациентов также оценивали для определения доли субъектов, у которых наблюдали устойчивую аменорею после 24 недель лечения соединением (VI). Пациентов, у которых на исходном уровне наблюдали анемию, оценивали, чтобы определить, продемонстрировали ли они улучшение своего состояния, в частности, оценивая, проявлялось ли у них повышение уровня гемоглобина во время исследований. Боль в области таза представляет собой еще один симптом миомы матки; соответственно, пациентов также оценивали, чтобы определить, в какой степени у них уменьшилась боль во время исследований. Уровни боли измеряли с использованием вербальной рейтинговой оценки (VRS), как описано в данном документе. Пациентов также оценивали, чтобы определить долю, сообщившую об улучшении качества жизни, с помощью опросника «Симптомы миомы матки и качество жизни, связанное со здоровьем».

Для оценки безопасности соединения (VI) уровни минеральной плотности костей пациентов измеряли в начале исследования и в различные моменты времени в ходе исследований.

### *Результаты*

У пациентов, получавшие лечение соединением (VI), как в дозе 100 мг/день без АВТ, так и в дозе 200

5 мг/день с однократным приемом АВТ в течение всего периода исследований PRIMROSE 1 и PRIMROSE 2, наблюдали устойчивое снижение менструальной кровопотери и болевых симптомов. В частности, в исследовании PRIMROSE 1 после 24 недель лечения у пациентов, получавших соединение (VI), наблюдали клинически и статистически значимое снижение менструального кровотечения, определяемое как  $\leq 80$  мл менструальной кровопотери и  $\geq 50\%$  снижение менструальной кровопотери по сравнению с исходным уровнем. Среди женщин, получавших 200 мг соединения (VI) в сутки в сочетании с АВТ у 75,5% ( $p < 0,001$ ), достигнуто снижение менструальной кровопотери до уровня  $\leq 80$  мл и снижение менструальной кровопотери на  $\geq 50\%$  от исходного уровня. Среди пациентов, получавших 100 мг соединения (VI) без АВТ у 56,4% ( $p = 0,003$ ), достигнуто снижение менструальной кровопотери до уровня  $\leq 80$  мл и снижение менструальной кровопотери на  $\geq 50\%$  от исходного уровня. Напротив, среди пациентов, получавших плацебо, у 35% наблюдали снижение менструальной кровопотери до уровня  $\leq 80$  мл и снижение менструальной кровопотери на  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным уровнем.

15 Важно отметить, что терапевтические эффекты соединений (VI) сохранялись до 52 недель, о чем свидетельствуют данные, полученные в ходе исследования PRIMROSE 2. В исследовании PRIMROSE2 среди пациентов, получавших 200 мг соединения (VI) в сутки в сочетании с АВТ в течение 52 недель у 91,6% достигнуто снижение менструальной кровопотери до уровня  $\leq 80$  мл и снижение менструальной кровопотери на  $\geq 50\%$  от исходного уровня. Аналогично, среди пациентов, получавших 100 мг соединения (VI) без АВТ в течение 52 недель у 53,2%, достигнуто снижение менструальной кровопотери до уровня  $\leq 80$  мл и снижение менструальной кровопотери на  $\geq 50\%$  от исходного уровня. Оба данных значения отражают показатели ответа, наблюдаемые после 24 недель лечения в исследовании PRIMROSE 2. Данные результаты представлены графически на фигурах 5-8.

25 Мало того, что соединение (VI) способно уменьшать маточную кровопотерю, уменьшать боль и улучшать качество жизни пациентов, данные исследований PRIMROSE 1 и PRIMROSE 2 демонстрируют, что соединение (VI) не вызывает существенного снижения в минеральной плотности костной ткани. Это проиллюстрировано, например, на фигуре 9, на которой изображена минеральная плотность костей поясничного отдела позвоночника у пациентов, получавших лечение соединением (VI) после 24 недель и 52 недель лечения один раз в день соединением (VI).

30 Эффективность соединения (VI) в исследованиях PRIMROSE 1 и PRIMROSE 2 обобщены в Таблице 11 ниже.

Таблица 11. Эффективность соединения (VI) в уменьшении симптоматики миомы матки и улучшении качества жизни в исследованиях PRIMROSE 1 и PRIMROSE 2

Конечная точка	100 мг/день соединения (VI)		200 мг/день соединения (VI) + раз в день АВТ (1,0 мг E2 + 0,5 мг NETA)	
	PRIMROSE 1	PRIMROSE 2	PRIMROSE 1	PRIMROSE 2
Снижение менструальной кровопотери* • Время до снижения менструальной кровопотери	p = 0,002	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
	p = 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

<p>(<math>\leq 80</math> мл и снижение <math>\geq 50\%</math> от исходного уровня) до 24 недели</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Количество дней маточного кровотечения за последние 28 дней до недели 24</li> </ul>				
<p><b>Аменорея</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Процент на неделю 24</li> <li>Время до аменореи до недели 24</li> </ul>	<p><math>p = 0,009</math> <math>p = 0,007</math></p>	<p><math>p &lt; 0,001</math> <math>p &lt; 0,001</math></p>	<p><math>p &lt; 0,001</math> <math>p &lt; 0,001</math></p>	<p><math>p &lt; 0,001</math> <math>p &lt; 0,001</math></p>
<p><b>Улучшение при анемии</b></p> <p>Уровень гемоглобина на 24 неделе у субъектов с анемией<sup>+</sup></p>	<p><math>p = 0,019</math></p>	<p><math>p = 0,002</math></p>	<p><math>p &lt; 0,001</math></p>	<p><math>p &lt; 0,001</math></p>
<p><b>Уменьшение боли</b></p> <p>Изменение по сравнению с исходным баллом по шкале боли через неделю 24</p>	<p><math>p &lt; 0,001</math></p>	<p><math>p = 0,002</math></p>	<p><math>p &lt; 0,001</math></p>	<p><math>p &lt; 0,001</math></p>
<p><b>Уменьшение объема</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Изменение объема миомы по сравнению с исходным уровнем на неделю 24</li> <li>Изменение объема матки по сравнению с исходным</li> </ul>	<p><math>p = 0,149</math> <math>p = 0,014</math></p>	<p><math>p = 0,055</math> <math>p = 0,003</math></p>	<p><math>p = 0,671</math> <math>p = 0,223</math></p>	<p><math>p = 0,008</math> <math>p &lt; 0,001</math></p>

уровнем на неделе 24				
<b>Улучшение качества жизни</b> Изменение по сравнению с исходным уровнем качества жизни (QoL) по шкале тяжести симптомов (среднее значение LS)	p = 0,002	p = 0,004	p < 0,001	p < 0,001

+ Определяли в качестве субъектов с Hb < 12 г/дл на исходном уровне.

### *Заключение*

5 Как показывают результаты исследований PRIMROSE 1 и PRIMROSE 2, соединение (VI) можно безопасно вводить пациентам в течение длительных периодов лечения, таких как те, которые имеют продолжительность один год или более, чтобы уменьшить симптоматику эстроген-зависимого заболевания и лечить основную этиологию заболевания. Терапевтическое действие соединения (VI), которое наблюдают после начальных периодов лечения (например, 24 недели), наблюдаются в течение длительных периодов времени (например, в течение 52 недель или дольше). Преимущественно соединение (VI) обеспечивает достижение данных желательных результатов лечения, не вызывая существенного снижения минеральной плотности костей.

### **Другие варианты реализации**

15 Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, включены сюда посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая независимая публикация или патентная заявка была специально и индивидуально указана для включения посредством ссылки.

20 Хотя изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами осуществления, следует понимать, что оно допускает дальнейшие модификации, и это приложение предназначено для охвата любых вариаций, использования или адаптации изобретения, следуя, в целом, принципам изобретения и включая такие отклонения от изобретения, которые входят в известную или обычную практику в области техники, к которой относится изобретение, и могут быть применены к существенным признакам, изложенным в данном документе выше, и следует в объеме формулы изобретения.

Другие варианты осуществления находятся в пределах формулы изобретения.

25



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения эстрогензависимого заболевания у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий:
- 5
- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) в течение первого периода лечения,
  - b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
  - c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение времени, прошедшего между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
- 10
- 15
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что эстрогензависимое заболевание представляет собой миому матки.
3. Способ уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека с диагнозом миома матки, включающий:
- 20
- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
  - b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
  - c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
- 25
- 30
4. Способ индуцирования аменореи у пациента-человека с диагнозом миома матки, включающий:
- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
  - b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
  - c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через
- 35
- 40

одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

5 5. Способ уменьшения объема одной или более миомы матки у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, включающий:

- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 10 15 с) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

6. Способ сохранения или повышения уровня гемоглобина у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, включающий:

- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 20 б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 25 с) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

30 7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что эстрогензависимое заболевание представляет собой эндометриоз.

8. Способ уменьшения объема одного или более узлов эндометриоза у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:

- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 35 б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,

- 5
- с) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
9. Способ уменьшения боли в области таза у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:
- 10
- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 15
- с) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
10. Способ уменьшения дисменореи у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:
- 20
- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 25
- с) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
- 30
11. Способ уменьшения диспареунии у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:
- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 35
- б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- с) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через
- 40
- одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист

GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

12. Способ уменьшения дисхезии у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:

5 а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,

b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,

10 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

15 13. Способ уменьшения маточного кровотечения у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:

a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,

20 b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,

25 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

14. Способ индуцирования аменореи у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:

30 a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,

b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,

35 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

15. Способ по п. 1, отличающийся тем, что эстрогензависимое заболевание представляет собой аденомиоз.

16. Способ уменьшения объема матки у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:

5 а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,

б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,

10 в) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

15 17. Способ уменьшения толщины передней и/или задней области миометрия матки у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий:

а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,

20 б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,

25 в) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

18. Способ уменьшения боли в области таза у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий:

30 а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,

б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,

35 в) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

40

19. Способ уменьшения дисменореи у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий:
- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
  - 5 b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
  - 10 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
20. Способ уменьшения диспареунии у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий:
- 15 a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
  - b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
  - 20 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
- 25 21. Способ уменьшения дисхезии у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий:
- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
  - 30 b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
  - 35 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
22. Способ уменьшения болезненности матки у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:
- 40 a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,

- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 5 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
- 10 23. Способ уменьшения маточного кровотечения у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий:
- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 15 b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 20 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
24. Способ индуцирования аменореи у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий:
- 25 a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 30 b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 35 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
25. Способ по п. 1, отличающийся тем, что эстрогензависимое заболевание представляет собой ректовагинальный эндометриоз.
26. Способ уменьшения объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий:
- 40 a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,

- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 5 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
- 10 27. Способ уменьшения объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза типа III у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий:
- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 15 b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через
- 20 одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
28. Способ уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий:
- 25 a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным
- 30 во время или до начала первого периода лечения,
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через
- 35 одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
29. Способ уменьшения дисменореи у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий:
- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,



- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 5 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
- 10 30. Способ уменьшения диспареунии у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий:
- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 15 b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через
- 20 одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
31. Способ уменьшения дисхезии у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий:
- 25 a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным
- 30 во время или до начала первого периода лечения,
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через
- 35 одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.
32. Способ уменьшения маточного кровотечения у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий:
- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,

b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,

5 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

10 33. Способ индуцирования аменореи у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий:

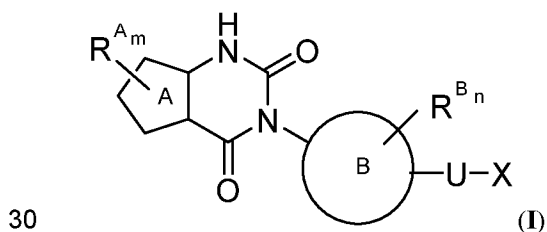
a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,

15 b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,

20 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения, и при этом пациенту не вводят антагонист GnRH в течение время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

25 34. Способ по любому из пп. 1–33, отличающийся тем, что количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, который периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

35. Способ по любому из пп. 1–34, отличающийся тем, что антагонист GnRH, который периодически вводят пациенту во время первого периода лечения, не представляет собой соединение, представленное формулой (I), и антагонист GnRH, который периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (I)



где кольцо А представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную

35

группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

5  $m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо В представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

10  $n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую;

15 X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

20 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу; или их фармацевтически приемлемую соль.

25 36. Способ лечения эстрогензависимого заболевания у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий:

a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,

30 b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,

35 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что эстрогензависимое заболевание представляет собой миому матки.

40 38. Способ уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека с диагнозом миома матки, включающий:

- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 5 б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 10 в) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

39. Способ индуцирования аменореи у пациента-человека с диагнозом миома матки, включающий:

- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 15 б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 20 в) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

40. Способ уменьшения объема одной или более миомы матки у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, включающий:

- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 25 б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 30 в) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

41. Способ сохранения или повышения уровня гемоглобина у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, включающий:

- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого

периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,

- 5           c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

42.       Способ по п. 36, отличающийся тем, что эстрогензависимое заболевание представляет собой эндометриоз.

10       43.       Способ уменьшения объема одного или более узлов эндометриоза у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:

- 15           a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 20           c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

44.       Способ уменьшения боли в области таза у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:

- 25           a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 30           c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

45.       Способ уменьшения дисменореи у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:

- 35           a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,

- с) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.
- 5 46. Способ уменьшения диспареунии у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:
- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 10 с) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.
- 15 47. Способ уменьшения дисхезии у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:
- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 20 с) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.
- 25 48. Способ уменьшения маточного кровотечения у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:
- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 30 б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 35 с) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.
49. Способ индуцирования аменореи у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:

- 5
- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
  - b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
  - c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.
- 10

50. Способ по п. 36, отличающийся тем, что эстрогензависимое заболевание представляет собой аденомиоз.

- 15
51. Способ уменьшения объема матки у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:
- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
  - b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
  - c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.
- 20

25

52. Способ уменьшения толщины передней и/или задней области миометрия матки у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
  - b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
  - c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.
- 30
- 35

53. Способ уменьшения боли в области таза у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,





вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

57. Способ уменьшения болезненности матки у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий:

- 5        а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным
- 10        во время или до начала первого периода лечения,
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

15        58. Способ уменьшения маточного кровотечения у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если
- 20        установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое
- 25        периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

59. Способ индуцирования аменореи у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 30        b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое
- 35        периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

60. Способ по п. 36, отличающийся тем, что эстрогензависимое заболевание представляет собой ректовагинальный эндометриоз.

61. Способ уменьшения объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий:

- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 5 б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 10 в) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

62. Способ уменьшения объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза типа III у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий:

- 15 а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным
- 20 во время или до начала первого периода лечения,
- в) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

25 63. Способ уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий:

- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 30 б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 35 в) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

64. Способ уменьшения дисменореи у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий:

- 40 а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,

- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 5 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

65. Способ уменьшения диспареунии у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 15 c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.
- 20

66. Способ уменьшения дисхезии у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 25 b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- c) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.
- 30

67. Способ уменьшения маточного кровотечения у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий:

- a) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- b) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 40

- с) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

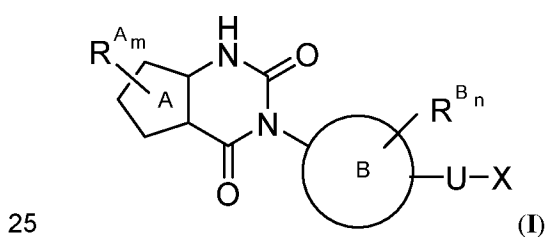
5 68. Способ индуцирования аменореи у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий:

- а) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение первого периода лечения,
- 10 б) мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце первого периода лечения, и, если установлено, что у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения,
- 15 с) периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение второго периода лечения, при этом количество антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, которое периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

69. Способ по любому из пп. 36–68, отличающийся тем, что второй период лечения начинается по меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения.

