

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290187** (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)
A61P 15/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61P 5/24 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭСТРОГЕНЗАВИСИМЫХ РАССТРОЙСТВ**

(31) 62/884,437; 62/914,064; 63/007,632;
63/048,526

(32) 2019.08.08; 2019.10.11; 2020.04.09;
2020.07.06

(33) US

(86) PCT/EP2020/072301

(87) WO 2021/023876 2021.02.11

(71) Заявитель:
ОБСЕВА С.А. (СН)

(72) Изобретатель:
**Готтеланд Жан-Пьер, Бестел Эльке
(СН)**

(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-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоновая кислота и ее холиновая соль, среди прочего. Применяя композиции и способы, описанные в данном документе, антагонисты GnRH можно периодически вводить пациенту, например, один или более раз в день, неделю или месяц, в течение длительного периода лечения, такого как период лечения продолжительностью несколько лет. Преимущественно, применяя композиции и способы по данному изобретению, агонист GnRH можно вводить пациенту в течение длительного периода лечения, не вызывая неблагоприятных побочных эффектов, таких как потеря минеральной плотности кости, которая, как известно, представляет собой риск, связанный с антагонизмом GnRH.

A1

202290187

202290187

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 β 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 яичниковый выброс E2. Снижение концентрации E2, вызванное агонистом GnRH, может привести к положительному влиянию на симптоматику, что проявляется у пациенток с миомой матки, 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-метоксibenзилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро тиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или его холиновая соль. В некоторых вариантах реализации агонист 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-тетрагидро тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевина, также называемое релуголиксом, или ее фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах реализации агонист 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-оксoproпаноил]-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 обнаружением того, что, хотя чрезмерные уровни E2 в сыворотке могут способствовать развитию эстрогензависимого заболевания, концентрация E2 в сыворотке также положительно коррелирует с минеральной плотностью костей (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.

5 В дополнение к регулированию минерализации костей уровни циркулирующего E2 могут влиять на концентрацию различных липидов в сыворотке крови пациента. В частности, чрезмерное истощение эндогенного E2 может вызвать повышение уровня холестерина в сыворотке крови и липопротеинов низкой плотности. Таким образом, пациенты, которые лечатся от эстроген-зависимого заболевания (например, миомы матки, эндометриоза, аденомиоза или ректовагинального эндометриоза), могут демонстрировать повышение уровня холестерина и других нежелательных липидов в сыворотке, если их уровни E2 чрезмерно
10 снижены.

Настоящее изобретение частично основано на открытии того, что антагонисты GnRH и, в частности, необязательно замещенные производные тиено[3,4d]пиримидина, 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 (например, его холиновая соль), можно безопасно вводить
15 пациенту, такому как человек, страдающий эстроген-зависимым заболеванием, в течение продолжительных периодов лечения, таких как те, которые имеют продолжительность один год или дольше. Удивительно, но агонист GnRH можно вводить пациенту в течение таких длительных периодов лечения, не вызывая значительных побочных эффектов, которые часто связаны со снижением уровня эстрогена. В течение данных длительных периодов лечения у пациентов наблюдается не только уменьшение симптоматики эстрогензависимых заболеваний (например, уменьшение маточных кровотечений у пациенток с миомой матки и уменьшение тазовой боли, дисменореи, диспареунии и/или дисхезии у пациенток с эндометриозом, среди других симптомов), но также не наблюдается существенного снижения минеральной плотности костей. Кроме того, пациенты, получавшие лечение в течение длительного периода времени антагонистом GnRH, таким как необязательно замещенное производное тиено[3,4d]пиримидина, (например, 3-[2-фтор-5-(2,3-
20 дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-
25 карбоновая кислота или его фармацевтически приемлемая соль, такая как его холиновая соль) могут демонстрировать снижение симптоматики эстроген-зависимого заболевания без значительного повышения уровня холестерина в сыворотке крови. Данные наблюдения являются неожиданными, учитывая участие эстрогенов в минерализации костей и регуляции холестерина, а также в возникновении эстрогензависимых патологий.
30

Данные удивительные результаты лечения привели к ряду выгодных режимов дозирования. Например, с использованием композиций и способов, описанных в данном документе, пациенту, страдающему эстрогензависимым заболеванием, можно вводить антагонист GnRH (например, один или более раз в день, неделю или месяц) в течение продолжительных периодов времени, например, в течение периода
35 лечения продолжительностью один или более лет (например, период лечения продолжительностью от одного года до пяти лет или более, например период лечения продолжительностью 52 недели, 53 недели, 54 недели, 55 недель, 56 недель, 57 недель, 58 недель, 59 недель, 60 недель, 61 неделю, 62 недели, 63 недели, 64 недели, 65 недель, 66 недель, 67 недель, 68 недель, 69 недель, 70 недель, 71 неделю, 72 недели, 73 недели, 74 недели, 75 недель, 76 недель, 77 недель, 78 недель, 79 недель, 80 недель, 81 неделю, 82 недели, 83 недели, 84 недели,
40 85 недель, 86 недель, 87 недель, 88 недель, 89 недель, 90 недель, 91 неделю, 92 недели, 93 недели, 94 недели, 95 недель, 96 недель, 97 недель, 98 недель, 99 недель, 100 недель, 101 неделю, 102 недели, 103 недели, 104 недели, 105 недель, 106 недель, 107 недель, 108 недель, 109 недель, 110 недель, 111 недель, 112 недель, 113

недель, 114 недель, 115 недель, 116 недель, 117 недель, 118 недель, 119 недель, 120 недель, 121 неделю, 122 недели, 123 недели, 124 недели, 125 недель, 126 недель, 127 недель, 128 недель, 129 недель, 130 недель, 131 неделю, 132 недели, 133 недели, 134 недели, 135 недель, 136 недель, 137 недель, 138 недель, 139 недель, 140 недель, 141 неделю, 142 недели, 143 недели, 144 недели, 145 недель, 146 недель, 147 недель, 148 недель, 149 недель, 150 недель, или более). В период лечения у пациента может наблюдаться устойчивое снижение симптоматики заболевания, что является проявлением способности агониста GnRH лечить основную молекулярную этиологию заболевания за счет снижения концентрации эндогенных эстрогенов у пациентов. Преимущественно, агонист GnRH может облегчать такие симптомы, не вызывая побочных эффектов, связанных с гипоестрогемией, даже когда антагонист периодически вводят пациенту в течение длительных периодов времени.

В первом аспекте («A1») раскрытие описывает способ лечения эстрогензависимого заболевания у пациента (например, пациента-млекопитающего, такого как женщина-человек), нуждающегося в этом. Эстрогензависимым заболеванием может быть, например, миома матки, эндометриоз, аденомиоз или ректовагинальный эндометриоз. Способ может включать периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения, такого как период лечения продолжительностью по меньшей мере 40 недель, по меньшей мере 41 неделю, по меньшей мере 42 недели, по меньшей мере 43 недели, по меньшей мере 44 недели, по меньшей мере 45 недель, по меньшей мере 46 недель, по меньшей мере 47 недель, по меньшей мере 48 недель, по меньшей мере 49 недель, по меньшей мере 50 недель, по меньшей мере 51 неделю или по меньшей мере 52 недели, среди других описанных в данном документе продолжительностей периода лечения.

В дополнительном аспекте («A2») 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 β 17-эстрадиол (E2) у пациента-человека с диагнозом миома матки. Способ может включать периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения, такого как период лечения продолжительностью по меньшей мере 40 недель, по меньшей мере 41 неделю, по меньшей мере 42 недели, по меньшей мере 43 недели, по меньшей мере 44 недели, по меньшей мере 45 недель, по меньшей мере 46 недель, по меньшей мере 47 недель, по меньшей мере 48 недель, по меньшей мере 49 недель, по меньшей мере 50 недель, по меньшей мере 51 неделю или по меньшей мере 52 недели, среди других описанных в данном документе продолжительностей периода лечения.

В дополнительном аспекте («A3») 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 периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения, такого как период лечения продолжительностью по меньшей мере 40 недель, по меньшей мере 41 неделю, по меньшей мере 42 недели, по меньшей мере 43 недели, по меньшей мере 44 недели, по меньшей мере 45 недель, по меньшей мере 46 недель, по меньшей мере 47 недель, по меньшей мере 48 недель, по меньшей мере 49 недель, по меньшей мере 50 недель, по меньшей мере 51 неделю или по меньшей мере 52 недели, среди других описанных в данном документе продолжительностей периода лечения.

В дополнительном аспекте («A4») 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 пациента-человека с диагнозом аденомиоз. Способ может включать периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения, такого как период

5 лечения продолжительностью по меньшей мере 40 недель, по меньшей мере 41 неделю, по меньшей мере 42 недели, по меньшей мере 43 недели, по меньшей мере 44 недели, по меньшей мере 45 недель, по меньшей мере 46 недель, по меньшей мере 47 недель, по меньшей мере 48 недель, по меньшей мере 49 недель, по меньшей мере 50 недель, по меньшей мере 51 неделю или по меньшей мере 52 недели, среди других описанных в данном документе продолжительностей периода лечения.

10 В дополнительном аспекте («А5») 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 дисменорей, 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

15 может включать периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения, такого как период лечения продолжительностью по меньшей мере 40 недель, по меньшей мере 41 неделю, по меньшей мере 42 недели, по меньшей мере 43 недели, по меньшей мере 44 недели, по меньшей мере 45 недель, по меньшей мере 46 недель, по меньшей мере 47 недель, по меньшей мере 48 недель, по меньшей мере 49 недель, по меньшей мере 50 недель, по меньшей мере 51 неделю

20 или по меньшей мере 52 недели, среди других описанных в данном документе продолжительностей периода лечения.