20 70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что пациенту не вводят антагонист GnRH в течение времени, прошедшего между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

71. Способ по любому из пп. 36–70, отличающийся тем, что антагонист GnRH, который периодически вводят пациенту в начале первого периода лечения, не представляет собой соединение, представленное формулой (I), и антагонист GnRH, который периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (I)



где кольцо А представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

30

m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо В представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW<sup>4</sup>, COW<sup>4</sup>, COOW<sup>4</sup> или CONW<sup>5</sup>W<sup>6</sup>, где от W<sup>4</sup> до W<sup>6</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>5</sup> и W<sup>6</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

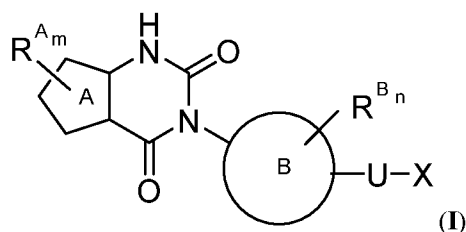
X представляет собой группу, представленную —S—L—Y, —O—L—Y, —CO—L—Y или —SO<sub>2</sub>—L—Y, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или —NW<sup>7</sup>W<sup>8</sup>, где W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> не являются одновременно атомами водорода, или W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемую соль;

72. Способ лечения эстрогензависимого заболевания у нуждающегося в этом пациента-человека, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо А представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо В представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную

низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

5  $n$  равно целому числу от 0 до 2;

$U$  представляет собой простую связь;

$X$  представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где  $L$  представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

10  $Y$  представляет собой группу, представленную  $Z$  или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или  $Z$  при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

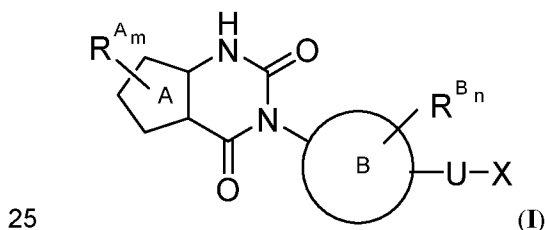
15  $Z$  представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

20 73. Способ по п. 72, отличающийся тем, что эстрогензависимое заболевание представляет собой миому матки.

74. Способ уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека с диагнозом миома матки, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо  $A$  представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

35  $m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо В представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

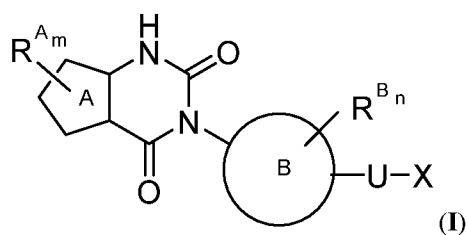
Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

75. Способ вызвать аменорею у пациента-человека с диагнозом миома матки, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо А представляет собой тиюфеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо В представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической

5 аминогруппы;

$n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

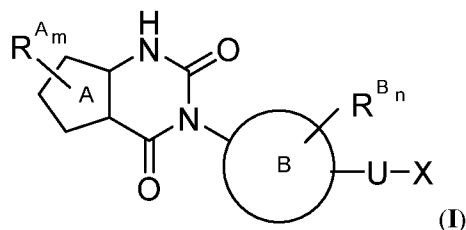
10 Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

15 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

20 при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

76. Способ уменьшения объема одной или более миом матки у пациента-человека с диагнозом миома матки, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



25 где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную

30 группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную

35 группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную



низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

5             $n$  равно целому числу от 0 до 2;

$U$  представляет собой простую связь;

$X$  представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где  $L$  представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

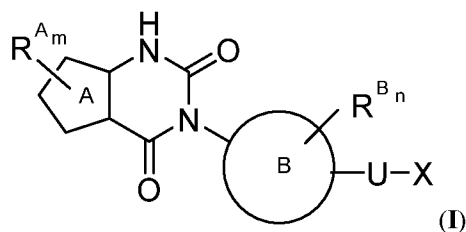
10             $Y$  представляет собой группу, представленную  $Z$  или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или  $Z$  при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

15             $Z$  представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

          или их фармацевтически приемлемая соль;

          при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

20            77.        Способ сохранения или повышения уровня гемоглобина у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



          где кольцо  $A$  представляет собой тиюфеновое кольцо;

25            каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$

30            до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

          кольцо  $B$  представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

35            каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют

собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$n$  равно целому числу от 0 до 2;

5  $U$  представляет собой простую связь;

$X$  представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где  $L$  представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

$Y$  представляет собой группу, представленную  $Z$  или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или  $Z$  при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

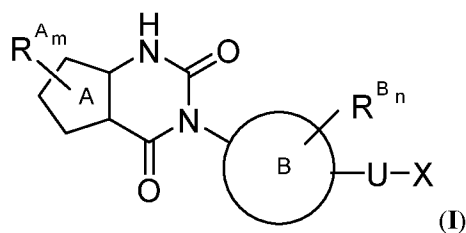
10  $Z$  представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

78. Способ по п. 72, отличающийся тем, что эстрогензависимое заболевание представляет собой эндометриоз.

79. Способ уменьшения объема одной или более эндометриозных узлов у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



25 где кольцо  $A$  представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

35 кольцо  $B$  представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической

5 аминогруппы;

$n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

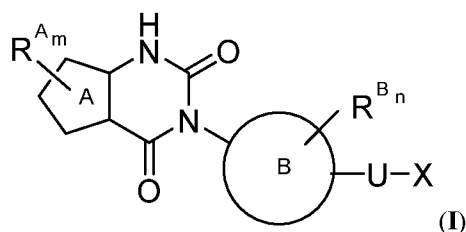
10 Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

15 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

20 при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

80. Способ уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



25 где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную

30 группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

35 кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную

низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

5  $n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

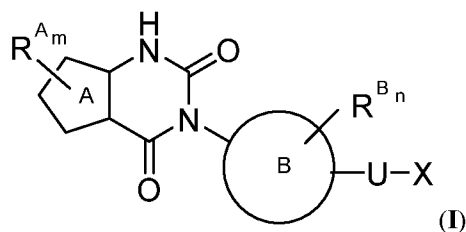
10 Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

15 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

20 81. Способ уменьшения дисменореи у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиюфеновое кольцо;

25 каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$

30 до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

35 каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют

собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$n$  равно целому числу от 0 до 2;

5  $U$  представляет собой простую связь;

$X$  представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где  $L$  представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

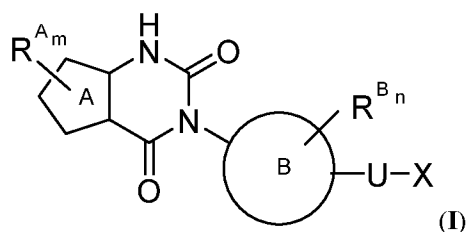
$Y$  представляет собой группу, представленную  $Z$  или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или  $Z$  при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

$Z$  представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

82. Способ уменьшения диспареунии у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут

связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

5 X представляет собой группу, представленную  $—S—L—Y$ ,  $—O—L—Y$ ,  $—CO—L—Y$  или  $—SO_2—L—Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

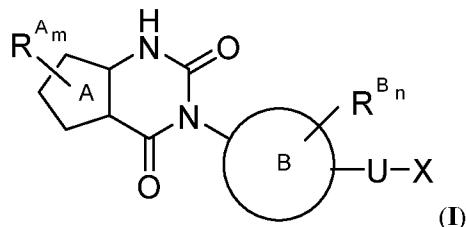
Y представляет собой группу, представленную Z или  $—NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

10 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

15 или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

83. Способ уменьшения дисхезии у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической

аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную —S—L—Y, —O—L—Y, —CO—L—Y или —SO<sub>2</sub>—

5 L—Y, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

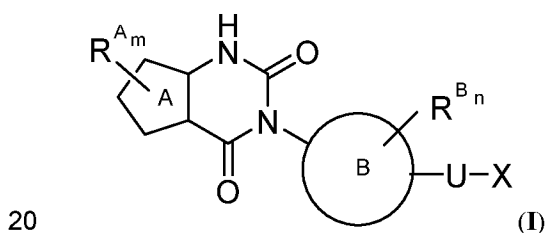
Y представляет собой группу, представленную Z или —NW<sup>7</sup>W<sup>8</sup>, где W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> не являются одновременно атомами водорода, или W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

10 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

15 при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

84. Способ уменьшения маточного кровотечения у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

30 m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW<sup>4</sup>, COW<sup>4</sup>, COOW<sup>4</sup> или CONW<sup>5</sup>W<sup>6</sup>, где от W<sup>4</sup> до W<sup>6</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>5</sup> и W<sup>6</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную  $—S—L—Y$ ,  $—O—L—Y$ ,  $—CO—L—Y$  или  $—SO_2—L—Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

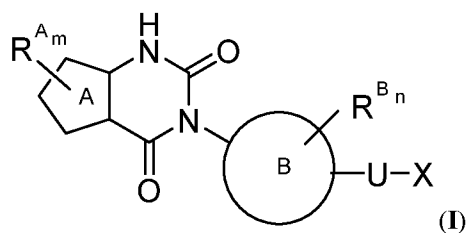
5 Y представляет собой группу, представленную Z или  $—NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

10 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

15 при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

85. Способ вызвать аменорею у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



20 где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

30 кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW<sup>4</sup>, COW<sup>4</sup>, COOW<sup>4</sup> или CONW<sup>5</sup>W<sup>6</sup>, где от W<sup>4</sup> до W<sup>6</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>5</sup> и W<sup>6</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;



U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную —S—L—Y, —O—L—Y, —CO—L—Y или —SO<sub>2</sub>—L—Y, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или —NW<sup>7</sup>W<sup>8</sup>, где W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> не являются одновременно атомами водорода, или W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

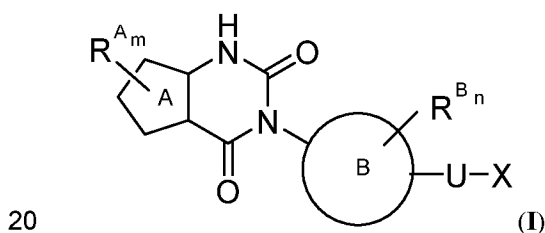
Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

86. Способ по п. 72, отличающийся тем, что эстрогензависимое заболевание представляет собой аденомиоз.

87. Способ уменьшения объема матки у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW<sup>4</sup>, COW<sup>4</sup>, COOW<sup>4</sup> или CONW<sup>5</sup>W<sup>6</sup>, где от W<sup>4</sup> до W<sup>6</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>5</sup> и W<sup>6</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической

аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную —S—L—Y, —O—L—Y, —CO—L—Y или —SO<sub>2</sub>—

5 L—Y, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

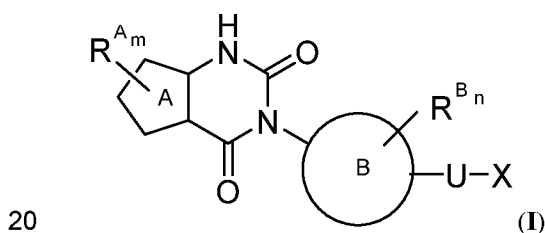
Y представляет собой группу, представленную Z или —NW<sup>7</sup>W<sup>8</sup>, где W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> не являются одновременно атомами водорода, или W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

10 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

15 при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

88. Способ уменьшения толщины передней и/или задней области миометрия матки у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

30 m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW<sup>4</sup>, COW<sup>4</sup>, COOW<sup>4</sup> или CONW<sup>5</sup>W<sup>6</sup>, где от W<sup>4</sup> до W<sup>6</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>5</sup> и W<sup>6</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную  $—S—L—Y$ ,  $—O—L—Y$ ,  $—CO—L—Y$  или  $—SO_2—L—Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

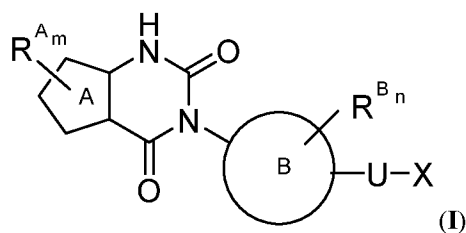
5 Y представляет собой группу, представленную Z или  $—NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

10 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

15 при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

89. Способ уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



20 где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную

25 группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

30 кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической

35 аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную  $—S—L—Y$ ,  $—O—L—Y$ ,  $—CO—L—Y$  или  $—SO_2—L—Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

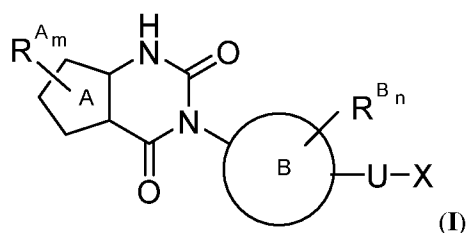
Y представляет собой группу, представленную Z или  $—NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

90. Способ уменьшения дисменореи у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную  $—S—L—Y$ ,  $—O—L—Y$ ,  $—CO—L—Y$  или  $—SO_2—L—Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

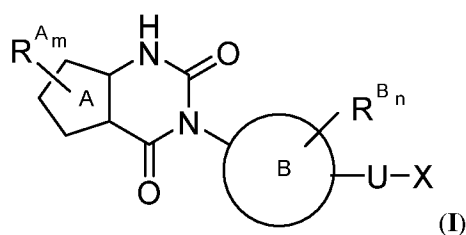
Y представляет собой группу, представленную Z или  $—NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

91. Способ уменьшения диспареунии у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиюфеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную  $—S—L—Y$ ,  $—O—L—Y$ ,  $—CO—L—Y$  или  $—SO_2—$

L—Y, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

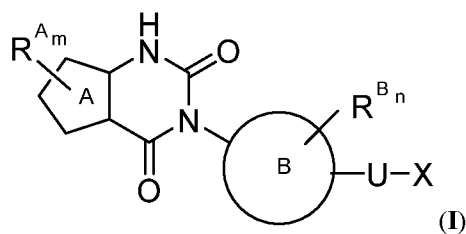
Y представляет собой группу, представленную Z или —NW<sup>7</sup>W<sup>8</sup>, где W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> не являются одновременно атомами водорода, или W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

92. Способ уменьшения дисхезии у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиофеновое кольцо;

каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW<sup>4</sup>, COW<sup>4</sup>, COOW<sup>4</sup> или CONW<sup>5</sup>W<sup>6</sup>, где от W<sup>4</sup> до W<sup>6</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>5</sup> и W<sup>6</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

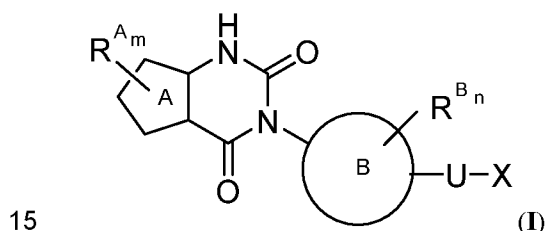
X представляет собой группу, представленную —S—L—Y, —O—L—Y, —CO—L—Y или —SO<sub>2</sub>—L—Y, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или  $—NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

5 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу; или их фармацевтически приемлемая соль;

10 при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

93. Способ уменьшения болезненности матки у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиюфеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

25 m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

35 X представляет собой группу, представленную  $—S—L—Y$ ,  $—O—L—Y$ ,  $—CO—L—Y$  или  $—SO_2—L—Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или  $—NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо

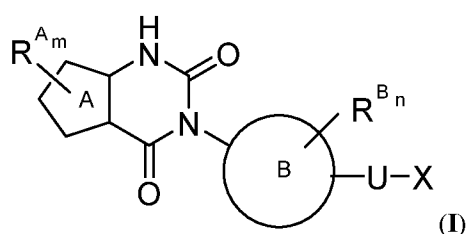
представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> не являются одновременно атомами водорода, или W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

5 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

10 при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

94. Способ уменьшения маточного кровотечения у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



15 где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

25 кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW<sup>4</sup>, COW<sup>4</sup>, COOW<sup>4</sup> или CONW<sup>5</sup>W<sup>6</sup>, где от W<sup>4</sup> до W<sup>6</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>5</sup> и W<sup>6</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную —S—L—Y, —O—L—Y, —CO—L—Y или —SO<sub>2</sub>—L—Y, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

35 Y представляет собой группу, представленную Z или —NW<sup>7</sup>W<sup>8</sup>, где W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при



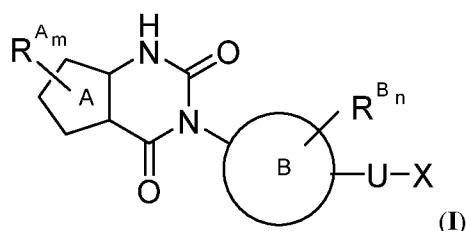
условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

$Z$  представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

95. Способ вызвать аменорею у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с

соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

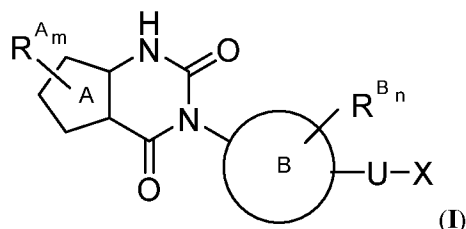
Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

96. Способ по п. 72, отличающийся тем, что эстрогензависимое заболевание представляет собой ректовагинальный эндометриоз.

97. Способ уменьшения объема одной или более ректовагинальных узлов эндометриоза у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;  
каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW<sup>4</sup>, COW<sup>4</sup>, COOW<sup>4</sup> или CONW<sup>5</sup>W<sup>6</sup>, где от W<sup>4</sup> до W<sup>6</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>5</sup> и W<sup>6</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

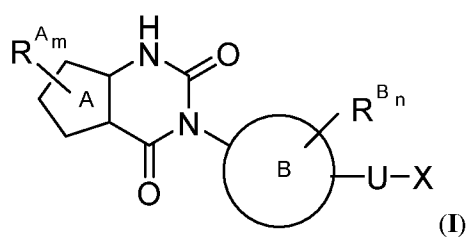
X представляет собой группу, представленную —S—L—Y, —O—L—Y, —CO—L—Y или —SO<sub>2</sub>—L—Y, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

5 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу; или их фармацевтически приемлемая соль;

10 при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

98. Способ уменьшения объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза III типа у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиофеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

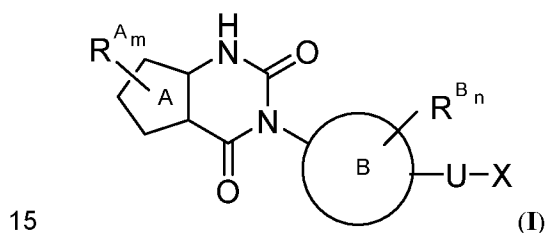
35 X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или  $\text{—NW}^7\text{W}^8$ , где  $\text{W}^7$  и  $\text{W}^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $\text{W}^7$  и  $\text{W}^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $\text{W}^7$  и  $\text{W}^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

5 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу; или их фармацевтически приемлемая соль;

10 при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

99. Способ уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиюфеновое кольцо;

каждый  $\text{R}^{\text{A}}$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $\text{OW}^1$ ,  $\text{SW}^1$ ,  $\text{COW}^1$ ,  $\text{COOW}^1$ ,  $\text{NHCOW}^1$ ,  $\text{NHCONW}^2\text{W}^3$ ,  $\text{NW}^2\text{W}^3$ ,  $\text{CONW}^2\text{W}^3$  или  $\text{SO}_2\text{NW}^2\text{W}^3$ , где от  $\text{W}^1$  до  $\text{W}^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $\text{W}^2$  и  $\text{W}^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

25 m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $\text{R}^{\text{B}}$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $\text{OW}^4$ ,  $\text{COW}^4$ ,  $\text{COOW}^4$  или  $\text{CONW}^5\text{W}^6$ , где от  $\text{W}^4$  до  $\text{W}^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $\text{W}^5$  и  $\text{W}^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

35 X представляет собой группу, представленную  $\text{—S—L—Y}$ ,  $\text{—O—L—Y}$ ,  $\text{—CO—L—Y}$  или  $\text{—SO}_2\text{—L—Y}$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или  $\text{—NW}^7\text{W}^8$ , где  $\text{W}^7$  и  $\text{W}^8$  независимо

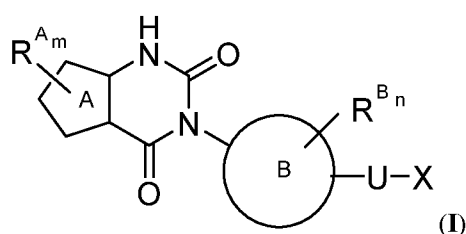
представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> не являются одновременно атомами водорода, или W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

5 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

10 при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

100. Способ уменьшения дисменореи у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



15 где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

25 кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW<sup>4</sup>, COW<sup>4</sup>, COOW<sup>4</sup> или CONW<sup>5</sup>W<sup>6</sup>, где от W<sup>4</sup> до W<sup>6</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>5</sup> и W<sup>6</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную —S—L—Y, —O—L—Y, —CO—L—Y или —SO<sub>2</sub>—L—Y, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

35 Y представляет собой группу, представленную Z или —NW<sup>7</sup>W<sup>8</sup>, где W<sup>7</sup> и W<sup>8</sup> независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при

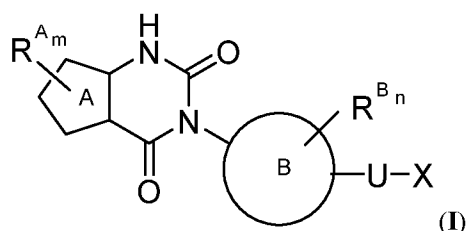
условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

$Z$  представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

10 101. Способ уменьшения диспареунии у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

15 каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

25 каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

30  $n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

35 Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с

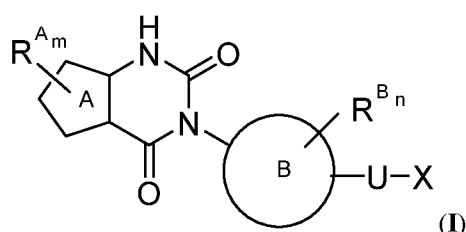
соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

102. Способ уменьшения дисхезии у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

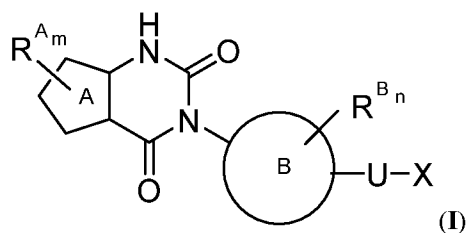
Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

5 или их фармацевтически приемлемая соль;

при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

103. Способ уменьшения маточного кровотечения у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода  
10 лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминокруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминокруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминокруппы; и

Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную

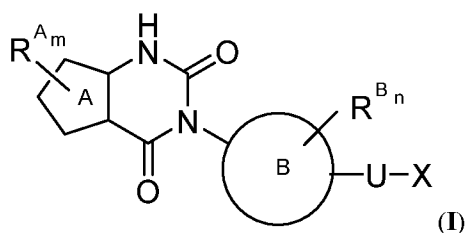


циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

5 при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

104. Способ вызвать аменорею у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту в течение второго периода лечения терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



10 где кольцо A представляет собой тиюфеновое кольцо;  
каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

20  $m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

25  $n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

30 X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

35 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную

гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль;

5 при этом пациенту ранее вводили, в течение первого периода лечения, антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I).

105. Способ по любому из пп. 72–104, отличающийся тем, что антагонист GnRH, который не представляет собой соединение, представленным формулой (I) периодически вводили пациенту в течение первого периода лечения.

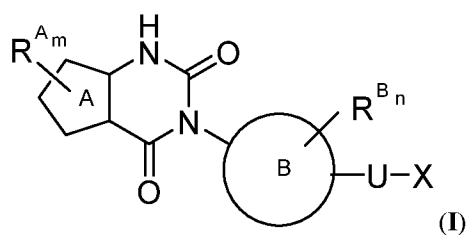
106. Способ по любому из пп. 72–105, отличающийся тем, что было определено, что у пациента 10 наблюдается снижение минеральной плотности костей в конце первого периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным во время или до начала первого периода лечения.

107. Способ по любому из пп. 72–106, отличающийся тем, что второй период лечения начинается по 15 меньшей мере через одну неделю после окончания первого периода лечения.

108. Способ по п. 107, отличающийся тем, что пациенту не вводят антагонист GnRH в течение 15 времени, прошедшего между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения.

109. Способ по любому из пп. 72–108, отличающийся тем, что количество антагониста GnRH, которое 20 периодически вводят пациенту в течение второго периода лечения, меньше количества антагониста GnRH, который периодически вводят пациенту в течение первого периода лечения.

110. Способ по любому из пп. 1–34 и 36–70, отличающийся тем, что антагонист GnRH, вводимый в 20 течение первого периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно 25 замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную 30 группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминокруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической

5 аминогруппы;

$n$  равно целому числу от 0 до 2;

$U$  представляет собой простую связь;

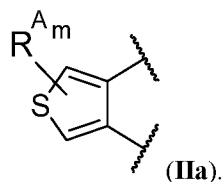
$X$  представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где  $L$  представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

10  $Y$  представляет собой группу, представленную  $Z$  или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или  $Z$  при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

15  $Z$  представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

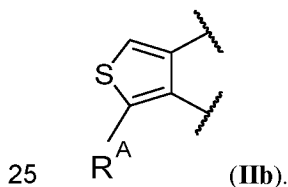
или их фармацевтически приемлемую соль;

20 111. Способ по п. 110, где кольцо  $A$  представляет собой тиафеновое кольцо, представленное формулой (IIa)



112. Способ по п. 110 или 111, где  $m$  равно 1.

113. Способ по п. 112, где кольцо  $A$  представляет собой необязательно замещенное тиафеновое кольцо, представленное формулой (IIb)

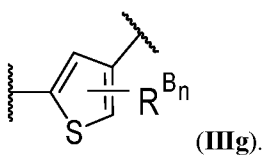
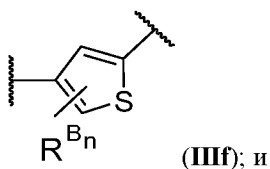
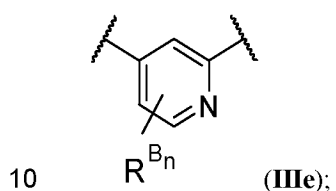
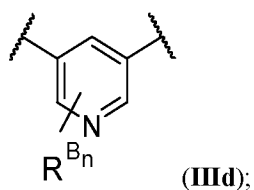
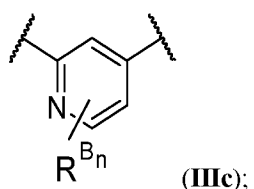
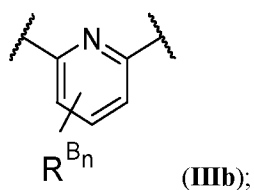
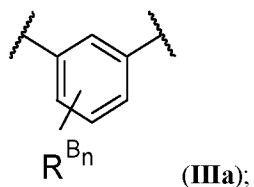


30 114. Способ по любому из пп. 110–113, где каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $COOW^1$  или  $CONW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы.

115. Способ по п. 114, где каждый  $R^A$  представляет собой  $\text{COOH}$  или ее фармацевтически приемлемую соль.

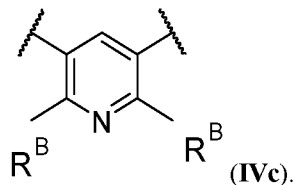
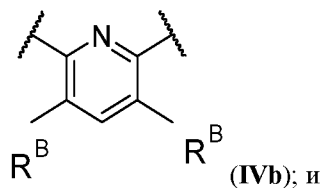
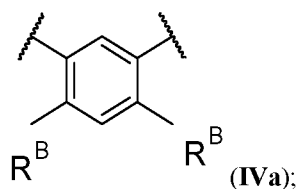
116. Способ по любому из пп. 110–115, где кольцо В представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиафеновое кольцо.

5 117. Способ по п. 116, где кольцо В представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



118. Способ по любому из пп. 110–117, где  $n$  равно 2.

119. Способ по п. 118, где кольцо В представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



120. Способ по любому из пп. 110–119, где каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или  $OW^4$ , где каждый  $W^4$  независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу.

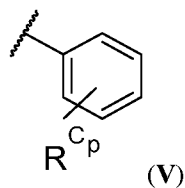
121. Способ по п. 120, где каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома, метильную группу или метоксигруппу.

122. Способ по любому из пп. 110–121, где U представляет собой простую связь.

123. Способ по любому из пп. 110–122, где X представляет собой группу, представленную  $—O—L—$  Y.

124. Способ по любому из пп. 110–123, где L представляет собой метиленовую группу.

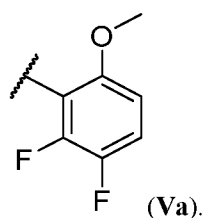
125. Способ по любому из пп. 110–124, где Y представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (V)



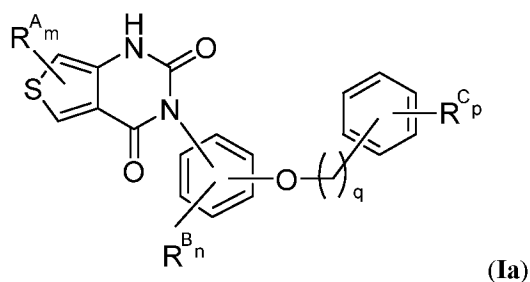
где каждый  $R^C$  независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или  $OW^9$ , где каждый  $W^9$  независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; и

p представляет собой целое число от 0 до 3.

126. Способ по п. 125, где Y представляет собой замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (Va)



127. Способ по п. 110, где соединение представлено формулой (Ia)



где каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$n$  равно целому числу от 0 до 2;

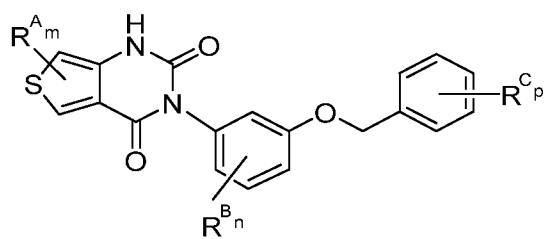
$q$  равно целому числу от 0 до 3;

каждый  $R^C$  независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или  $OW^9$ , где каждый  $W^9$  независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; и

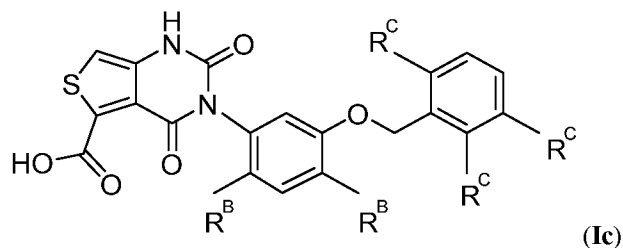
$p$  равно целому числу от 0 до 3;

или их фармацевтически приемлемую соль;

128. Способ по п. 127, где соединение представлено формулой (Ib)

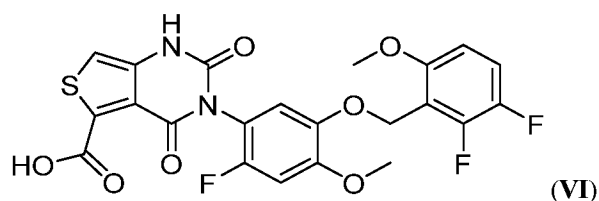


129. Способ по п. 128, где соединение представлено формулой **(Ic)**



или их фармацевтически приемлемую соль;

5 130. Способ по любому из пп. 110–129, где соединение представлено формулой **(VI)**



или их фармацевтически приемлемую соль;

131. Способ по п. 130, отличающийся тем, что соединение представляет собой холиновую соль соединения, представленного формулой **(VI)**.