В другом аспекте («А6»), раскрытие описывает способ лечения эстрогензависимого заболевания (например, миомы матки, эндометриоза, аденомиоза и/или ректовагинального эндометриоза) у пациента (например, у женщины-человека), нуждающегося в этом, путем:

- 25 а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- б) мониторинга уровня общего холестерина у пациента и, если у пациента не наблюдается значительного повышения уровня общего холестерина относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH),
- 30 в) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:
- а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- б) определение, что у пациента не наблюдается значительного повышения уровня общего холестерина относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH), и
- 35 в) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

В другом аспекте («А7»), раскрытие описывает способ лечения эстрогензависимого заболевания (например, миомы матки, эндометриоза, аденомиоза и/или ректовагинального эндометриоза) у пациента (например, у женщины-человека), нуждающегося в этом, путем:

- 40 а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,

- b) мониторинга уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности у пациента, и, если у пациента не наблюдается значительного повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH),
- 5 c) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:
- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение того, что у пациента не наблюдается значительного увеличения холестерина-липопротеинов низкой плотности относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH), и
- 10 c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. В другом аспекте («A8»), раскрытие описывает способ лечения эстрогензависимого заболевания (например, миомы матки, эндометриоза, аденомиоза и/или ректовагинального эндометриоза) у пациента (например, у женщины-человека), нуждающегося в этом, путем:
- 15 a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) мониторинга у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, и, если у пациента не наблюдается значительного увеличения отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности относительно измерения у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH),
- 20 c) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:
- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение того, что у пациента не наблюдается значительного увеличения коэффициента разделения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности относительно измерения у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH), и
- 25 c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. В другом аспекте («A9»), раскрытие описывает способ лечения эстрогензависимого заболевания (например, миомы матки, эндометриоза, аденомиоза и/или ректовагинального эндометриоза) у пациента (например, у женщины-человека), нуждающегося в этом, путем:
- 30 a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) мониторинга уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности у пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл,
- 35
- 40

- c) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:
- 5 a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл, и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. В другом аспекте («A10»), раскрытие описывает способ лечения эстрогензависимого заболевания (например, миомы матки, эндометриоза, аденомиоза и/или ректовагинального эндометриоза) у пациента
- 10 (например, у женщины-человека), нуждающегося в этом, путем:
- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) мониторинга уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности у пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности от уровня менее чем
- 15 160 мг/дл (например, от уровня менее чем 130 мг/дл) до уровня более чем 190 мг/дл,
- c) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:
- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- 20 b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 160 мг/дл (например, от уровня менее чем 130 мг/дл) до уровня более чем 190 мг/дл; и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. В другом аспекте («A11»), раскрытие описывает способ лечения эстрогензависимого заболевания
- 25 (например, миомы матки, эндометриоза, аденомиоза и/или ректовагинального эндометриоза) у пациента (например, у женщины-человека), нуждающегося в этом, путем:
- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) мониторинга уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента, и, если у пациента не наблюдается
- 30 повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 30% относительно измерения уровня триглицеридов в сыворотке пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH),
- c) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:
- 35 a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 30% относительно измерения уровня триглицеридов в сыворотке пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH), и
- 40 c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. В другом аспекте («A12»), раскрытие описывает способ лечения эстрогензависимого заболевания (например, миомы матки, эндометриоза, аденомиоза и/или ректовагинального эндометриоза) у пациента

(например, у женщины-человека), нуждающегося в этом, путем:

- а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- б) мониторинга уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл,
- в) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- б) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл, и
- в) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

В другом аспекте («A13»), раскрытие описывает способ лечения эстрогензависимого заболевания (например, миомы матки, эндометриоза, аденомиоза и/или ректовагинального эндометриоза) у пациента (например, у женщины-человека), нуждающегося в этом, путем:

- а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- б) мониторинга уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке от уровня менее чем 300 мг/дл до уровня более чем 500 мг/дл,
- в) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- б) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке от уровня менее чем 300 мг/дл до уровня более чем 500 мг/дл, и
- в) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

В другом аспекте («A14»), в данном раскрытии описан способ (i) уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (ii) индуцирования аменореи у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (iii) уменьшения объема одной или более миом матки у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (iv) сохранения или повышения уровня гемоглобина у пациента с диагнозом миома матки и/или (v) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом миома матки путем:

- а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- б) мониторинга уровня общего холестерина у пациента и, если у пациента не наблюдается значительного повышения уровня общего холестерина относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH),
- в) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,

- b) определение, что у пациента не наблюдается значительного повышения уровня общего холестерина относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH), и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

5 В другом аспекте («A15»), в данном раскрытии описан способ (i) уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (ii) индуцирования аменореи у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (iii) уменьшения объема одной или более миом матки у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (iv) сохранения или повышения уровня гемоглобина у пациента с диагнозом миома матки и/или (v) снижения концентрации FSH, LH или E2 у

10 пациента с диагнозом миома матки путем:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) мониторинга уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности у пациента, и, если у пациента не наблюдается значительного повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности
- 15 относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH),
- c) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в
- 20 течение периода лечения,
- b) определение того, что у пациента не наблюдается значительного увеличения холестерина-липопротеинов низкой плотности относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH), и
- 25 c) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

В другом аспекте («A16»), в данном раскрытии описан способ (i) уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (ii) индуцирования аменореи у

30 пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (iii) уменьшения объема одной или более миом матки у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (iv) сохранения или повышения уровня гемоглобина у пациента с диагнозом миома матки и/или (v) снижения концентрации FSH, LH или E2 у

30 пациента с диагнозом миома матки путем:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) мониторинга у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, и, если у пациента не наблюдается значительного увеличения
- 35 отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности относительно измерения у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH),
- 40 c) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение того, что у пациента не наблюдается значительного увеличения коэффициента разделения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности относительно измерения у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH), и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

В другом аспекте («A17»), в данном раскрытии описан способ (i) уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (ii) индуцирования аменореи у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (iii) уменьшения объема одной или более миом матки у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (iv) сохранения или повышения уровня гемоглобина у пациента с диагнозом миома матки и/или (v) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом миома матки путем:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) мониторинга уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности у пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл,
- c) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл, и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

В другом аспекте («A18»), в данном раскрытии описан способ (i) уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (ii) индуцирования аменореи у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (iii) уменьшения объема одной или более миом матки у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (iv) сохранения или повышения уровня гемоглобина у пациента с диагнозом миома матки и/или (v) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом миома матки путем:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
 - b) мониторинга уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности у пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности от уровня менее чем 160 мг/дл (например, от уровня менее чем 130 мг/дл) до уровня более чем 190 мг/дл,
 - c) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.
- Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,

- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 160 мг/дл (например, от уровня менее чем 130 мг/дл) до уровня более чем 190 мг/дл, и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

5 В другом аспекте («A19»), в данном раскрытии описан способ (i) уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (ii) индуцирования аменореи у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (iii) уменьшения объема одной или более миом матки у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (iv) сохранения или повышения уровня гемоглобина у пациента с диагнозом миома матки и/или (v) снижения концентрации FSH, LH или E2 у

10 пациента с диагнозом миома матки путем:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) мониторинга уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 30% относительно измерения уровня триглицеридов в сыворотке пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH),
- c) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

15

Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 30% относительно измерения уровня триглицеридов в сыворотке пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH), и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

20

25 В другом аспекте («A20»), в данном раскрытии описан способ (i) уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (ii) индуцирования аменореи у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (iii) уменьшения объема одной или более миом матки у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (iv) сохранения или повышения уровня гемоглобина у пациента с диагнозом миома матки и/или (v) снижения концентрации FSH, LH или E2 у

30 пациента с диагнозом миома матки путем:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) мониторинга уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл,
- c) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

35

Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл, и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

40 В другом аспекте («A21»), в данном раскрытии описан способ (i) уменьшения объема менструальной

кровопотери у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (ii) индуцирования аменореи у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (iii) уменьшения объема одной или более миом матки у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, (iv) сохранения или повышения уровня гемоглобина у пациента с диагнозом миома матки и/или (v) снижения концентрации FSH, LH или E2 у

5 пациента с диагнозом миома матки путем:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) мониторинга уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке от уровня менее чем 300 мг/дл до уровня более чем

10

- c) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке от уровня менее чем 300 мг/дл до уровня более чем 500 мг/дл, и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

15

В другом аспекте («A22»), раскрытие описывает способ (i) уменьшения объема одного или более эндометриоидных узлов у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, (ii) уменьшения тазовой боли у

20

пациента-человека с диагнозом эндометриоз, (iii) уменьшения дисменореи у пациента с диагнозом эндометриоз, (iv) уменьшения диспареунии у пациента с диагнозом эндометриоз, (v) уменьшения дисхезии у пациента с диагнозом эндометриоз, (vi) уменьшения маточного кровотечения у пациента с диагнозом эндометриоз, (vii) индуцирования аменореи у пациента с диагнозом эндометриоз и/или (viii) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом эндометриоз путем:

25

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) мониторинга уровня общего холестерина у пациента и, если у пациента не наблюдается значительного повышения уровня общего холестерина относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH),
- c) продолжения периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

30

Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение, что у пациента не наблюдается значительного повышения уровня общего холестерина относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH), и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

35

В другом аспекте («A23»), раскрытие описывает способ (i) уменьшения объема одного или более эндометриоидных узлов у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, (ii) уменьшения тазовой боли у

40

пациента-человека с диагнозом эндометриоз, (iii) уменьшения дисменореи у пациента с диагнозом эндометриоз, (iv) уменьшения диспареунии у пациента с диагнозом эндометриоз, (v) уменьшения дисхезии у пациента с диагнозом эндометриоз, (vi) уменьшения маточного кровотечения у пациента с диагнозом

эндометриоз, (vii) индуцирования аменореи у пациента с диагнозом эндометриоз и/или (viii) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом эндометриоз путем:

- 5
- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
 - b) мониторинга уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности у пациента, и, если у пациента не наблюдается значительного повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH),
 - c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.
- 10
- Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:
- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
 - b) определение того, что у пациента не наблюдается значительного увеличения холестерина-липопротеинов низкой плотности относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH), и
 - c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.
- 15
- В другом аспекте («A24»), раскрытие описывает способ (i) уменьшения объема одного или более эндометриозных узлов у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, (ii) уменьшения тазовой боли у
- 20
- пациента-человека с диагнозом эндометриоз, (iii) уменьшения дисменореи у пациента с диагнозом эндометриоз, (iv) уменьшения диспареунии у пациента с диагнозом эндометриоз, (v) уменьшения дисхезии у пациента с диагнозом эндометриоз, (vi) уменьшения маточного кровотечения у пациента с диагнозом эндометриоз, (vii) индуцирования аменореи у пациента с диагнозом эндометриоз и/или (viii) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом эндометриоз путем:
- 25
- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
 - b) мониторинга у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, и, если у пациента не наблюдается значительного увеличения отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности относительно измерения у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой
- 30
- плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH),
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.
- 35
- Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:
- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
 - b) определение того, что у пациента не наблюдается значительного увеличения коэффициента разделения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности относительно измерения у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой
- 40
- плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH), и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

В другом аспекте («A25»), раскрытие описывает способ (i) уменьшения объема одного или более эндометриоидных узлов у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, (ii) уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, (iii) уменьшения дисменореи у пациента с диагнозом эндометриоз, (iv) уменьшения диспареунии у пациента с диагнозом эндометриоз, (v) уменьшения дисхезии у

5 пациента с диагнозом эндометриоз, (vi) уменьшения маточного кровотечения у пациента с диагнозом эндометриоз, (vii) индуцирования аменореи у пациента с диагнозом эндометриоз и/или (viii) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом эндометриоз путем:

a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,

10 b) мониторинга уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности у пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл,

c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

15 a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,

b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл, и

c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

20 В другом аспекте («A26»), раскрытие описывает способ (i) уменьшения объема одного или более эндометриоидных узлов у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, (ii) уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, (iii) уменьшения дисменореи у пациента с диагнозом эндометриоз, (iv) уменьшения диспареунии у пациента с диагнозом эндометриоз, (v) уменьшения дисхезии у

25 эндометриоз, (vi) уменьшения маточного кровотечения у пациента с диагнозом эндометриоз, (vii) индуцирования аменореи у пациента с диагнозом эндометриоз и/или (viii) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом эндометриоз путем:

a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,

30 b) мониторинга уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности у пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности от уровня менее чем 160 мг/дл (например, от уровня менее чем 130 мг/дл) до уровня более чем 190 мг/дл,

c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

35 a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,

b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 160 мг/дл (например, от уровня менее чем 130 мг/дл) до уровня более чем 190 мг/дл, и

c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

40 В другом аспекте («A27»), раскрытие описывает способ (i) уменьшения объема одного или более эндометриоидных узлов у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, (ii) уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, (iii) уменьшения дисменореи у пациента с диагнозом

эндометриоз, (iv) уменьшения диспареунии у пациента с диагнозом эндометриоз, (v) уменьшения дисхезии у пациента с диагнозом эндометриоз, (vi) уменьшения маточного кровотечения у пациента с диагнозом эндометриоз, (vii) индуцирования аменореи у пациента с диагнозом эндометриоз и/или (viii) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом эндометриоз путем:

- 5 a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) мониторинга уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 30% относительно измерения уровня триглицеридов в сыворотке пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH),
- 10 c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- 15 b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 30% относительно измерения уровня триглицеридов в сыворотке пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH), и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

В другом аспекте («A28»), раскрытие описывает способ (i) уменьшения объема одного или более эндометриоидных узлов у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, (ii) уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, (iii) уменьшения дисменореи у пациента с диагнозом эндометриоз, (iv) уменьшения диспареунии у пациента с диагнозом эндометриоз, (v) уменьшения дисхезии у пациента с диагнозом эндометриоз, (vi) уменьшения маточного кровотечения у пациента с диагнозом эндометриоз, (vii) индуцирования аменореи у пациента с диагнозом эндометриоз и/или (viii) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом эндометриоз путем:

20 a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,

 b) мониторинга уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл,

25 c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл, и
- 30 c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.
- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл, и
- 35 c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

В другом аспекте («A29»), раскрытие описывает способ (i) уменьшения объема одного или более эндометриоидных узлов у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, (ii) уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом эндометриоз, (iii) уменьшения дисменореи у пациента с диагнозом эндометриоз, (iv) уменьшения диспареунии у пациента с диагнозом эндометриоз, (v) уменьшения дисхезии у пациента с диагнозом эндометриоз, (vi) уменьшения маточного кровотечения у пациента с диагнозом эндометриоз, (vii) индуцирования аменореи у пациента с диагнозом эндометриоз и/или (viii) снижения

40

концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом эндометриоз путем:

- а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- б) мониторинга уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке от уровня менее чем 300 мг/дл до уровня более чем 500 мг/дл,
- в) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- б) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке от уровня менее чем 300 мг/дл до уровня более чем 500 мг/дл, и
- в) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

В другом аспекте («A30»), раскрытие описывает способ (i) уменьшения объема одного или нескольких узлов ректовагинального эндометриоза у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, (ii) уменьшения объема одного или нескольких узлов ректовагинального эндометриоза III типа у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (iii) уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (iv) уменьшения дисменореи у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (v) уменьшения диспареунии у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (vi) уменьшения дисхезии у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (vii) уменьшения маточного кровотечения у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (viii) индуцирования аменореи у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, и/или (ix) и/или (viii) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз путем:

- а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- б) мониторинга уровня общего холестерина у пациента и, если у пациента не наблюдается значительного повышения уровня общего холестерина относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH),
- в) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- б) определение, что у пациента не наблюдается значительного повышения уровня общего холестерина относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH), и
- в) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

В другом аспекте («A31»), раскрытие описывает способ (i) уменьшения объема одного или нескольких узлов ректовагинального эндометриоза у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, (ii) уменьшения объема одного или нескольких узлов ректовагинального эндометриоза III типа у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (iii) уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (iv) уменьшения дисменореи

у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (v) уменьшения диспареунии у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (vi) уменьшения дисхезии у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (vii) уменьшения маточного кровотечения у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (viii) индуцирования аменореи у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, и/или (ix) и/или (viii) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз путем:

а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,

10 б) мониторинга уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности у пациента, и, если у пациента не наблюдается значительного повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH),

с) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

15 а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,

20 б) определение того, что у пациента не наблюдается значительного увеличения холестерина-липопротеинов низкой плотности относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH), и

с) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

В другом аспекте («A32»), раскрытие описывает способ (i) уменьшения объема одного или нескольких узлов ректовагинального эндометриоза у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, (ii) уменьшения объема одного или нескольких узлов ректовагинального эндометриоза III типа у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (iii) уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (iv) уменьшения дисменорей у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (v) уменьшения диспареунии у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (vi) уменьшения дисхезии у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (vii) уменьшения маточного кровотечения у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (viii) индуцирования аменореи у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, и/или (ix) и/или (viii) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз путем:

а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,

35 б) мониторинга у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, и, если у пациента не наблюдается значительного увеличения отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности относительно измерения у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH),

40 с) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение того, что у пациента не наблюдается значительного увеличения коэффициента разделения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности относительно измерения у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH), и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

В другом аспекте («A33»), раскрытие описывает способ (i) уменьшения объема одного или нескольких узлов ректовагинального эндометриоза у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, (ii) уменьшения объема одного или нескольких узлов ректовагинального эндометриоза III типа у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (iii) уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (iv) уменьшения дисменорей у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (v) уменьшения диспареунии у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (vi) уменьшения дисхезии у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (vii) уменьшения маточного кровотечения у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (viii) индуцирования аменореи у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, и/или (ix) и/или (viii) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз путем:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) мониторинга уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности у пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл,
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл, и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

В другом аспекте («A34»), раскрытие описывает способ (i) уменьшения объема одного или нескольких узлов ректовагинального эндометриоза у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, (ii) уменьшения объема одного или нескольких узлов ректовагинального эндометриоза III типа у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (iii) уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (iv) уменьшения дисменорей у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (v) уменьшения диспареунии у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (vi) уменьшения дисхезии у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (vii) уменьшения маточного кровотечения у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (viii) индуцирования аменореи у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, и/или (ix) и/или (viii) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз путем:

- а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- б) мониторинга уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности у пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности от уровня менее чем 160 мг/дл (например, от уровня менее чем 130 мг/дл) до уровня более чем 190 мг/дл,
- 5 с) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:
- а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- 10 б) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 160 мг/дл (например, от уровня менее чем 130 мг/дл) до уровня более чем 190 мг/дл, и
- с) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.
- В другом аспекте («А35»), раскрытие описывает способ (i) уменьшения объема одного или
- 15 нескольких узлов ректовагинального эндометриоза у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, (ii) уменьшения объема одного или нескольких узлов ректовагинального эндометриоза III типа у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (iii) уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (iv) уменьшения дисменорей у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (v) уменьшения диспареунии у пациента с диагнозом
- 20 ректовагинальный эндометриоз, (vi) уменьшения дисхезии у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (vii) уменьшения маточного кровотечения у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (viii) индуцирования аменорей у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, и/или (ix) и/или (viii) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз путем:
- 25 а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- б) мониторинга уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 30% относительно измерения уровня триглицеридов в сыворотке пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH),
- 30 с) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения. Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:
- а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- 35 б) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 30% относительно измерения уровня триглицеридов в сыворотке пациента, полученного до периода лечения (т. е. до начала лечения антагонистом GnRH), и
- с) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.
- В другом аспекте («А36»), раскрытие описывает способ (i) уменьшения объема одного или
- 40 нескольких узлов ректовагинального эндометриоза у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, (ii) уменьшения объема одного или нескольких узлов ректовагинального эндометриоза III типа у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (iii) уменьшения

тазовой боли у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (iv) уменьшения дисменореи у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (v) уменьшения диспареунии у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (vi) уменьшения дисхезии у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (vii) уменьшения маточного кровотечения у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (viii) индуцирования аменореи у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, и/или (ix) и/или (viii) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз путем:

- а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- 10 б) мониторинга уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл,
- с) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- 15 а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- б) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл, и
- с) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

В другом аспекте («A37»), раскрытие описывает способ (i) уменьшения объема одного или 20 нескольких узлов ректовагинального эндометриоза у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, (ii) уменьшения объема одного или нескольких узлов ректовагинального эндометриоза III типа у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (iii) уменьшения тазовой боли у пациента-человека с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (iv) уменьшения дисменореи у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (v) уменьшения диспареунии у пациента с диагнозом 25 ректовагинальный эндометриоз, (vi) уменьшения дисхезии у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (vii) уменьшения маточного кровотечения у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, (viii) индуцирования аменореи у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз, и/или (ix) и/или (viii) снижения концентрации FSH, LH или E2 у пациента с диагнозом ректовагинальный эндометриоз путем:

- 30 а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- б) мониторинга уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента, и, если у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке от уровня менее чем 300 мг/дл до уровня более чем 500 мг/дл,
- 35 с) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

Например, в некоторых вариантах реализации данного аспекта способ включает:

- а) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- 40 б) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке от уровня менее чем 300 мг/дл до уровня более чем 500 мг/дл, и
- с) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных аспектов (A1 – A37) или их вариантов

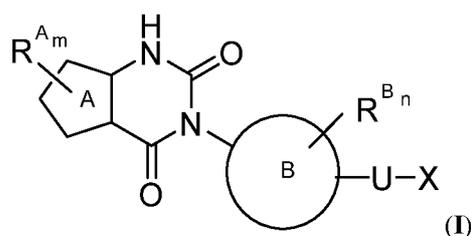
недель, по меньшей мере 258 недель, по меньшей мере 259 недель, по меньшей мере 260 недель или более.