10 132. Способ по п. 131, отличающийся тем, что соединение находится в кристаллическом состоянии.

133. Способ по п. 132, отличающийся тем, что соединение демонстрирует характеристические пики порошкового рентгеноструктурного анализа (ПРСА) при около  $7,1^\circ 2\theta$ , около  $11,5^\circ 2\theta$ , около  $19,4^\circ 2\theta$ , около  $21,5^\circ 2\theta$ , около  $22,0^\circ 2\theta$ , около  $22,6^\circ 2\theta$ , около  $23,5^\circ 2\theta$  и около  $26,2^\circ 2\theta$ .

15 134. Способ по п. 132 или 133, отличающийся тем, что соединение демонстрирует пики  $^{13}\text{C}$  твердотельного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) сосредоточены при около 55,5 м. д., около 57,1 м. д., около 58,7 м. д., около 69,8 м. д., около 98,1 м. д., около 110,3 м. д., около 111,6 м. д., около 113,7 м. д., около 118,0 м. д., около 145,3 м. д., около 149,8 м. д. и около 155,8 м. д.

135. Способ по любому из пп. 132-134, отличающийся тем, что соединение демонстрирует пики  $^{19}\text{F}$  твердотельного ЯМР сосредоточены при около -151,8 м. д., -145,2 м. д. и -131,6 м. д.

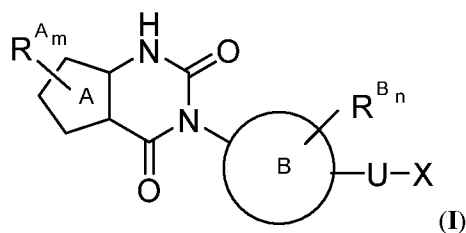
20 136. Способ по любому из пп. 110–135, отличающийся тем, что соединение перорально вводят пациенту в течение первого периода лечения.

137. Способ по любому из пп. 110–136, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту один или более раз в день, неделю или месяц во время первого периода лечения.
138. Способ по п. 137, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту один или более раз в сутки в течение первого периода лечения.
- 5 139. Способ по п. 138, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту один раз в сутки в течение первого периода лечения.
140. Способ по любому из пп. 137–139, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве от около 25 мг в день до около 400 мг в день во время первого периода лечения.
141. Способ по п. 140, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве от около 35  
10 мг до около 65 мг в день во время первого периода лечения.
142. Способ по п. 141, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве около 50 мг в день во время первого периода лечения.
143. Способ по п. 140, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве от около 60 мг в день до около 90 мг в день во время первого периода лечения.
- 15 144. Способ по п. 143, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве около 75 мг в день во время первого периода лечения.
145. Способ по п. 140, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве от около 85 мг до около 115 мг в день во время первого периода лечения.
146. Способ по п. 145, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве около 100  
20 мг в день во время первого периода лечения.
147. Способ по п. 140, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве от около 185 мг до около 215 мг в день во время первого периода лечения.
148. Способ по п. 147, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве около 200 мг в день во время первого периода лечения.
- 25 149. Способ по любому из пп. 1–109, отличающийся тем, что антагонист GnRH, введенный в течение первого периода лечения, представляет собой элаголикс, релуголикс, опиголикс (ASP1707), BAY-784 или SK-2706.
150. Способ по п. 149, отличающийся тем, что антагонист GnRH, введенный в течение первого периода лечения, представляет собой элаголикс.
- 30 151. Способ по п. 150, отличающийся тем, что антагонист GnRH перорально вводят пациенту в течение первого периода лечения.
152. Способ по п. 150 или 151, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту один или более раз в день, неделю или месяц во время первого периода лечения.



153. Способ по п. 152, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту один или более раз в сутки в течение первого периода лечения.
154. Способ по п. 153, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту один раз в сутки в течение первого периода лечения.
- 5 155. Способ по любому из пп. 150–154, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту в количестве от около 100 мг до около 600 мг в день во время первого периода лечения.
156. Способ по п. 155, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту в количестве около 150 мг в день во время первого периода лечения.
- 10 157. Способ по п. 155, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту в количестве около 300 мг в день во время первого периода лечения.
158. Способ по п. 155, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту в количестве около 400 мг в день во время первого периода лечения, необязательно, при этом антагонист GnRH вводят пациенту в двух суточных дозах 200 мг на дозу во время первого периода лечения.
- 15 159. Способ по п. 155, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту в количестве около 600 мг в день во время первого периода лечения, необязательно, при этом антагонист GnRH вводят пациенту в двух суточных дозах 300 мг на дозу во время первого периода лечения.
160. Способ по п. 149, отличающийся тем, что антагонист GnRH, введенный в течение первого периода лечения, представляет собой релуголикс.
- 20 161. Способ по п. 160, отличающийся тем, что антагонист GnRH перорально вводят пациенту в течение первого периода лечения.
162. Способ по п. 160 или 161, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту один или более раз в день, неделю или месяц во время первого периода лечения.
163. Способ по п. 162, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту один или более раз в сутки в течение первого периода лечения.
- 25 164. Способ по п. 163, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту один раз в сутки в течение первого периода лечения.
165. Способ по любому из пп. 160–164, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту в количестве от около 10 мг до около 60 мг в день во время первого периода лечения.
166. Способ по п. 165, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту в количестве от 30 около 20 мг до около 50 мг в день во время первого периода лечения.
167. Способ по п. 166, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту в количестве около 40 мг в день во время первого периода лечения.

168. Способ по любому из пп. 1–34, 36–70 и 110–167, отличающийся тем, что антагонист GnRH, вводимый в течение второго периода лечения, представляет собой соединение, представленное формулой (I)



где кольцо А представляет собой тиюфеновое кольцо;

5        каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо В представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

15        каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

20         $n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

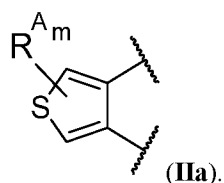
X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

25        Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

30        Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

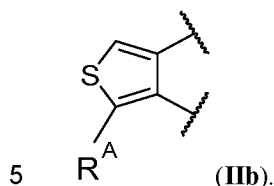
или их фармацевтически приемлемую соль;

169. Способ по п. 168, где кольцо А представляет собой тиюфеновое кольцо, представленное формулой (IIa)



170. Способ по п. 168 или 169, где  $m$  равно 1.

171. Способ по п. 170, где кольцо А представляет собой необязательно замещенное тиафеновое кольцо, представленное формулой (IIIb)



172. Способ по любому из пп. 168–171, где каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $COOW^1$  или  $CONW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической

10

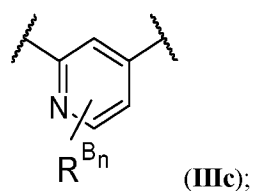
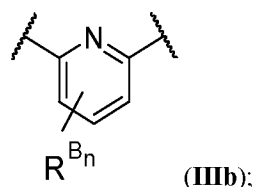
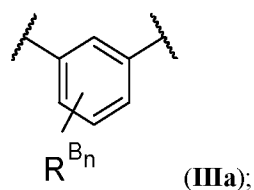
аминогруппы.

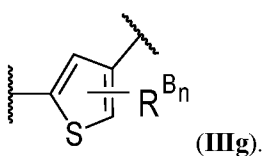
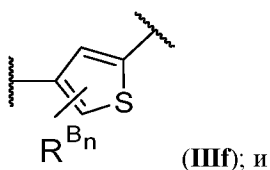
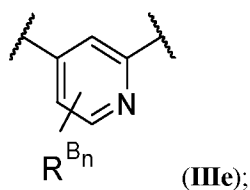
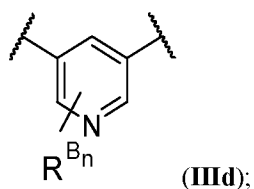
173. Способ по п. 172, где каждый  $R^A$  представляет собой  $COOH$  или ее фармацевтически приемлемую соль.

174. Способ по любому из пп. 168–173, где кольцо В представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиафеновое кольцо.

15

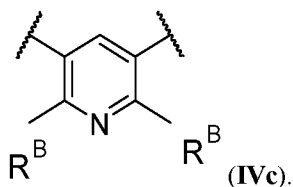
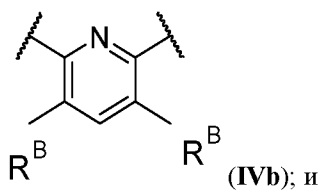
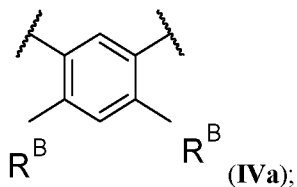
175. Способ по п. 174, где кольцо В представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:





5 176. Способ по любому из пп. 168–175, где n равно 2.

177. Способ по п. 176, где кольцо В представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



10 178. Способ по любому из пп. 168–177, где каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW<sup>4</sup>, где каждый W<sup>4</sup> независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу.

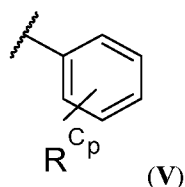
179. Способ по п. 178, где каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома, метильную группу или метоксигруппу.

180. Способ по любому из пп. 168–179, где U представляет собой простую связь.

181. Способ по любому из пп. 168–180, где X представляет собой группу, представленную —O—L—Y.

182. Способ по любому из пп. 168–181, где L представляет собой метиленовую группу.

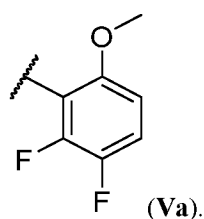
5 183. Способ по любому из пп. 168–182, где Y представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (V)



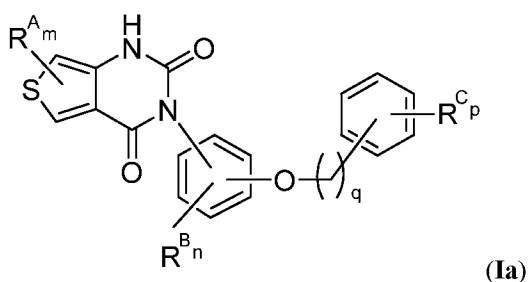
где каждый R<sup>C</sup> независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW<sup>9</sup>, где каждый W<sup>9</sup> независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; и

10 p представляет собой целое число от 0 до 3.

184. Способ по п. 183, где Y представляет собой замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (Va)



15 185. Способ по п. 168, где соединение представлено формулой (Ia)



20 где каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу, OW<sup>1</sup>, SW<sup>1</sup>, COW<sup>1</sup>, COOW<sup>1</sup>, NHCOW<sup>1</sup>, NHCONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, CONW<sup>2</sup>W<sup>3</sup> или SO<sub>2</sub>NW<sup>2</sup>W<sup>3</sup>, где от W<sup>1</sup> до W<sup>3</sup> независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W<sup>2</sup> и W<sup>3</sup> могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

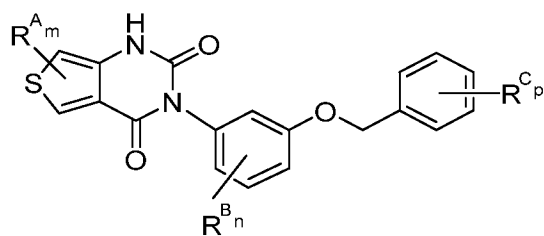
q равно целому числу от 0 до 3;

каждый  $R^C$  независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или  $OW^9$ , где каждый  $W^9$  независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; и

r равно целому числу от 0 до 3;

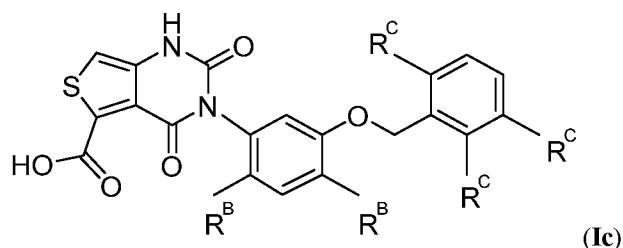
или их фармацевтически приемлемую соль;

186. Способ по п. 185, где соединение представлено формулой (Ib)



15 (Ib).

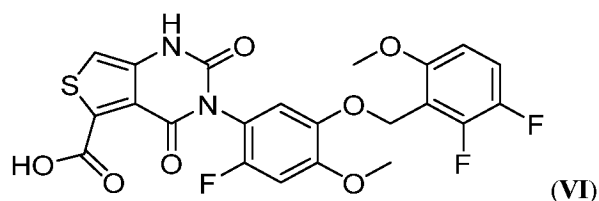
187. Способ по п. 186, где соединение представлено формулой (Ic)



(Ic)

или их фармацевтически приемлемую соль;

188. Способ по любому из пп. 168–187, где соединение представлено формулой (VI)



20 (VI)

или их фармацевтически приемлемую соль;

189. Способ по п. 188, отличающийся тем, что соединение представляет собой холиновую соль соединения, представленного формулой (VI).

190. Способ по п. 189, отличающийся тем, что соединение находится в кристаллическом состоянии.
191. Способ по п. 190, отличающийся тем, что соединение демонстрирует характеристические пики порошкового рентгеноструктурного анализа (ПРСА) при около  $7,1^\circ 2\theta$ , около  $11,5^\circ 2\theta$ , около  $19,4^\circ 2\theta$ , около  $21,5^\circ 2\theta$ , около  $22,0^\circ 2\theta$ , около  $22,6^\circ 2\theta$ , около  $23,5^\circ 2\theta$  и около  $26,2^\circ 2\theta$ .
- 5 192. Способ по п. 190 или 191, отличающийся тем, что соединение демонстрирует пики  $^{13}\text{C}$  твердотельного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) сосредоточены при около 55,5 м. д., около 57,1 м. д., около 58,7 м. д., около 69,8 м. д., около 98,1 м. д., около 110,3 м. д., около 111,6 м. д., около 113,7 м. д., около 118,0 м. д., около 145,3 м. д., около 149,8 м. д. и около 155,8 м. д.
- 10 193. Способ по любому из пп. 190-192, отличающийся тем, что соединение демонстрирует пики  $^{19}\text{F}$  твердотельного ЯМР сосредоточены при около -151,8 м. д., -145,2 м. д. и -131,6 м. д.
194. Способ по любому из пп. 168–193, отличающийся тем, что соединение перорально вводят пациенту в течение второго периода лечения.
195. Способ по любому из пп. 168–194, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту один или более раз в день, неделю или месяц во время второго периода лечения.
- 15 196. Способ по п. 195, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту один или более раз в сутки в течение второго периода лечения.
197. Способ по п. 196, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту один раз в сутки в течение второго периода лечения.
- 20 198. Способ по любому из пп. 195–197, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве от около 25 мг в день до около 400 мг в день во время второго периода лечения.
199. Способ по п. 198, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве от около 35 мг до около 65 мг в день во время второго периода лечения.
200. Способ по п. 199, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве около 50 мг в день во время второго периода лечения.
- 25 201. Способ по п. 198, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве от около 60 мг в день до около 90 мг в день во время второго периода лечения.
202. Способ по п. 201, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве около 75 мг в день во время второго периода лечения.
- 30 203. Способ по п. 198, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве от около 85 мг до около 115 мг в день во время второго периода лечения.
204. Способ по п. 203, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве около 100 мг в день во время второго периода лечения.

205. Способ по п. 198, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве от около 185 мг до около 215 мг в день во время второго периода лечения.
206. Способ по п. 205, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в количестве около 200 мг в день во время второго периода лечения.
- 5 207. Способ по любому из пп. 1–34, 36–70 и 110–167, отличающийся тем, что антагонист GnRH, введенный в течение второго периода лечения, представляет собой элаголикс, релуголикс, опиголикс (ASP1707), BAY-784 или SK-2706.
208. Способ по п. 207, отличающийся тем, что антагонист GnRH, введенный в течение второго периода лечения, представляет собой элаголикс.
- 10 209. Способ по п. 208, отличающийся тем, что антагонист GnRH перорально вводят пациенту в течение второго периода лечения.
210. Способ по п. 208 или 209, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту один или более раз в день, неделю или месяц во время второго периода лечения.
211. Способ по п. 210, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту один или более раз в сутки в течение второго периода лечения.
- 15 212. Способ по п. 211, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту один раз в сутки в течение второго периода лечения.
213. Способ по любому из пп. 208–212, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту в количестве от около 100 мг до около 600 мг в день во время второго периода лечения.
- 20 214. Способ по п. 213, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту в количестве около 150 мг в день во время второго периода лечения.
215. Способ по п. 213, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту в количестве около 300 мг в день во время второго периода лечения.
216. Способ по п. 213, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту в количестве около 400 мг в день во время второго периода лечения, необязательно, при этом антагонист GnRH вводят пациенту в двух суточных дозах 200 мг на дозу во время второго периода лечения.
- 25 217. Способ по п. 213, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту в количестве около 600 мг в день во время второго периода лечения, необязательно, при этом антагонист GnRH вводят пациенту в двух суточных дозах 300 мг на дозу во время второго периода лечения.
- 30 218. Способ по п. 207, отличающийся тем, что антагонист GnRH, введенный в течение второго периода лечения, представляет собой релуголикс.
219. Способ по п. 218, отличающийся тем, что антагонист GnRH перорально вводят пациенту в течение второго периода лечения.



220. Способ по п. 218 или 219, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту один или более раз в день, неделю или месяц во время второго периода лечения.
221. Способ по п. 220, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту один или более раз в сутки в течение второго периода лечения.
- 5 222. Способ по п. 221, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту один раз в сутки в течение второго периода лечения.
223. Способ по любому из пп. 218–222, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту в количестве от около 10 мг до около 60 мг в день во время второго периода лечения.
- 10 224. Способ по п. 223, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту в количестве от около 20 мг до около 50 мг в день во время второго периода лечения.
225. Способ по п. 224, отличающийся тем, что антагонист GnRH вводят пациенту в количестве около 40 мг в день во время второго периода лечения.
226. Способ по любому из пп. 1–225, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность по меньшей мере четыре недели.
- 15 227. Способ по п. 226, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность по меньшей мере восемь недель.
228. Способ по п. 227, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 10 недель.
- 20 229. Способ по п. 228, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 12 недель.
230. Способ по п. 229, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 24 недель.
231. Способ по любому из пп. 1–225, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность от около четырех недель до около 12 месяцев.
- 25 232. Способ по п. 231, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность от около четырех недель до около 44 недель.
233. Способ по п. 232, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность от около четырех недель до около 40 недель.
234. Способ по п. 233, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность от 30 около четырех недель до около 36 недель.
235. Способ по п. 234, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность от около четырех недель до около 24 недель.

236. Способ по п. 235, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность от около пяти недель до около 20 недель.
237. Способ по п. 236, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность от около шести недель до около 18 недель.
- 5 238. Способ по п. 237, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность от около восьми недель до около 16 недель.
239. Способ по п. 238, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность от около 10 недель до около 14 недель.
- 10 240. Способ по п. 239, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность около 12 недель.
241. Способ по п. 231, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность от около 14 недель до около 40 недель.
242. Способ по п. 241, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность от около 16 недель до около 32 недель.
- 15 243. Способ по п. 242, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность от около 18 недель до около 30 недель.
244. Способ по п. 243, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность от около 20 недель до около 28 недель.
- 20 245. Способ по п. 244, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность от около 22 недель до около 26 недель.
246. Способ по п. 245, отличающийся тем, что первый период лечения имеет продолжительность около 24 недель.
247. Способ по любому из пп. 1–246, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность по меньшей мере четыре недели.
- 25 248. Способ по п. 247, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность по меньшей мере восемь недель.
249. Способ по п. 248, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 10 недель.
- 30 250. Способ по п. 249, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 12 недель.
251. Способ по п. 250, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 24 недель.

252. Способ по любому из пп. 1–246, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность от около четырех недель до около 12 месяцев.
253. Способ по п. 252, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность от около четырех недель до около 44 недель.
- 5 254. Способ по п. 253, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность от около четырех недель до около 40 недель.
255. Способ по п. 254, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность от около четырех недель до около 36 недель.
- 10 256. Способ по п. 255, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность от около четырех недель до около 24 недель.
257. Способ по п. 256, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность от около пяти недель до около 20 недель.
258. Способ по п. 257, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность от около шести недель до около 18 недель.
- 15 259. Способ по п. 258, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность от около восьми недель до около 16 недель.
260. Способ по п. 259, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность от около 10 недель до около 14 недель.
- 20 261. Способ по п. 260, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность около 12 недель.
262. Способ по п. 252, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность от около 14 недель до около 40 недель.
263. Способ по п. 262, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность от около 16 недель до около 32 недель.
- 25 264. Способ по п. 263, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность от около 18 недель до около 30 недель.
265. Способ по п. 264, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность от около 20 недель до около 28 недель.
- 30 266. Способ по п. 265, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность от около 22 недель до около 26 недель.
267. Способ по п. 266, отличающийся тем, что второй период лечения имеет продолжительность около 24 недель.

268. Способ по любому из пп. 1–267, отличающийся тем, что время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет по меньшей мере две недели.
269. Способ по любому из п. 268, отличающийся тем, что время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет по меньшей мере четыре недели.
- 5 270. Способ по любому из п. 269, отличающийся тем, что время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет по меньшей мере четыре недели.
271. Способ по любому из п. 270, отличающийся тем, что время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет по меньшей мере 12 недель.
- 10 272. Способ по любому из п. 271, отличающийся тем, что время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет по меньшей мере 24 недель.
273. Способ по любому из пп. 1–267, отличающийся тем, что время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет от около одной недели до около 48 недель.
- 15 274. Способ по п. 273, отличающийся тем, что время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет от около одной недели до около 12 недель.
275. Способ по п. 274, отличающийся тем, что время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет от около одной недели до около шести недель.
276. Способ по п. 275, отличающийся тем, что время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет от около двух недель до около четырех недель.
- 20 277. Способ по п. 273, отличающийся тем, что время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет около двух недель, около трех недель, около четырех недель, около пяти недель или около шести недель.
278. Способ по п. 273, отличающийся тем, что время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет от около одного месяца до около восьми месяцев.
- 25 279. Способ по п. 278, отличающийся тем, что время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет от около одного месяца до около шести месяцев.
280. Способ по п. 279, отличающийся тем, что время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет от около одного месяца до около четырех месяцев.
- 30 281. Способ по п. 273, отличающийся тем, что время, прошедшее между окончанием первого периода лечения и началом второго периода лечения, составляет около одного месяца, около двух месяцев, около трех месяцев или около четырех месяцев.
282. Способ по любому из пп. 1–281, отличающийся тем, что пациенту периодически назначают терапию прикрытия в течение первого периода лечения.

283. Способ по любому из пп. 1–282, отличающийся тем, что пациенту периодически назначают терапию прикрытия в течение второго периода лечения.
284. Способ по п. 282 или 283, отличающийся тем, что терапию прикрытия вводят пациенту один или более раз в сутки в течение первого и/или второго периода лечения.
- 5 285. Способ по п. 284, отличающийся тем, что терапию прикрытия вводят пациенту один раз в сутки, одновременно с антагонистом GnRH в течение первого и/или второго периода лечения.
286. Способ по п. 284, отличающийся тем, что терапию прикрытия вводят пациенту один раз в день перед введением антагониста GnRH в течение первого и/или второго периода лечения.
- 10 287. Способ по п. 284, отличающийся тем, что терапию прикрытия вводят пациенту один раз в день после введения антагониста GnRH в течение первого и/или второго периода лечения.
288. Способ по п. 287, отличающийся тем, что терапию прикрытия вводят пациенту в виде фармацевтической композиции, содержащей антагонист GnRH.
289. Способ по любому из пп. 282–288, отличающийся тем, что терапия прикрытия содержит эстроген.
- 15 290. Способ по п. 289, отличающийся тем, что эстроген выбран из группы, состоящей из  $\beta$ 17-эстрадиола, этинилэстрадиола и конъюгированных эстрогенов.
291. Способ по п. 290, отличающийся тем, что эстроген представляет собой  $\beta$ 17-эстрадиол.
292. Способ по п. 291, отличающийся тем, что  $\beta$ 17-эстрадиол вводят пациенту в количестве около 1,0 мг/день в течение первого и/или второго периода лечения.
- 20 293. Способ по п. 291, отличающийся тем, что  $\beta$ 17-эстрадиол вводят пациенту в количестве около 0,5 мг/день в течение первого и/или второго периода лечения.
294. Способ по п. 290, отличающийся тем, что эстроген представляет собой этинилэстрадиол.
295. Способ по п. 294, отличающийся тем, что этинилэстрадиол вводят пациенту в количестве около 5,0 мкг/день в течение первого и/или второго периода лечения.
- 25 296. Способ по п. 294, отличающийся тем, что этинилэстрадиол вводят пациенту в количестве около 2,5 мкг/день в течение первого и/или второго периода лечения.
297. Способ по п. 290, отличающийся тем, что эстроген представляет собой конъюгированный эстроген.
298. Способ по п. 297, отличающийся тем, что конъюгированный эстроген вводят пациенту в количестве около 0,625 мг/день в течение первого и/или второго периода лечения.
- 30 299. Способ по п. 297, отличающийся тем, что конъюгированный эстроген вводят пациенту в количестве около 0,45 мг/день в течение первого и/или второго периода лечения.

300. Способ по п. 297, отличающийся тем, что конъюгированный эстроген вводят пациенту в количестве около 0,3 мг/день в течение первого и/или второго периода лечения.
301. Способ по любому из пп. 282–300, отличающийся тем, что терапия прикрытия содержит прогестин.
- 5 302. Способ по п. 301, отличающийся тем, что прогестин выбран из группы, состоящей из норэтиндрона или его сложного эфира, прогестерона, норгестимата, медроксипрогестерона и дроспиренона.
303. Способ по п. 302, отличающийся тем, что прогестин представляет собой норэтиндрон или норэтиндрон ацетат.
- 10 304. Способ по п. 303, отличающийся тем, что норэтиндрон или норэтиндронацетат вводят пациенту в количестве около 1,0 мг/день в течение первого и/или второго периода лечения.
305. Способ по п. 303, отличающийся тем, что норэтиндрон или норэтиндронацетат вводят пациенту в количестве около 0,5 мг/день в течение первого и/или второго периода лечения.
306. Способ по п. 303, отличающийся тем, что норэтиндрон или норэтиндронацетат вводят пациенту в количестве около 0,1 мг/день в течение первого и/или второго периода лечения.
- 15 307. Способ по п. 302, отличающийся тем, что прогестин представляет собой прогестерон.
308. Способ по п. 307, отличающийся тем, что прогестерон вводят пациенту в количестве около 200 мг/день в течение первого и/или второго периода лечения.
309. Способ по п. 307, отличающийся тем, что прогестерон вводят пациенту в количестве около 100 мг/день в течение первого и/или второго периода лечения.
- 20 310. Способ по п. 302, отличающийся тем, что прогестин представляет собой норгестимат.
311. Способ по п. 310, отличающийся тем, что норгестимат вводят пациенту в количестве около 0,09 мг/день в течение первого и/или второго периода лечения.
312. Способ по п. 302, отличающийся тем, что прогестин представляет собой медроксипрогестерон.
- 25 313. Способ по п. 312, отличающийся тем, что медроксипрогестерон вводят пациенту в количестве около 5 мг/день в течение первого и/или второго периода лечения.
314. Способ по п. 312, отличающийся тем, что медроксипрогестерон вводят пациенту в количестве около 2,5 мг/день в течение первого и/или второго периода лечения.
315. Способ по п. 312, отличающийся тем, что медроксипрогестерон вводят пациенту в количестве около 1,5 мг/день в течение первого и/или второго периода лечения.
- 30 316. Способ по п. 302, отличающийся тем, что прогестин представляет собой дроспиренон.
317. Способ по п. 316, отличающийся тем, что дроспиренон вводят пациенту в количестве около 0,5 мг/день в течение первого и/или второго периода лечения.

318. Способ по п. 316, отличающийся тем, что дроспиренон вводят пациенту в количестве около 0,25 мг/день в течение первого и/или второго периода лечения.
319. Способ по любому из пп. 282–318, отличающийся тем, что терапия прикрытия содержит около 1,0 мг  $\beta$ 17-эстрадиола и около 0,5 мг норэтиндронацетата.
- 5 320. Способ по любому из пп. 282–318, отличающийся тем, что терапия прикрытия содержит около 0,5 мг  $\beta$ 17-эстрадиола и около 0,1 мг норэтиндронацетата.
321. Способ по любому из пп. 1–320, отличающийся тем, что пациент представляет собой женщину в пременопаузе в возрасте от около 18 до около 48 лет.
322. Способ по любому из пп. 1–321, отличающийся тем, что у пациента было определено, что  
10 концентрация фолликулостимулирующего гормона (FSH) в сыворотке крови составляет около 20 МЕ/л или менее до начала первого и/или второго периода лечения.
323. Способ по любому из пп. 1–322, отличающийся тем, что у пациента был определен ректальный (тип II) и/или вагинальный (тип III) эндометриозный узел размером не менее 2 см до начала первого и/или второго периода лечения.
- 15 324. Способ по п. 323, отличающийся тем, что длину узла эндометриоза II и/или III типа оценивают с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI).
325. Способ по любому из пп. 1–324, отличающийся тем, что у пациента было определено, что ширина переходной зоны составляет около 12 мм или более до начала первого и/или второго периода лечения.
326. Способ по п. 325, отличающийся тем, что ширину переходной зоны оценивают с помощью MRI.
- 20 327. Способ по любому из пп. 1–326, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение сывороточной концентрации лютеинизирующего гормона (LH), фолликулостимулирующего гормона (FSH) и/или  $\beta$ 17-эстрадиола (E2) после введения антагониста GnRH пациенту.
328. Способ по п. 327, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение концентрации LH, FSH и/или E2 в сыворотке в течение от около одного дня до около 36 недель после начала второго периода  
25 лечения, при этом у пациента необязательно наблюдается снижение в течение от около 12 недель до около 24 недель до начала второго периода лечения.
329. Способ по любому из пп. 1, 2, 4–12, 14–22, 24–31, 33–37, 39–47, 49–57, 59–66, 68–73, 75–83, 85–93, 95–102 и 104–328, отличающийся тем, что у пациентки наблюдается уменьшение маточного кровотечения после введения пациенту антагониста GnRH.
- 30 330. Способ по любому из пп. 3, 13, 23, 32, 38, 48, 58, 67, 74, 84, 94, 103 и 329, отличающийся тем, что у пациентки наблюдается уменьшение маточного кровотечения в течение от около одного дня до около 36 недель после начала второго периода лечения, необязательно при этом у пациентки наблюдается снижение в пределах от около 12 недель до около 24 недель после начала второго периода лечения.
331. Способ по любому из пп. 3, 13, 23, 32, 38, 48, 58, 67, 74, 84, 94, 103, 329 и 330, отличающийся тем,  
35 что снижение маточных кровотечений оценивают щелочно-гематиновым методом.