В некоторых вариантах реализации период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 12 месяцев, например, продолжительность по меньшей мере 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяца, 23 месяца, 24 месяца, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяца, 33 месяца, 34 месяца, 35 месяцев, 36 месяцев, 37 месяцев, 38 месяцев, 39 месяцев, 40 месяцев, 41 месяца, 42 месяца, 43 месяца, 44 месяца, 45 месяцев, 46 месяцев, 47 месяцев, 48 месяцев, 49 месяцев, 50 месяцев, 51 месяца, 52 месяца, 53 месяца, 54 месяца, 55 месяцев, 56 месяцев, 57 месяцев, 58 месяцев, 59 месяцев, 60 месяцев или более.

В некоторых вариантах реализации период лечения имеет продолжительность от около 12 месяцев до около 60 месяцев, например, продолжительность от около 12 месяцев до около 59 месяцев, от около 12 месяцев до около 58 месяцев, от около 12 месяцев до около 57 месяцев, от около 12 месяцев до около 56 месяцев, от около 12 месяцев до около 55 месяцев, от около 12 месяцев до около 54 месяцев, от около 12 месяцев до около 53 месяцев, от около 12 месяцев до около 52 месяцев, от около 12 месяцев до около 51 месяца, от около 12 месяцев до около 50 месяцев, от около 12 месяцев до около 49 месяцев, от около 12 месяцев до около 48 месяцев, от около 12 месяцев до около 47 месяцев, от около 12 месяцев до около 46 месяцев, от около 12 месяцев до около 45 месяцев, от около 12 месяцев до около 44 месяцев, от около 12 месяцев до около 43 месяцев, от около 12 месяцев до около 42 месяцев, от около 12 месяцев до около 41 месяца, от около 12 месяцев до около 40 месяцев, от около 12 месяцев до около 39 месяцев, от около 12 месяцев до около 38 месяцев, от около 12 месяцев до около 37 месяцев, от около 12 месяцев до около 36 месяцев, от около 12 месяцев до около 35 месяцев, от около 12 месяцев до около 34 месяцев, от около 12 месяцев до около 33 месяцев, от около 12 месяцев до около 32 месяцев, от около 12 месяцев до около 31 месяца, от около 12 месяцев до около 30 месяцев, от около 12 месяцев до около 29 месяцев, от около 12 месяцев до около 28 месяцев, от около 12 месяцев до около 27 месяцев, от около 12 месяцев до около 26 месяцев, от около 12 месяцев до около 25 месяцев, от около 12 месяцев до около 24 месяцев, от около 12 месяцев до около 23 месяцев, от около 12 месяцев до около 22 месяцев, от около 12 месяцев до около 21 месяца, от около 12 месяцев до около 20 месяцев, от около 12 месяцев до около 19 месяцев или от около 12 месяцев до около 18 месяцев, среди других продолжительностей.

В некоторых вариантах реализации период лечения имеет продолжительность около 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 неделю, 52 недель или более.

В некоторых вариантах реализации данного раскрытия агонист GnRH 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, 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 аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

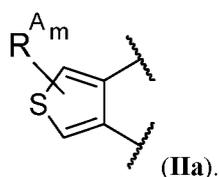
X представляет собой группу, представленную $-S-L-Y$, $-O-L-Y$, $-CO-L-Y$ или $-SO_2-L-Y$, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

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;

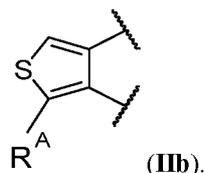
или его фармацевтически приемлемую соль.

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)



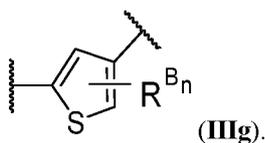
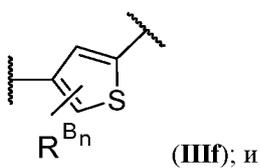
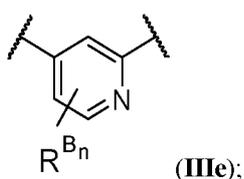
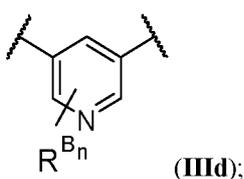
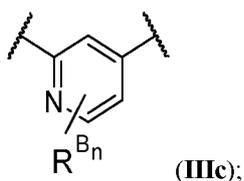
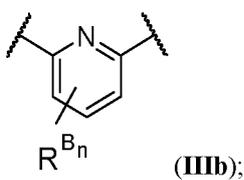
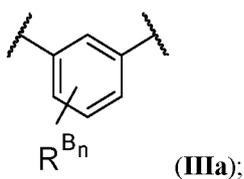
В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb) каждый R^A независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу, $COOW^1$ или $CONW^2W^3$, где от W^1 до W^3 независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную

группу, или W^2 и W^3 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы.

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

5 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:

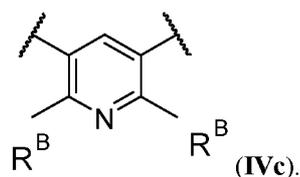
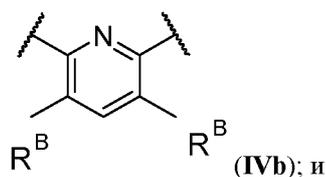
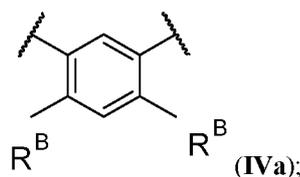


10

15

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:



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.

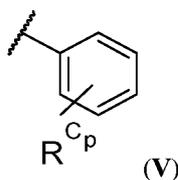
В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) каждый R^B независимо представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома, метильную группу или метоксигруппу.

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

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.

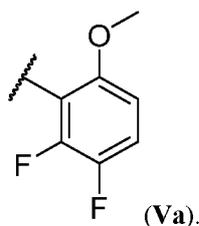
В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) Y представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (V)



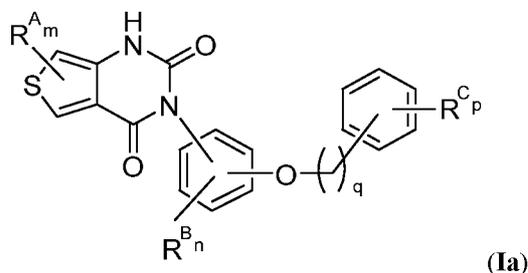
где каждый R^C независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW^9 , где каждый W^9 независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; и

p представляет собой целое число от 0 до 3.

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)



где каждый R^A независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу,
 5 обязательно замещенную низшую алкильную группу, обязательно замещенную низшую алкенильную
 группу, обязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу,
 обязательно замещенную сульфонильную группу, обязательно 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 обязательно замещенную
 10 низшую алкильную группу, или W^2 и W^3 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием
 обязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

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

n равно целому числу от 0 до 2;

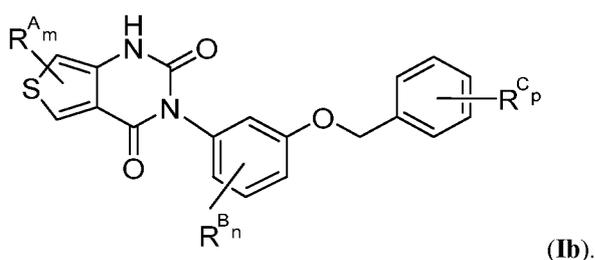
q равно целому числу от 0 до 3;

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

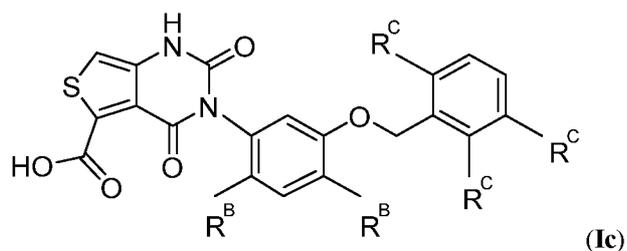
r равно целому числу от 0 до 3;

или его фармацевтически приемлемую соль.

25 В некоторых вариантах реализации соединение представлено формулой (Ib)

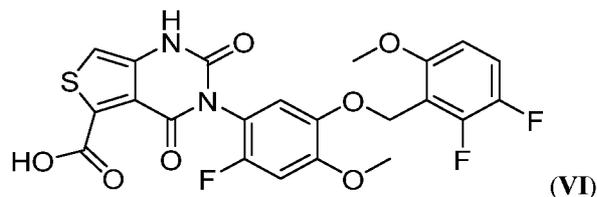


В некоторых вариантах реализации соединение представлено формулой (Ic)



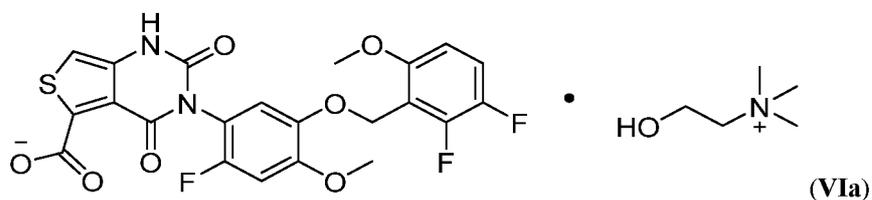
или его фармацевтически приемлемая соль.

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)



или его фармацевтически приемлемую соль.

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.



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.

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.

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 ¹³C 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-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилата холин демонстрирует пики ¹⁹F твердотельного ЯМР сосредоточены при около -151,8 м. д., -145,2 м. д. и -131,6 м. д.

В некоторых вариантах реализации соединение 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 периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 25 мг,

5 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,

10 109 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,

15 179 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,

20 249 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,

25 319 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,

30 389 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 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 около 65 мг на дозу в течение периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина), например, в количестве около 35 мг,

35 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 на дозу в течение

40 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 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 60 мг до 5 около 90 мг на дозу в течение 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 на дозу в течение 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 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 50 мг до 15 около 150 мг на дозу в течение 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, 20 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 периода лечения (например, в 25 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 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 30 около 250 мг на дозу в течение 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, 35 165 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, 40 235 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 периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). 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 количестве около 200 мг на дозу в течение 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 виде одной или более доз (т. е. один или более раз) в день, неделю или месяц в течение периода лечения, например, от 1 до 10 раз в день в течение 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 период лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3
10 раз, 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
15 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
20 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 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
25 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,
30 118 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 периода лечения, например, от 1 до 10 доз за 12
35 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
40 (VI) (например, (VIa)) можно вводить пациенту в виде одной или более стандартных лекарственных форм, которые в совокупности составляют однократную дозу. Например, в определенное время в течение 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 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 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 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 60 мг до около 90 мг в день в течение 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 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 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 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

5 мг, 144 мг, 145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг, 149 мг или 150 мг в день в течение 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 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 периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

10 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 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 150 мг до около 250 мг в день в течение 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 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 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 периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

25 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 однократной дозе в день во время периода лечения.

30 Например, соединение может быть введено пациенту в количестве (например, однократная доза) от около 35 мг до около 65 мг в день в течение 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 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 50 мг в день в течение периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

40 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 количестве (например, однократная доза) от около 60 мг до около 90 мг в день в течение 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,

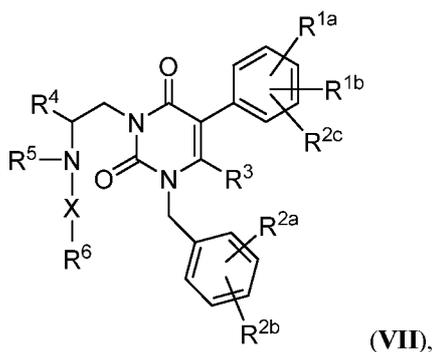
72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг или 90 мг в день в течение периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина). В некоторых вариантах реализации соединения вводят пациенту в количестве (например, однократная доза) около 75 мг в день в течение периода
5 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 периода лечения (например, в указанном
10 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,
15 111 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 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
20 количестве (например, однократная доза) около 100 мг в день в течение 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 150 мг до около 250 мг в день в течение периода лечения (например, в указанном
25 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,
30 188 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 периода лечения (например, в
35 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 периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения агонист GnRH представляет собой
40 соединение, представленное любой из формул (VII) – (XIV), ниже, такие как элаголикс, релуголикс или опиголикс (ASP1707). В некоторых вариантах реализации агонист GnRH представляет собой BAY-784 или SK-2706.

Например, в некоторых вариантах реализации агонист GnRH 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, C₁₋₄алкил, гидроксильную или алкоксильную группу, или R_{1a} и R_{1b} взяты вместе с образованием —OCH₂O— или —OCH₂CH₂—;

R_{2a} и R_{2b} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой водород, галоген, трифторметил, циано или —SO₂CH₃;

R₃ представляет собой водород или метил;

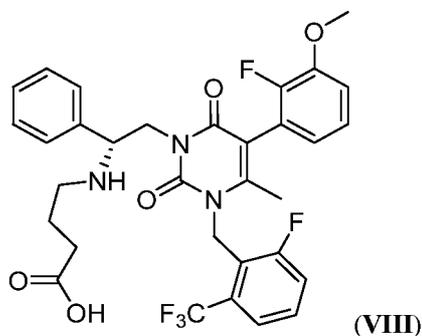
R₄ представляет собой фенил или C₃₋₇алкил;

R₅ представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

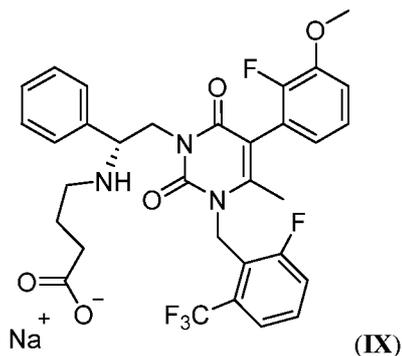
R₆ представляет собой —COOH или изостер кислоты; и

X представляет собой C₁₋₆алкандиил, необязательно замещенный от 1 до 3 C₁₋₆алкильными группами; или его фармацевтически приемлемую соль.

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



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



В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (VII) – (IX) вводят пациенту в количестве от около 50 мг до около 650 мг на дозу в течение 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, 5 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, 10 139 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, 15 209 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, 20 279 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, 25 349 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, 30 419 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, 35 489 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, 40 559 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 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 время периода лечения, 300 мг на дозу во время периода лечения, 400 мг на дозу во время периода лечения, или 600 мг на дозу в течение 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 виде одной или более доз (т. е. один или более раз) в день, неделю или месяц в течение периода лечения, например, от 1 до 10 раз в день в течение 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 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.

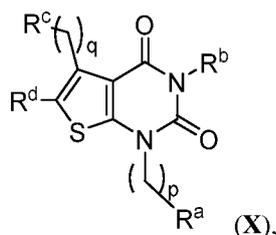
Например, в течение периода лечения соединение любой из формул (VII) – (IX) можно вводить пациенту в одной или более дозах каждые 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 14 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 22 часа, 24 часа, 28 часов, 30 часов, 32 часа, 34 часа, 36 часов, 38 часов, 40 часов, 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 соединение любой из формул (VII) – (IX) вводят пациенту в виде одной или более доз в день во время 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, 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 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 650 мг в день в течение 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, 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, 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 в день в течение 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 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 во время периода лечения, 300 мг в день во время периода лечения, 400 мг в день во время периода лечения (например, 200 мг вводили дважды в день), или 600 мг в день во время 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 агонист GnRH представляет собой соединение, представленное формулой (X)



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, 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^b представляет собой необязательно замещенную азотсодержащую гетероциклическую группу;

R^c представляет собой необязательно замещенную аминогруппу;

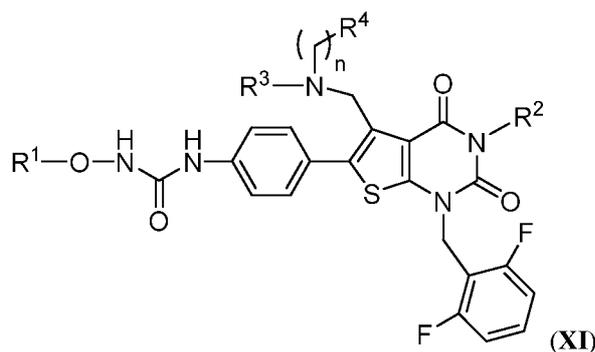
R^d представляет собой необязательно замещенную арильную группу;

p равно целому числу от 0 до 3; и

q равно целому числу от 0 до 3;

или его фармацевтически приемлемую соль.

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



где R¹ представляет собой C₁₋₄алкил;

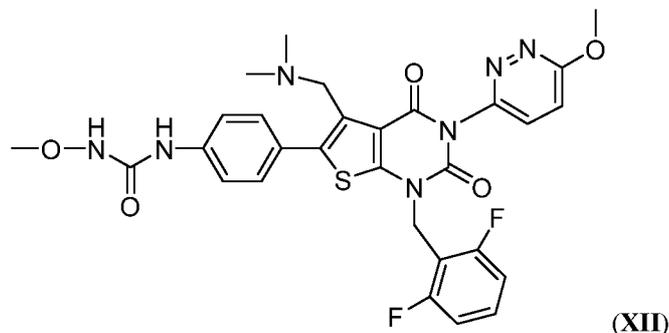
5 R² представляет собой (1) C₁₋₆алкил, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') гидроксигруппы, (2') C₁₋₄алкокси, (3') C₁₋₄алкокси-карбонила, (4') ди-C₁₋₄алкилкарбамоила, (5') 5-7-членной азотсодержащей гетероциклической группы, (6') C₁₋₄алкил-карбонила и (7') галогена, (2) C₃₋₈ циклоалкил, который может иметь (1') гидроксильную группу или (2') моно-C₁₋₄алкил-карбониламино, (3) 5-7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из
10 группы, состоящей из (1') галогена, (2') гидроксигруппы, (3') C₁₋₄алкила и (4') C₁₋₄алкокси, (4) фенил, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') галогена, (2') C₁₋₄алкокси-C₁₋₄алкила, (3') моно-C₁₋₄алкил-карбамоил-C₁₋₄алкила, (4') C₁₋₄алкокси и (5') моно-C₁₋₄алкилкарбамоил-C₁₋₄алкокси или (5) C₁₋₄алкокси;

R³ представляет собой C₁₋₄алкил;

15 R⁴ представляет собой (1) водород, (2) C₁₋₄алкокси, (3) C₆₋₁₀арил, (4) N-C₁₋₄алкил-N-C₁₋₄алкилсульфониламино, (5) гидроксил или (6) 5-7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') оксо, (2') C₁₋₄алкила, (3') гидрокси-C₁₋₄алкила, (4') C₁₋₄алкокси-карбонила, (5') моно-C₁₋₄алкил-карбамоила и (6') C₁₋₄алкилсульфонила; и

n равно целому числу от 1 до 4;
20 необязательно при условии, что, когда R² представляет собой фенил, который может иметь заместитель, R⁴ представляет собой 5-7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1) оксо, (2) гидрокси-C₁₋₄алкила, (3) C₁₋₄алкокси-карбонила, (4) моно-C₁₋₄алкил-карбамоила и (5) C₁₋₄алкилсульфонила;

или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации агонист GnRH
25 представляет собой соединение, представленное формулой (XII), ниже.



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 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 периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль). В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (X) – (XII) вводят пациенту в количестве около 40 мг на дозу во время периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль).