332. Способ по любому из пп. 1–3, 5–13, 15–23, 25–32, 34–38, 40–48, 50–58, 60–67, 69–74, 76–84, 86–94, 96–103 и 105–331, отличающийся тем, что у пациентки наблюдается уменьшение маточного кровотечения после введения пациенту антагониста GnRH.
- 5 333. Способ по любому из пп. 4, 14, 24, 33, 39, 49, 59, 68, 75, 85, 95, 104 и 332, отличающийся тем, что у пациентки наблюдается аменорея в течение от около одного дня до около 36 недель после начала второго периода лечения, необязательно при этом у пациентки наблюдается аменорея в пределах от около 12 недель до около 24 недель после начала второго периода лечения.
- 10 334. Способ по любому из пп. 1–25, 27–60, 62–96 и 98–333, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение объема одного или более ректовагинальных узлов эндометриоза после введения антагониста GnRH пациенту.
335. Способ по любому из пп. 26, 61, 97 и 334, отличающийся тем, что у пациентки наблюдается уменьшение объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза в течение от около одного дня до около 36 недель после начала второго периода лечения, при этом у пациентки необязательно наблюдается уменьшение в пределах от около 12 недель до около 24 недель от начала второго периода лечения.
- 15 336. Способ по любому из пп. 26, 61, 97, 334 и 335, отличающийся тем, что уменьшение объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза оценивают с помощью МРТ или TVUS.
337. Способ по любому из пп. 1–336, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение поражения кишечника одним или более узлами эндометриоза III типа после введения антагониста GnRH пациенту.
- 20 338. Способ по любому из п. 337, отличающийся тем, что у пациентки наблюдается уменьшение поражения кишечника одним или несколькими узлами эндометриоза III типа в течение от около одного дня до около 36 недель после начала второго периода лечения, при этом у пациентки необязательно наблюдается уменьшение в пределах от около 12 недель до около 24 недель от начала второго периода лечения.
- 25 339. Способ по любому из пп. 1–8, 10–17, 19–27, 29–43, 45–52, 54–62, 64–79, 81–88, 90–98 и 100–338, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение тазовой боли после введения пациенту антагониста GnRH.
- 30 340. Способ по любому из пп. 9, 18, 28, 44, 53, 63, 80, 89, 99 и 339, отличающийся тем, что у пациентки наблюдается уменьшение боли в области таза в течение от около одного дня до около 36 недель после начала второго периода лечения, необязательно при этом у пациентки наблюдается снижение в пределах от около 12 недель до около 24 недель после начала второго периода лечения.
341. Способ по любому из пп. 9, 18, 28, 44, 53, 63, 80, 89, 99, 339 и 340, отличающийся тем, что уменьшение тазовой боли оценивают с помощью модифицированной шкалы Бибероглу и Бермана (mB&B), оценки по числовой шкале оценок (NRS) или по шкале вербальной оценки (VRS).
- 35 342. Способ по любому из пп. 1–9, 11–18, 20–28, 30–44, 46–53, 55–63, 65–80, 82–89, 91–99 и 101–340, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение дисменореи после введения пациенту антагониста GnRH.



343. Способ по любому из пп. 10, 19, 29, 45, 54, 64, 81, 90, 100 и 342, отличающийся тем, что у пациентки наблюдается уменьшение дисменореи в течение от около одного дня до около 36 недель после начала второго периода лечения, необязательно при этом у пациентки наблюдается снижение в пределах от около 12 недель до около 24 недель после начала второго периода лечения.
- 5 344. Способ по любому из пп. 10, 19, 29, 45, 54, 64, 81, 90, 100, 342 и 343, отличающийся тем, что снижение дисменореи оценивают по шкале mB&B, шкале NRS или шкале VRS.
345. Способ по любому из пп. 1–10, 12–19, 21–29, 31–45, 47–54, 56–64, 66–81, 83–90, 92–100 и 102–344, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение диспареунии после введения пациенту антагониста GnRH.
- 10 346. Способ по любому из пп. 11, 20, 30, 46, 55, 65, 82, 91, 101 и 345, отличающийся тем, что у пациентки наблюдается уменьшение диспареунии в течение от около одного дня до около 36 недель от начала второго периода лечения, необязательно при этом у пациентки наблюдается снижение в пределах от около 12 недель до около 24 недель после начала второго периода лечения.
- 15 347. Способ по любому из пп. 11, 20, 30, 46, 55, 65, 82, 91, 101, 345 и 346, отличающийся тем, что снижение диспареунии оценивают по шкале mB&B, шкале NRS или шкале VRS.
348. Способ по любому из пп. 1–11, 13–20, 22–30, 32–46, 48–55, 57–65, 67–82, 84–91, 93–101 и 103–347, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение дисхезии после введения пациенту антагониста GnRH.
- 20 349. Способ по любому из пп. 12, 21, 31, 47, 56, 66, 83, 92, 102 и 348, отличающийся тем, что у пациентки наблюдается уменьшение дисхезии в течение от около одного дня до около 36 недель от начала второго периода лечения, необязательно при этом у пациентки наблюдается снижение в пределах от около 12 недель до около 24 недель после начала второго периода лечения.
350. Способ по любому из пп. 12, 21, 31, 47, 56, 66, 83, 92, 102, 348 и 349, отличающийся тем, что снижение дисхезии оценивают по шкале mB&B, шкале NRS или шкале VRS.
- 25 351. Способ по любому из пп. 1–15, 17–50, 52–86 и 88–349, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение объема матки после введения антагониста GnRH пациенту.
352. Способ по любому из пп. 16, 51, 87 и 351, отличающийся тем, что у пациентки наблюдается уменьшение объема матки в течение от около одного дня до около 36 недель после начала второго периода лечения, необязательно при этом у пациентки наблюдается снижение в пределах от около 12 недель до около 30 24 недель после начала второго периода лечения.
353. Способ по любому из пп. 16, 51, 87, 351 и 352, отличающийся тем, что уменьшение объема матки оценивается с помощью МРТ или трансвагинального УЗИ (TVUS).
354. Способ по любому из пп. 1–16, 18–51, 53–87 и 89–353, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение толщины переднего и/или заднего отдела миометрия матки после введения антагониста GnRH пациенту.
- 35

355. Способ по любому из пп. 17, 52, 88 и 354, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение толщины передней и/или задней области миометрия матки в течение от около одного дня до около 36 недель после начала второго периода лечения, необязательно, при этом у пациентки наблюдается уменьшение толщины в течение от около 12 недель до около 24 недели от начала второго периода лечения.
- 5 356. Способ по любому из пп. 1–21, 23–56, 58–92 и 94–355, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение болезненности матки после введения антагониста GnRH пациенту.
357. Способ по любому из пп. 22, 57, 93 и 356, отличающийся тем, что у пациентки наблюдается уменьшение болезненности матки в течение от около одного дня до около 36 недель после начала второго периода лечения, необязательно при этом у пациентки наблюдается снижение в пределах от около 12 недель до около 24 недель после начала второго периода лечения.
- 10 358. Способ по любому из пп. 1–357, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение диаметра переходной зоны аденомиоза после введения антагониста GnRH пациенту.
359. Способ по п. 358, отличающийся тем, что у больного наблюдается уменьшение диаметра переходной зоны аденомиоза в течение от около одного дня до около 36 недель после начала второго периода лечения, при этом у пациента необязательно наблюдается снижение в течение от около 12 недель до около 24 недель до начала второго периода лечения.
- 15 360. Способ по любому из пп. 1–359, отличающийся тем, что у пациента наблюдается улучшение балла опросника профиля здоровья при эндометриозе (EHP-30) после введения антагониста GnRH пациенту.
361. Способ по п. 360, отличающийся тем, что у пациента наблюдается улучшение по шкале EHP-30 в течение от около одного дня до около 36 недель после начала второго периода лечения, при этом у пациента необязательно наблюдается улучшение в течение от около 12 недель до около 24 недель до начала второго периода лечения.
- 20 362. Способ по любому из пп. 1–361, отличающийся тем, что у пациента наблюдается положительная оценка общего впечатления пациента об изменениях (PGIC) после введения антагониста GnRH пациенту.
- 25 363. Способ по п. 362, отличающийся тем, что у пациента наблюдается положительную оценку PGIC в течение от около одного дня до около 36 недель после начала второго периода лечения, необязательно, при этом пациент демонстрирует положительную оценку PGIC в течение от около 12 недель до около 24 недель после начала второго периода лечения.
364. Способ по любому из пп. 1–363, отличающийся тем, что у пациента не наблюдается снижение минеральной плотности костей (BMD) более чем на 5% в конце второго периода лечения по сравнению с измерением минеральной плотности костей пациента, полученным до или в течение первого периода лечения.
- 30 365. Способ по п. 364, отличающийся тем, что у пациента не наблюдается снижения BMD на более чем 3% в конце второго периода лечения относительно измерения минеральной плотности костей пациента, полученного до или в течение первого периода лечения.

366. Способ по п. 365, отличающийся тем, что у пациента не наблюдается снижения BMD на более чем 2% в конце второго периода лечения относительно измерения минеральной плотности костей пациента, полученного до или в течение первого периода лечения.

5 367. Способ по п. 366, отличающийся тем, что у пациента не наблюдается снижения BMD на более чем 1% в конце второго периода лечения относительно измерения минеральной плотности костей пациента, полученного до или в течение первого периода лечения.

368. Способ по любому из пп. 364–367, отличающийся тем, что BMD оценивают с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

369. Способ по п. 368, отличающийся тем, что BMD оценивается в позвоночнике или бедре пациента.

10 370. Способ по любому из пп. 364–367, отличающийся тем, что BMD оценивают путем сравнения концентрации костноспецифической щелочной фосфатазы (BAP) в образце, выделенном от пациента после введения с концентрацией BAP в образце, выделенном от пациента до введения.

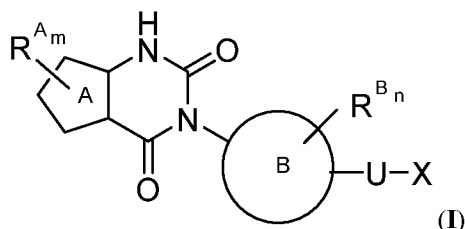
15 371. Способ по любому из пп. 364–367, отличающийся тем, что BMD оценивают путем сравнения концентрации дезоксипиридинолина (DPD) в образце, выделенном у пациента после введения, с концентрацией DPD в образце, выделенном у пациента до введения.

372. Способ по любому из пп. 364–367, отличающийся тем, что BMD оценивают путем сравнения концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа (CTX) в образце, выделенном от пациента после введения, с концентрацией CTX в образце, выделенном от пациента до введения.

20 373. Способ по любому из пп. 364–367, отличающийся тем, что BMD оценивают путем сравнения концентрации N-концевого пептида проколлагена I (P1NP) в образце, выделенном от пациента после введения, с концентрацией P1NP в образце, выделенном от пациента до введения.

374. Набор, содержащий антагонист GnRH и листок-вкладыш, в котором пользователя набора инструктируют о введении антагониста GnRH пациенту-человеку в соответствии со способом по любому из пп. 1–373.

25 375. Набор по п. 374, отличающийся тем, что антагонист GnRH представляет собой соединение, представленное формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

30 каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно

замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

кольцо В представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$n$  равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную  $-S-L-Y$ ,  $-O-L-Y$ ,  $-CO-L-Y$  или  $-SO_2-L-Y$ , где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

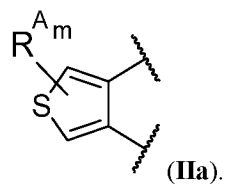
Y представляет собой группу, представленную Z или  $-NW^7W^8$ , где  $W^7$  и  $W^8$  независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что  $W^7$  и  $W^8$  не являются одновременно атомами водорода, или  $W^7$  и  $W^8$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы; и

Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или их фармацевтически приемлемую соль;

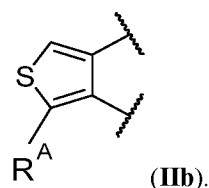
376. Набор по п. 375, где кольцо А представляет собой тиафеновое кольцо, представленное формулой

(IIa)



377. Набор по п. 375 или 376, где  $m$  равно 1.

378. Набор по п. 377, где кольцо А представляет собой необязательно замещенное тиафеновое кольцо, представленное формулой (IIb)



379. Набор по любому из пп. 375–378, где каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $COOW^1$  или  $CONW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической

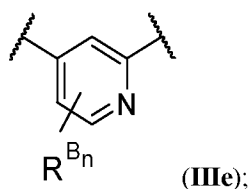
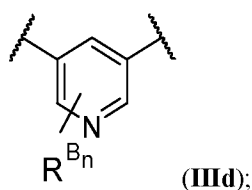
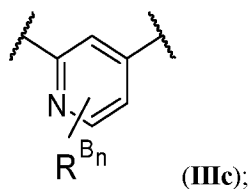
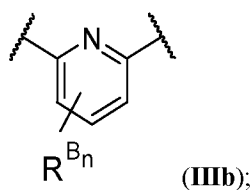
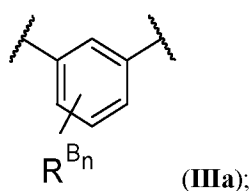
5

аминогруппы.

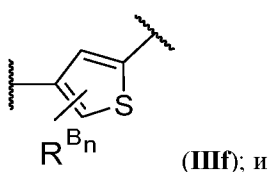
380. Набор по п. 379, где каждый  $R^A$  представляет собой  $COOH$  или ее фармацевтически приемлемую соль.

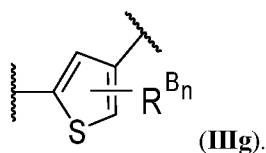
381. Набор по любому из пп. 375–380, где кольцо В представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиафеновое кольцо.

10 382. Набор по п. 381, где кольцо В представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



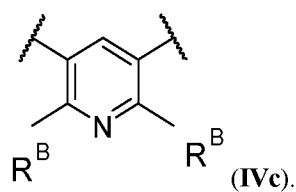
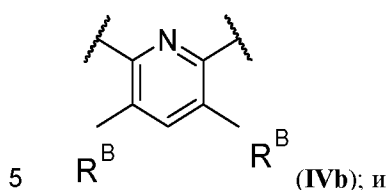
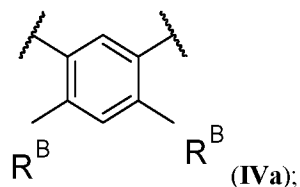
15





383. Набор по любому из пп. 375–382, где  $n$  равно 2.

384. Набор по п. 383, где кольцо В представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



385. Набор по любому из пп. 375–384, где каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или  $OW^4$ , где каждый  $W^4$  независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу.

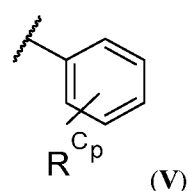
10 386. Набор по п. 385, где каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома, метильную группу или метоксигруппу.

387. Набор по любому из пп. 375–386, где  $U$  представляет собой простую связь.

388. Набор по любому из пп. 375–387, где  $X$  представляет собой группу, представленную  $—O—L—Y$ .

15 389. Набор по любому из пп. 375–388, где  $L$  представляет собой метиленовую группу.

390. Набор по любому из пп. 375–389, где  $Y$  представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (V)

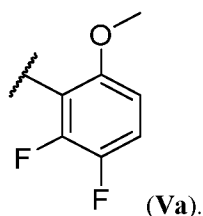


где каждый  $R^C$  независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую

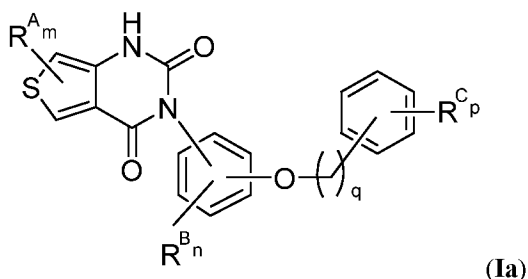
алкильную группу или  $OW^9$ , где каждый  $W^9$  независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; и

$p$  представляет собой целое число от 0 до 3.