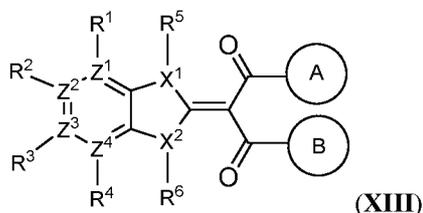
В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (X) – (XII) вводят пациенту в виде одной или более доз (т. е. один или более раз) в день, неделю или месяц в течение периода лечения, например, от 1 до 10 раз в день в течение периода лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 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 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 раза, 24 раза, 25 раз, 26 раз, 27 раз, 28 раз, 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 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, 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 раза, 83 раза, 84 раза, 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 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) вводят пациенту в виде одной или более доз в день во время 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, 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 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 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 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 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 в количестве около 40 мг в день во время 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 агонист GnRH 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, гидрокси, алкокси, карбоксы, 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 R¹, R², R³ и R⁴, могут объединяться с образованием арильной или карбоциклической (например, циклоалкенильной) группы;

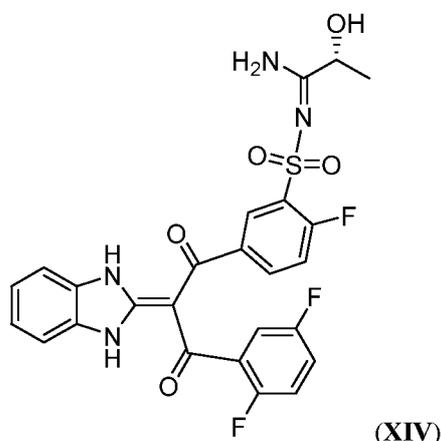
R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного углеводорода и необязательно замещенного амина,

5 X¹ и X² 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

10 Z¹, Z², Z³ и Z⁴ каждый из которых независимо выбран из C и N; необязательно при условии, что 1) когда X¹ и X² каждый представляет собой S или O, один или оба соответствующих R⁵ и R⁶ отсутствуют; и/или 2) когда от одного до четырех из Z¹, Z², Z³ и/или Z⁴ представляют собой N, соответствующие R¹, R², R³ и/или R⁴ отсутствуют;

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

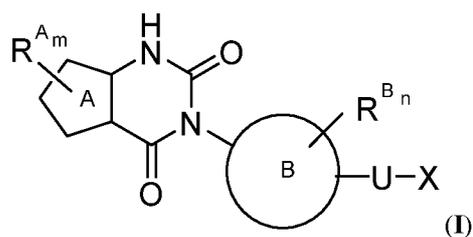


15 В некоторых вариантах реализации соединение любой из формул (XIII) и (XIV) или SKI2670 или VAY-784 вводят пациенту в виде одной или более доз (т. е. один или более раз) в день, неделю или месяц в течение периода лечения, например, от 1 до 10 раз в день в течение периода лечения (например, 1 раз, 2 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 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 периода лечения соединение 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 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.

Кроме того, при применении композиций и способов согласно данному изобретению пациент, которого лечат или который ранее лечился антагонистом GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I), в данном документе, может быть изменена терапия, чтобы вводить соединение формулы (I). Изменение терапии на соединение формулы (I) может быть получено, например, с учетом неожиданных и благоприятных эффектов лечения, которые оказывает такое соединение (как описано, например, в рабочих примерах в данном документе).

Например, в дополнительном аспекте («A38») 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 (например, в течение периода лечения, такого как период лечения, имеющий продолжительность, описанную в настоящем документе) 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 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;

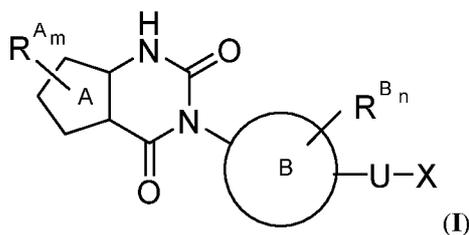
Y представляет собой группу, представленную Z или $-NW^7W^8$, где W^7 и W^8 независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W^7 и W^8 не являются одновременно атомами водорода, или W^7 и W^8 могут связываться вместе с соседним атомом 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 его фармацевтически приемлемую соль.

при этом пациенту ранее вводили антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, который ранее вводили пациенту, представляет собой соединение, представленное любой из формул (VII) – (XIV), в данном документе, такие как элаголикс, релуголикс или опиголикс (ASP1707).

В другом аспекте («A39»), 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 (например, в течение периода лечения, такого как период лечения, имеющий продолжительность, описанную в настоящем документе) терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного 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, 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

5 низшую алкильную группу, OW⁴, COW⁴, COOW⁴ или CONW⁵W⁶, где от W⁴ до W⁶ независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W⁵ и W⁶ могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

10 U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную —S—L—Y, —O—L—Y, —CO—L—Y или —SO₂—L—Y, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

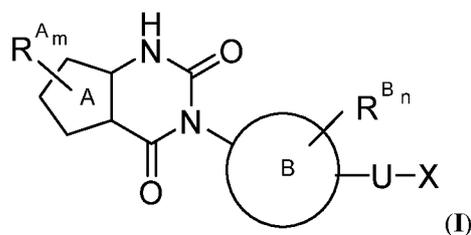
15 Y представляет собой группу, представленную Z или —NW⁷W⁸, где W⁷ и W⁸ независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W⁷ и W⁸ не являются одновременно атомами водорода, или W⁷ и W⁸ могут связываться вместе с соседним атомом азота 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 его фармацевтически приемлемую соль.

25 при этом пациенту ранее вводили антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, который ранее вводили пациенту, представляет собой соединение, представленное любой из формул (VII) – (XIV), в данном документе, такие как элаголикс, релуголикс или опиголикс (ASP1707).

30 В дополнительном аспекте («A40») 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 (например, в течение периода лечения, такого как период лечения, имеющий продолжительность, описанную в данном документе) терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиофеновое кольцо;

35 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;

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;

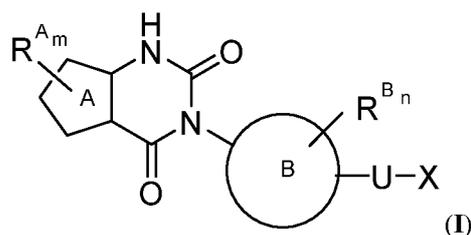
Y представляет собой группу, представленную Z или $-NW^7W^8$, где W^7 и W^8 независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W^7 и W^8 не являются одновременно атомами водорода, или W^7 и W^8 могут связываться вместе с соседним атомом 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 его фармацевтически приемлемую соль.

25 при этом пациенту ранее вводили антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, который ранее вводили пациенту, представляет собой соединение, представленное любой из формул (VII) – (XIV), в данном документе, такие как элаголикс, релуголикс или опиголикс (ASP1707).

В другом аспекте («A41»), раскрытие описывает способ уменьшения объема матки, уменьшения 30 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 35 (например, в течение периода лечения, такого как период лечения, продолжительность которого описана в настоящем документе) терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного 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, 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 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;

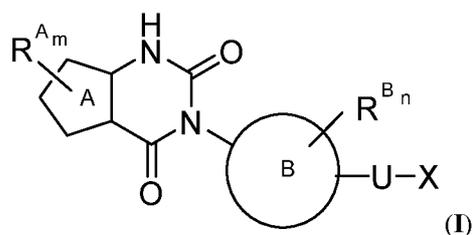
Y представляет собой группу, представленную Z или $-NW^7W^8$, где W^7 и W^8 независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W^7 и W^8 не являются одновременно атомами водорода, или W^7 и W^8 могут связываться вместе с соседним атомом 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 его фармацевтически приемлемую соль.

при этом пациенту ранее вводили антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, который ранее вводили пациенту, представляет собой соединение, представленное любой из формул (VII) – (XIV), в данном документе, такие как элаголикс, релуголикс или опиголикс (ASP1707).

В другом аспекте («A42»), 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 дисменорей, 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 (например, в течение периода лечения, такого как период лечения, имеющий продолжительность, описанную в данном документе) терапевтически эффективного количества антагониста GnRH, представленного 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, 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 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;

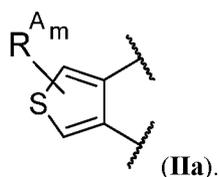
Y представляет собой группу, представленную Z или $-NW^7W^8$, где W^7 и W^8 независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W^7 и W^8 не являются одновременно атомами водорода, или W^7 и W^8 могут связываться вместе с соседним атомом 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 его фармацевтически приемлемую соль.

при этом пациенту ранее вводили антагонист GnRH, который не является соединением, представленным формулой (I). В некоторых вариантах реализации антагонист GnRH, который ранее вводили пациенту, представляет собой соединение, представленное любой из формул (VII) – (XIV), в данном документе, такие как элаголикс, релуголикс или опиголикс (ASP1707).

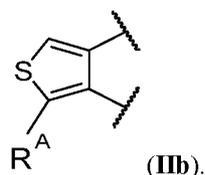
В некоторых вариантах реализации формулы (I), выше, кольцо А представляет собой тиафеновое кольцо, представленное формулой (IIa)



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

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

5



В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb), выше, каждый R^A независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу, $COOW^1$ или $CONW^2W^3$, где 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.

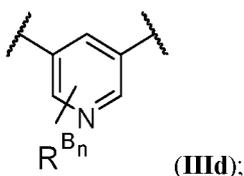
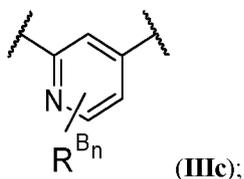
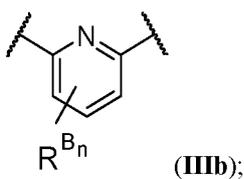
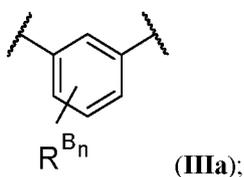
10

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

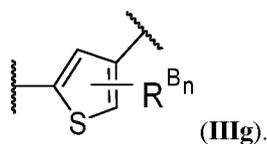
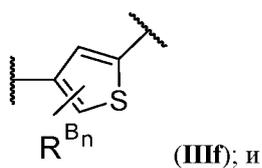
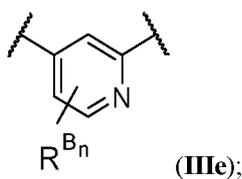
В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb), выше, кольцо B представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиофеновое кольцо.

15

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

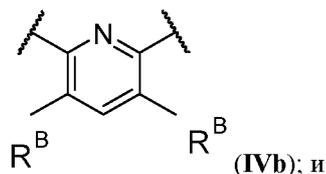
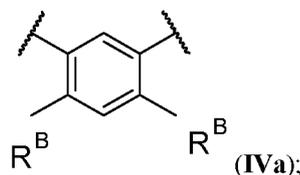


20



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

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



В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc), выше, 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.

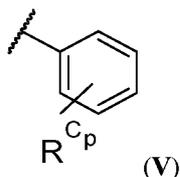
В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc), выше, каждый R^B независимо представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома, метильную группу или метоксигруппу.

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

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

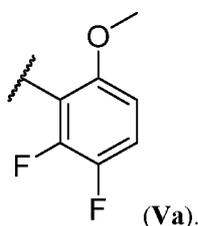
В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc), выше, Y представляет собой обязательно замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (V)



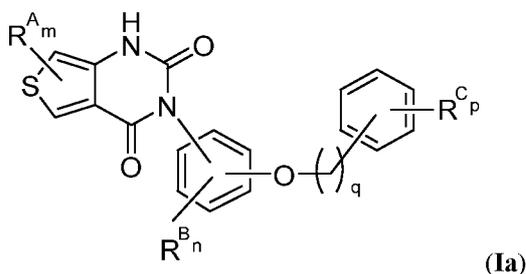
5 где каждый R^C независимо представляет собой атом галогена, обязательно замещенную низшую алкильную группу или OW^9 , где каждый W^9 независимо представляет собой атом водорода или обязательно замещенную низшую алкильную группу; и

p представляет собой целое число от 0 до 3.

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



В некоторых вариантах реализации соединения, в настоящее время вводимое пациенту, представлено формулой (Ia)



15 где каждый R^A независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, обязательно замещенную низшую алкильную группу, обязательно замещенную низшую алкенильную группу, обязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, обязательно замещенную сульфонильную группу, обязательно 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

20 $SO_2NW^2W^3$, где от W^1 до W^3 независимо представляют собой атом водорода или обязательно замещенную низшую алкильную группу, или W^2 и W^3 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием обязательно замещенной циклической аминогруппы;

m равно целому числу от 0 до 3;

25 каждый R^B независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, обязательно 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 обязательно замещенную низшую алкильную группу, или W^5 и W^6 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием обязательно замещенной циклической аминогруппы;

n равно целому числу от 0 до 2;

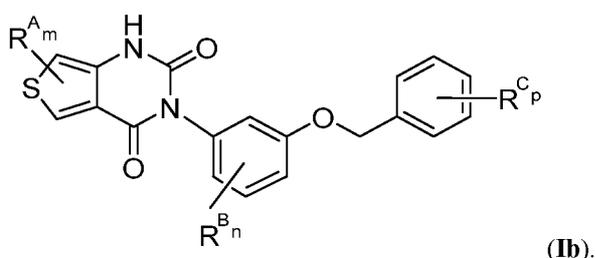
q равно целому числу от 0 до 3;

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

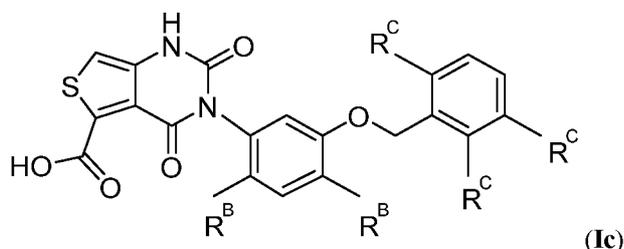
5 r равно целому числу от 0 до 3;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации соединения, в настоящее время вводимое пациенту, представлено формулой (Ib)

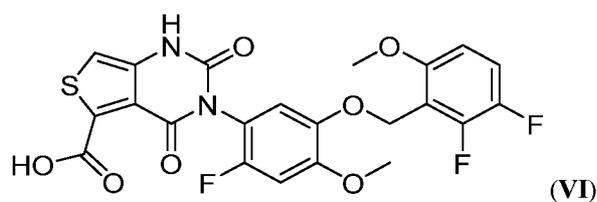


10 В некоторых вариантах реализации соединения, в настоящее время вводимое пациенту, представлено формулой (Ic)



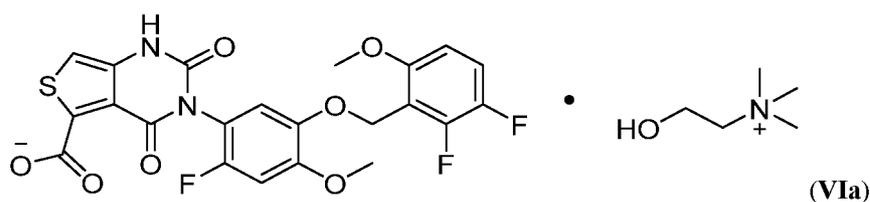
или его фармацевтически приемлемую соль.

15 В некоторых вариантах реализации соединения в настоящее время вводимое пациенту, представляет собой 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино [3,4d]пиридин-5-карбоновую кислоту, представленную формулой (VI)



или его фармацевтически приемлемую соль.

20 В некоторых вариантах реализации соединения в настоящее время пациенту вводят холиновую соль соединения, представленную формулой (VI), 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино [3,4d]пиридин-5-карбоксилат холина. Следует понимать, что ссылки в данном документе на соединение, представленное формулой (VI) конкретно включают холиновую соль соединения (VI), которая представлена формулой (VIa), ниже.



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 находится в кристаллическом состоянии.

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

10 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 ¹³C 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.

15 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 ¹⁹F 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.

20 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 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, 25 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, 30 151 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, 35 221 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, 40 291 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 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 около 65 мг на дозу в течение 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 на дозу в течение 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 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 60 мг до около 90 мг на дозу в течение 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 на дозу в течение 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 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 50 мг до около 150 мг на дозу в течение 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 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 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 150 мг до около 250 мг на дозу в течение 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, 10 165 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, 15 235 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 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 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 периода лечения, например, от 1 до 10 раз в день в течение 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 период лечения (например, 1 раз, 2 раза, 3 25 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) 30 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 35 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.

40 Например, в течение 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

5 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 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.

15 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 определенное время в течение 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.

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

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 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 60 мг до около 90 мг в день в течение 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 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 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 периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

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

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 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 150 мг до около 250 мг в день в течение 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 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 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 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 периода лечения.

5 Например, соединение может быть введено пациенту в количестве (например, однократная доза) от
около 35 мг до около 65 мг в день в течение 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 в день в течение 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 периода лечения
(например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли,
такой как соль холина).

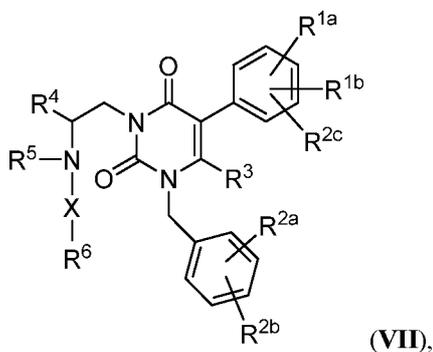
15 В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (I), (Ia) – (Ic), (IIa), (IIb), (IIIa) –
(IIIg), (IVa) – (IVc), (V), (Va) или (VI) (например, (VIa)) вводят пациенту в количестве (например,
однократная доза) от около 60 мг до около 90 мг в день в течение периода лечения (например, в указанном
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,
20 89 мг или 90 мг в день в течение 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 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 (например,
однократная доза) от около 50 мг до около 150 мг в день в течение 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,
30 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,
35 139 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
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 периода лечения (например, в
указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль
40 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 150 мг до около 250 мг в день в течение 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 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 периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как соль холина).

В некоторых вариантах реализации агонист GnRH, который ранее вводили пациенту (например, во время предшествующего 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, C₁₋₄алкил, гидроксиль или алкокси, или R_{1a} и R_{1b} взяты вместе с образованием —OCH₂O— или —OCH₂CH₂—;

R_{2a} и R_{2b} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой водород, галоген, трифторметил, циано или —SO₂CH₃;

R₃ представляет собой водород или метил;

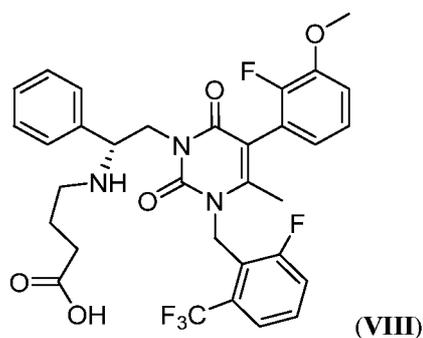
R₄ представляет собой фенил или C₃₋₇алкил;

R₅ представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

R₆ представляет собой —COOH или изостер кислоты; и

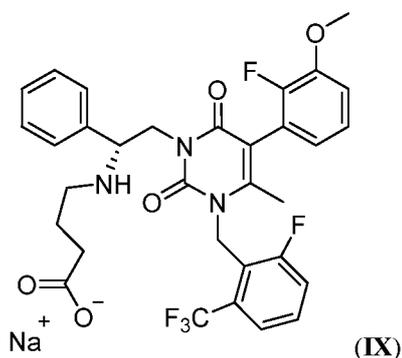
X представляет собой C₁₋₆алкандиил, необязательно замещенный от 1 до 3 C₁₋₆алкильными группами; или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации агонист GnRH, который ранее вводили пациенту (например, во время предшествующего периода лечения), представляет собой соединение, представленное формулой (VIII)



или их фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации агонист GnRH, который ранее вводили пациенту (например, во время предшествующего периода лечения) представляет собой натриевую соль соединения, представленного формулой (VIII), которая представлена формулой (IX),

5 ниже.



В некоторых вариантах реализации соединение любой из формул (VII) – (IX) ранее вводили пациенту в количестве от около 50 мг до около 650 мг на дозу в течение предшествующего 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, 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, 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 предшествующего периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как натриевая соль). В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (VII) – (IX) ранее вводили пациенту в количестве около 150 мг на дозу в предшествующий период лечения, 300 мг на дозу в предшествующий период лечения, 400 мг на дозу в предшествующий период лечения, или 600 мг на дозу в течение предшествующего периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как натриевая соль).