391. Набор по п. 390, где  $Y$  представляет собой замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (Va)



392. Набор по п. 375, где соединение представлено формулой (Ia)



где каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу,  $OW^1$ ,  $SW^1$ ,  $COW^1$ ,  $COOW^1$ ,  $NHCOW^1$ ,  $NHCONW^2W^3$ ,  $NW^2W^3$ ,  $CONW^2W^3$  или  $SO_2NW^2W^3$ , где от  $W^1$  до  $W^3$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^2$  и  $W^3$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$m$  равно целому числу от 0 до 3;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу,  $OW^4$ ,  $COW^4$ ,  $COOW^4$  или  $CONW^5W^6$ , где от  $W^4$  до  $W^6$  независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или  $W^5$  и  $W^6$  могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

$n$  равно целому числу от 0 до 2;

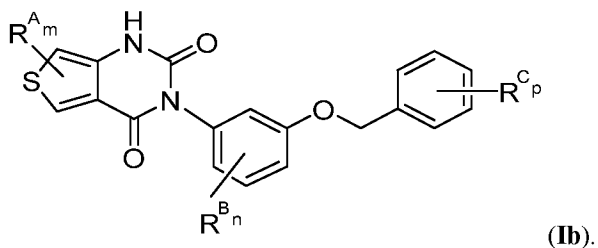
$q$  равно целому числу от 0 до 3;

каждый  $R^C$  независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или  $OW^9$ , где каждый  $W^9$  независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; и

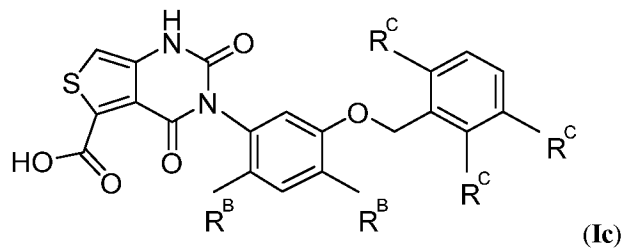
$p$  равно целому числу от 0 до 3;

или их фармацевтически приемлемую соль;

393. Набор по п. 392, где соединение представлено формулой (Ib)

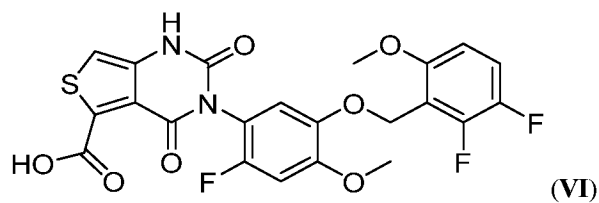


394. Набор по п. 393, где соединение представлено формулой (Ic)



5 или их фармацевтически приемлемую соль;

395. Набор по любому из пп. 375–394, где соединение представлено формулой (VI)



или их фармацевтически приемлемую соль;

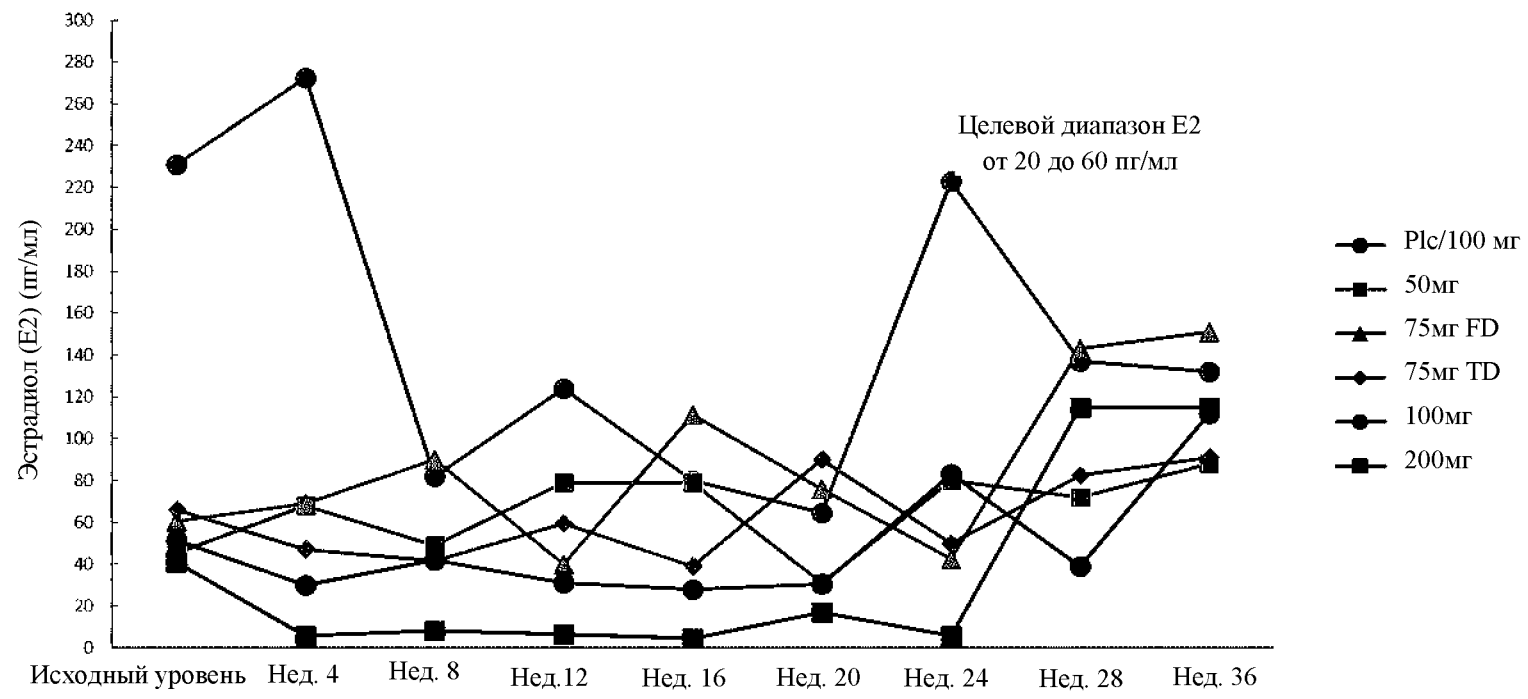
10 396. Набор по п. 395, отличающийся тем, что соединение представляет собой холиновую соль соединения, представленного формулой (VI).

397. Набор по п. 374, отличающийся тем, что антагонист GnRH представляет собой элаголикс, релуголикс, опиголикс (ASP1707), BAY-784 или SK-2706.

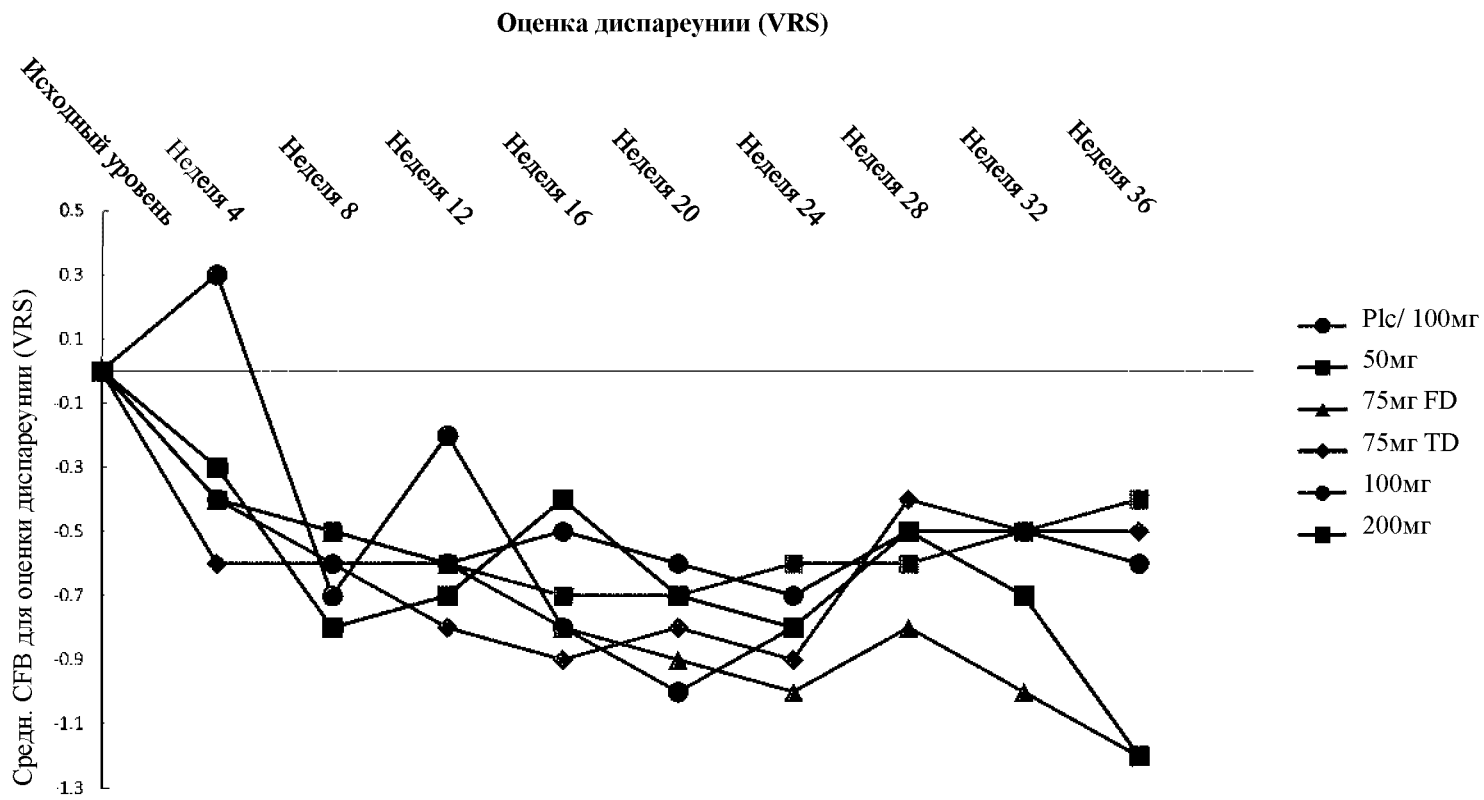


Фиг. 1

Средняя концентрация E2

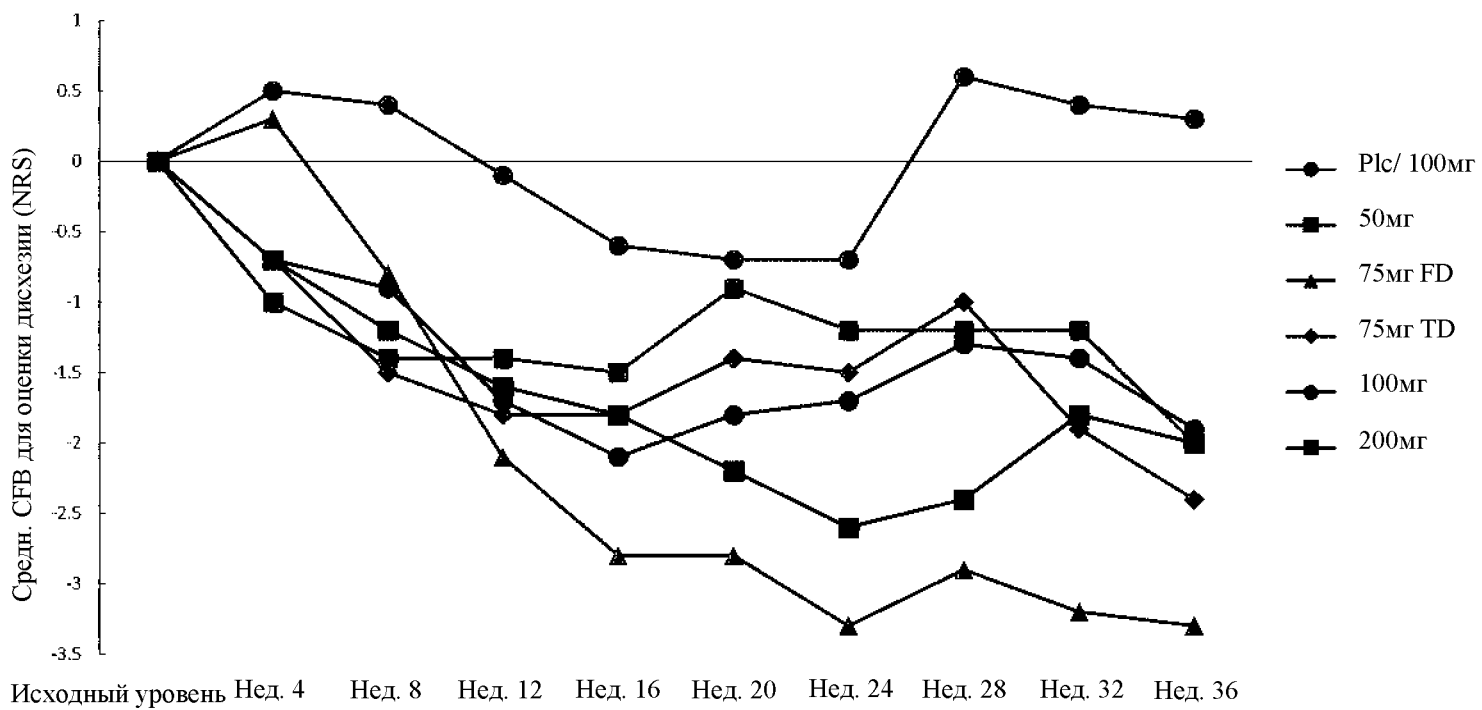


Фиг. 2



Фиг. 3

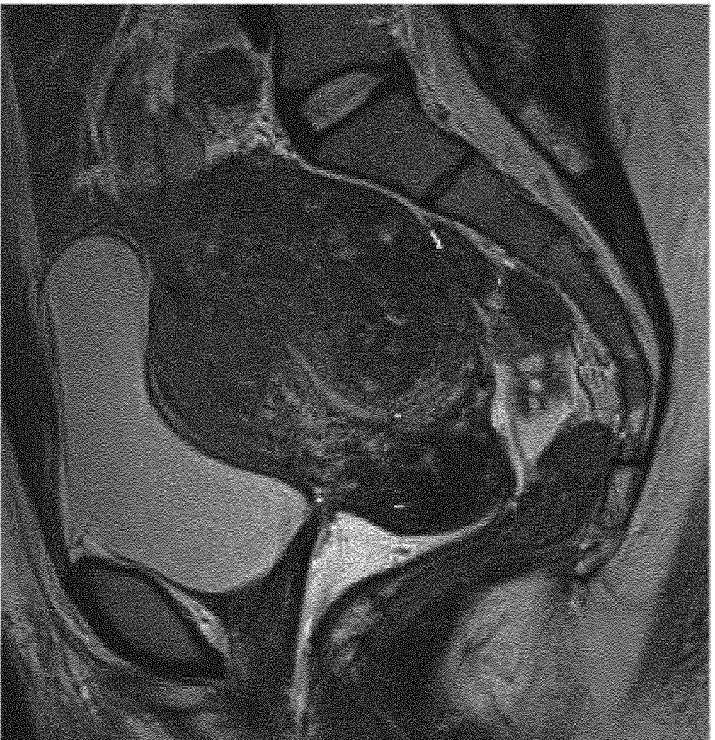
Оценка дисхезии (NRS)



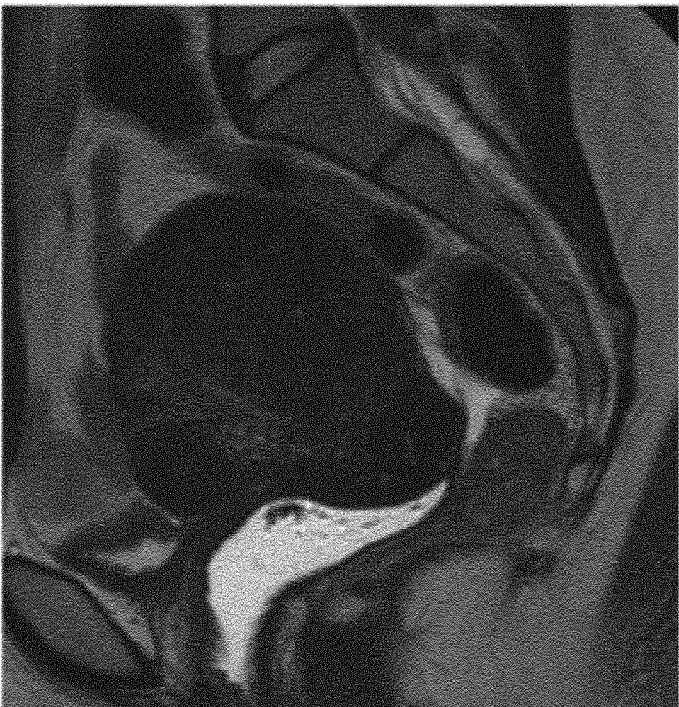
Фиг. 4В



Фиг. 4А



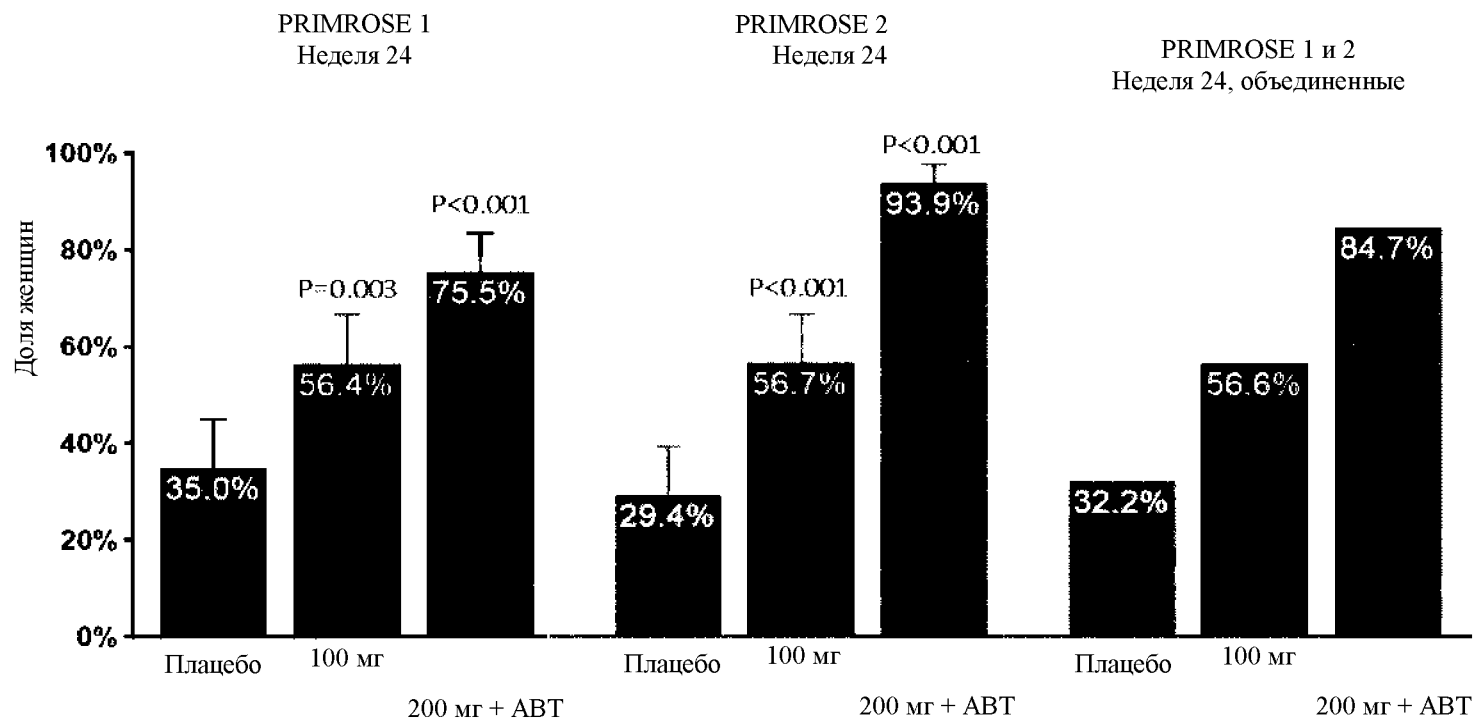
Фиг. 4D



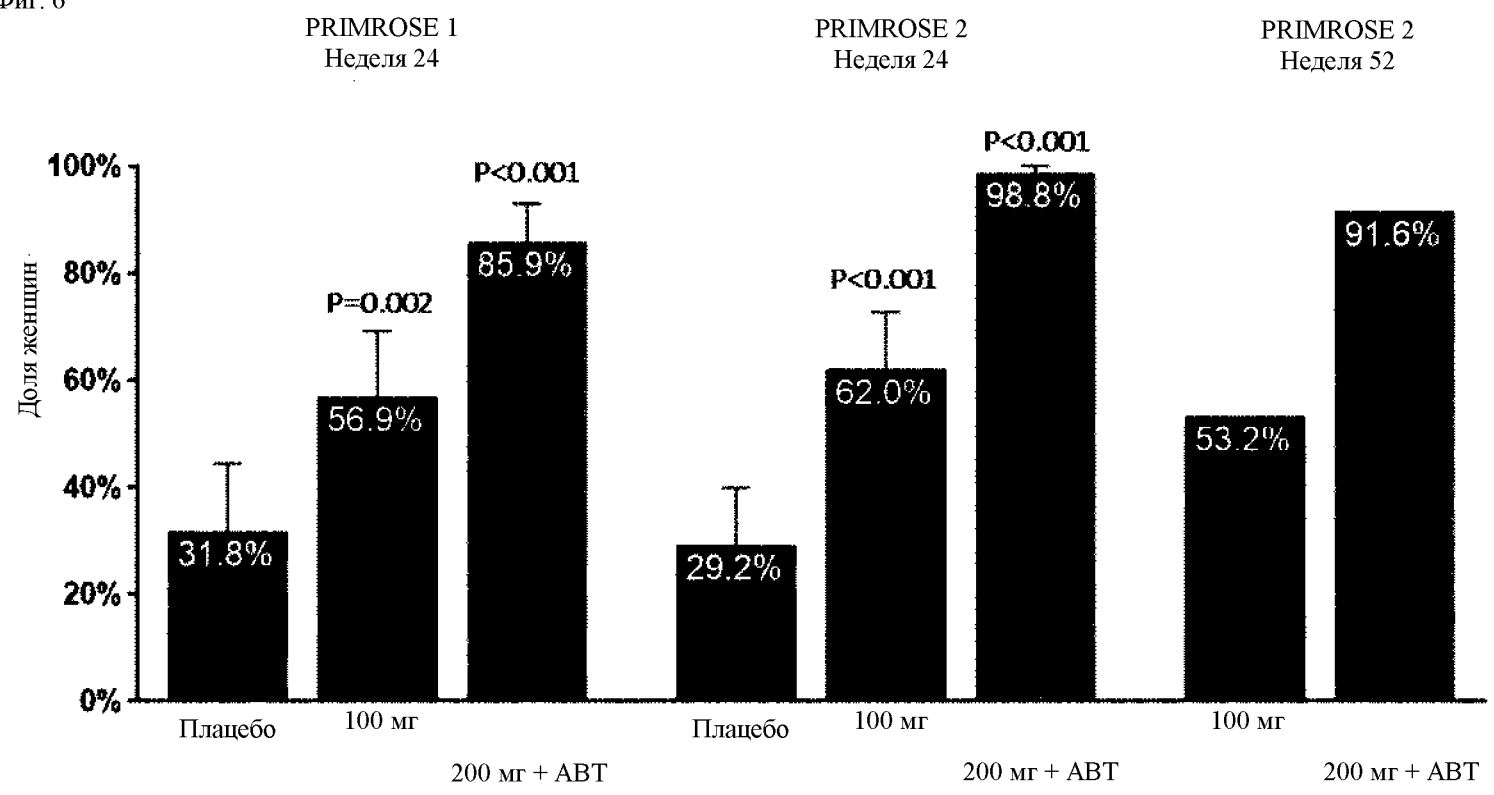
Фиг. 4С



Фиг. 5



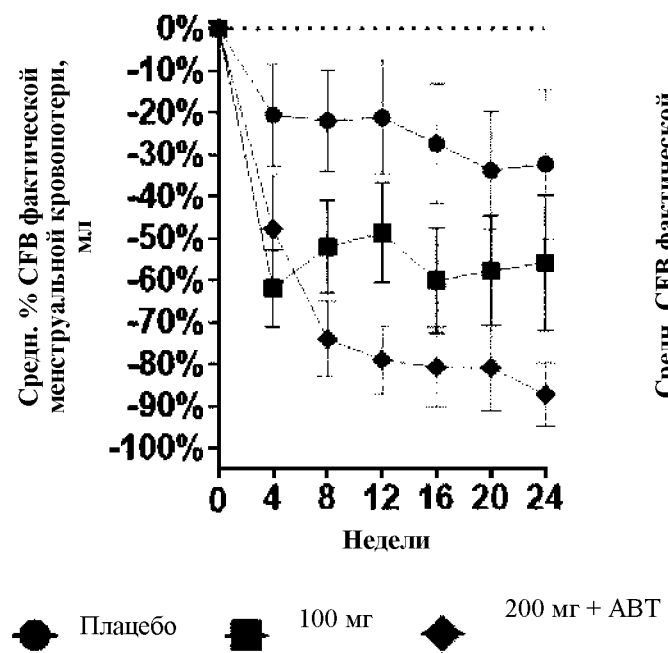
Фиг. 6



7/10

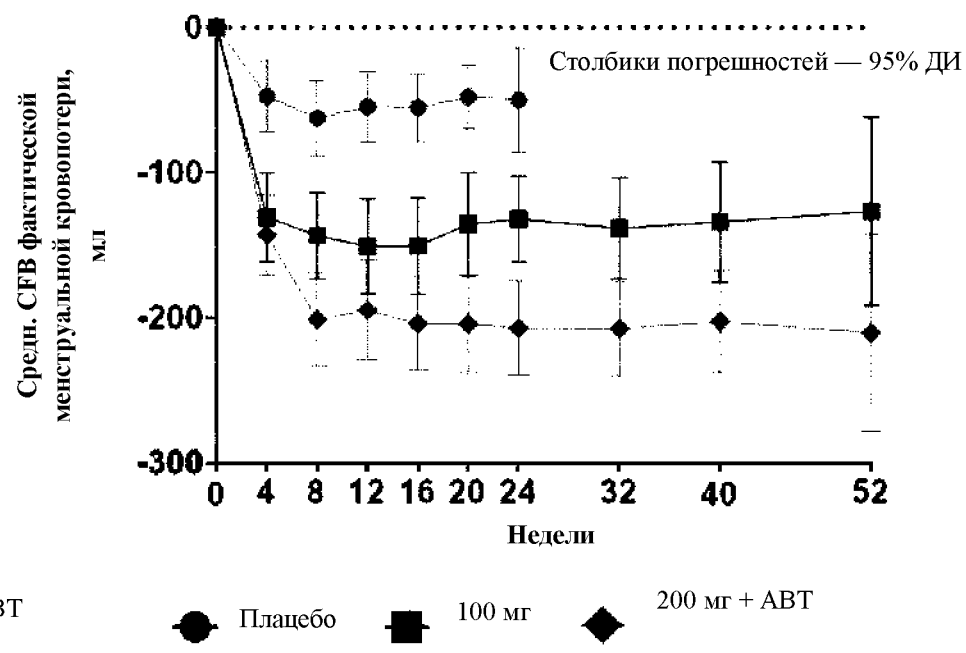
Фиг. 7А

PRIMROSE 1



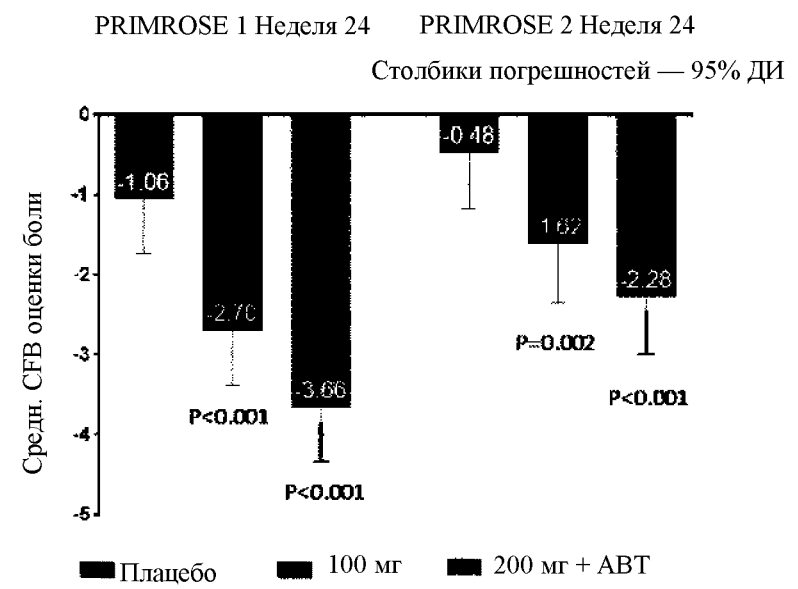
Фиг. 7В

PRIMROSE 2

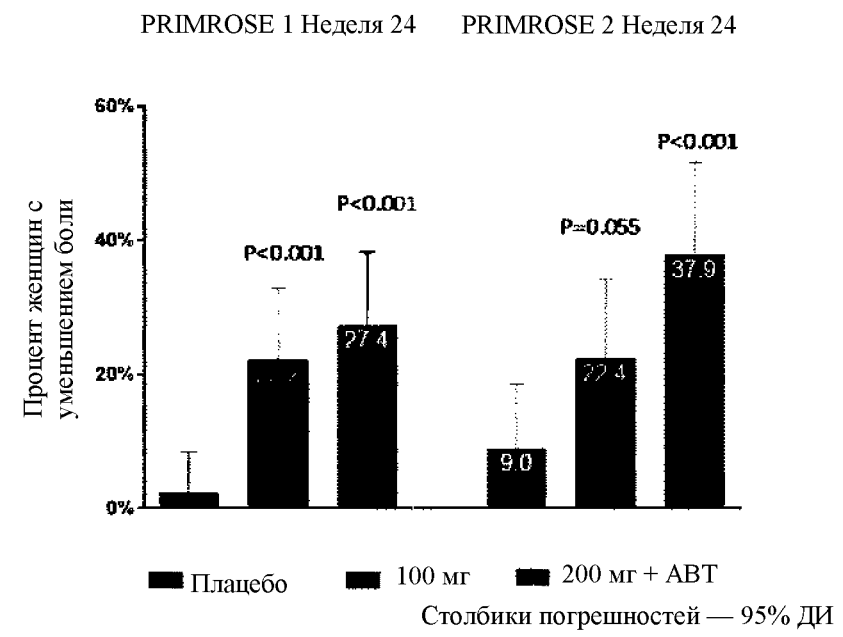




Фиг. 8А



Фиг. 8В



Фиг. 9