В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул (VII) – (IX) 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, 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 предшествующего периода лечения соединение любой из формул (VII) – (IX) может быть введено 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 часа, 86 часов, 88 часов, 90 часов, 92 часов, 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) может быть введено пациенту в виде одной или более доз в день до 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) может быть введено пациенту в виде одной или более стандартных лекарственных форм, которые в совокупности составляют однократную дозу. 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) ранее вводили 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 650 мг в день в течение предшествующего 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,

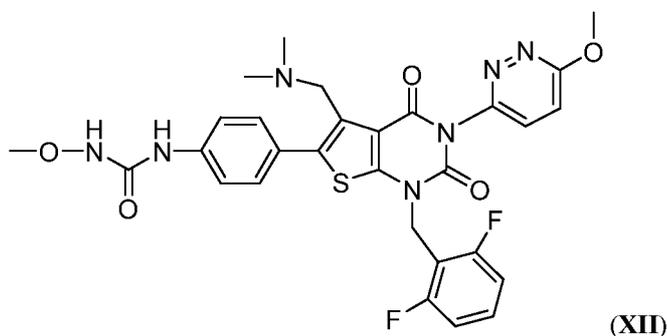
136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг, 141 мг, 142 мг, 143 мг, 144 мг, 145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг, 149 мг, 150 мг, 151 мг, 152 мг, 153 мг, 154 мг, 155 мг, 156 мг, 157 мг, 158 мг, 159 мг, 160 мг, 161 мг, 162 мг, 163 мг, 164 мг, 165 мг, 166 мг, 167 мг, 168 мг, 169 мг, 170 мг, 171 мг, 172 мг, 173 мг, 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, 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, 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 в день в течение предшествующего периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как натриевая соль). В некоторых вариантах реализации соединения ранее вводили 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 предшествующего периода лечения, 300 мг в день в течение предшествующего периода лечения, 400 мг в

R³ представляет собой C₁₋₄алкил;

R⁴ представляет собой (1) водород, (2) C₁₋₄алкокси, (3) C₆₋₁₀арил, (4) N—C₁₋₄алкил—N—C₁₋₄алкилсульфониламино, (5) гидроксил или (6) 5-7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') оксо, (2') C₁₋₄алкила, (3') гидрокси-
5 C₁₋₄алкила, (4') C₁₋₄алкокси-карбонила, (5') моно-C₁₋₄алкил-карбамоила и (6') C₁₋₄алкилсульфонила; и

n равно целому числу от 1 до 4; необязательно при условии, что, когда R² представляет собой фенил, который может иметь заместитель, R⁴ представляет собой 5-7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь
10 заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1) оксо, (2) гидрокси-C₁₋₄алкила, (3) C₁₋₄алкокси-карбонила, (4) моно-C₁₋₄алкил-карбамоила и (5) C₁₋₄алкилсульфонила;

или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации агонист GnRH, который ранее вводили пациенту (например, во время предшествующего периода лечения), представляет собой соединение, представленное формулой (XII), ниже.



15 В некоторых вариантах реализации соединение любой из формул (X) – (XII) ранее вводили пациенту в количестве от около 10 мг до около 60 мг на дозу в предшествующий период 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,
20 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 в предшествующий период 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) ранее вводили пациенту в
количестве около 40 мг на дозу в предшествующий период лечения (например, в указанном количестве или в
25 эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль).

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
30 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,
35 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

5 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, 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.

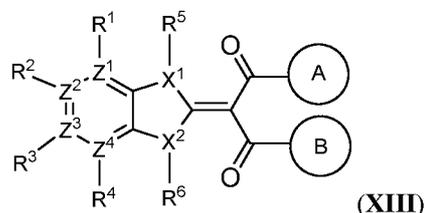
10 Например, в течение предшествующего периода лечения соединение любой из формул (X) – (XII) может быть введено пациенту в одной или более дозах каждые 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 14 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 22 часа, 24 часа, 28 часов, 30 часов, 32 часа, 34 часа, 36 часов, 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 (X) – (XII) может быть введено
15 пациенту в виде одной или более доз в день до 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.

20 Соединение по любой из формул (I) – (XII) может быть введено пациенту в виде одной или более стандартных лекарственных форм, которые в совокупности составляют однократную дозу. 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
25 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.

30 В некоторых вариантах реализации соединение любой из формул (X) – (XII) ранее вводили 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 в течение предшествующего 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,
35 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 в течение предшествующего периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли,
40

такой как хлористая соль). В некоторых вариантах реализации соединения вводили 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 в течение предшествующего периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль),
 5 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 в течение предшествующего периода лечения (например, в указанном количестве или в эквивалентном количестве фармацевтически приемлемой соли, такой как хлористая соль). В некоторых вариантах реализации соединения вводили 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 в течение предшествующего 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 агонист GnRH, который ранее вводили пациенту (например, во время предшествующего 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, гидрокси, алкокси, карбоксы, необязательно замещенного ацил-О-, необязательно замещенного ацила, заместителя $-S(O)_{n_{101}}$ - (где n_{101} равно целому числу от 0 до 2), $H-S(O)_{n_{101}}$ -
 20 , 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;

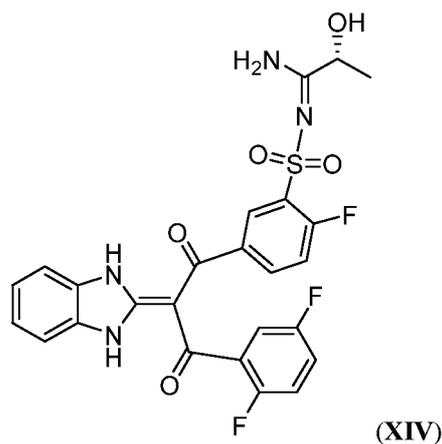
R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного углеводорода и необязательно замещенного амина,

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
 30 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 его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации агонист GnRH который ранее вводили пациенту (например, во время предшествующего периода лечения) представляет собой соединение, представленное формулой (XIV), ниже.



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 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, 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 предшествующего периода лечения соединения любой из формул (XIII) и (XIV) или SKI2670 или BAY-784, может быть введено 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, вводили пациенту в виде одной или более доз в день до 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 данного изобретения пациенту вводят (например, периодически) терапию прикрытия во время периода лечения.

5 В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия вводят пациенту одновременно с агонистом GnRH, до введения антагониста GnRH или после введения агониста 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 β 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 агонистом GnRH. Например, агонист GnRH может вводиться пациенту перорально, и одновременно с пероральным введением агониста 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 агонист 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 агониста GnRH. Например, агонист GnRH может вводиться пациенту перорально с последующим пероральным введением агониста 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, агонист GnRH может вводиться пациенту перорально до перорального введения агониста 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 β 17-эстрадиола, этинилэстрадиола и конъюгированных эстрогенов, таких как конъюгированные лошадиные эстрогены.

В некоторых вариантах реализации эстроген представляет собой β 17-эстрадиол. β 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 β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг (например, один раз в день), например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг (например, один раз в день), например, путем перорального введения.

5 β 17-Эстрадиол можно вводить пациенту один или более раз в день, неделю или месяц. β 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 β 17-эстрадиол вводят пациенту
10 в количестве 1,0 мг/день, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации β 17-эстрадиол вводят пациенту в количестве 0,5 мг/день, например, путем перорального введения.

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
15 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
20 пациенту в дозе 2,5 мкг, например, путем перорального введения.

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
25 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
30 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.

В некоторых вариантах реализации эстроген представляет собой конъюгированный эстроген, такой как конъюгированный лошадиный эстроген. Конъюгированный эстроген можно вводить пациенту, например,
35 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
40 некоторых вариантах реализации конъюгированный эстроген вводят пациенту в дозе 0,3 мг, например, путем перорального введения.

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, один раз в день), например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации норэтиндронацетат вводят пациенту в дозе 0,5 мг (например, один раз в день), например, путем перорального введения. В некоторых вариантах реализации норэтиндронацетат вводят пациенту в дозе 0,1 мг (например, один раз в день), например, путем перорального введения.

10 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.

25 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.

35 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.

40 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.

5 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, 10 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 15 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, 20 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, 35 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. 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.

В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия включает эстроген и прогестин. В некоторых вариантах реализации терапия прикрытия включает β 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 β 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 β 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 β 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 β 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.

В некоторых вариантах реализации агонист GnRH вводят пациенту в виде композиции с фиксированной дозой, содержащей агонист 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 β 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 агонист GnRH вводят

пациенту в виде композиции с фиксированной дозой, содержащей агонист GnRH (например, в количестве около 100 мг или около 200 мг соединения любой из формул (I) – (VI)), около 1,0 мг β 17-эстрадиола (например, 1,0 мг β 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 агонист GnRH вводят пациенту в виде композиции с фиксированной дозой, содержащей агонист GnRH (например, в количестве около 100 мг или около 200 мг соединения любой из формул (I) – (VI)), 1,0 мг β 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 β 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 β 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 β 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 β 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 дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например, норэтиндронацетата, например, для перорального введения.

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

В некоторых вариантах реализации любого из вышеперечисленных аспектов (A1 – A42) или вариантах реализации 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 реализации у пациента наблюдается концентрация FSH в сыворотке около 20 МЕ/л или менее до введения антагониста GnRH пациенту, например концентрация FSH в сыворотке от около 5 МЕ/л до около 20 МЕ/л (например, концентрация в сыворотке FSH 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 реализации у пациента наблюдается ректальный (II тип) и/или вагинальный (III тип) узел эндометриоза размером не менее 2 см до введения антагониста GnRH пациенту. Длину узла эндометриоза II и/или III типа можно оценить, например, с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI).

В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается ширина переходной зоны размером около 12 мм или более до введения антагониста GnRH пациенту, например ширина переходной зоны от около 12 мм до около 20 мм, или более (например, ширина переходной зоны размером 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. Ширину переходной зоны можно оценить, например, с помощью MRI.

В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается снижение в сыворотке концентрации FSH, LH, и/или E2 после введения агониста 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 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 недели, 34 недели, 35 недель или 36 недель, от начала периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель от начала 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 периода лечения).

5 В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается уменьшение маточных кровотечений после введения агониста GnRH пациенту. Уменьшение диспареунии может быть достигнуто в течение от около одного дня до около 36 недель от начала 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 периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель начала 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 периода лечения). Уменьшение маточного кровотечения можно оценить с помощью метода щелочного гематина, например, как описано в данном документе.

10 В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается аменорея после введения агониста GnRH пациенту. Аменорея может быть достигнута в течение от около одного дня до около 36 недель от начала 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 периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель начала 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 периода лечения).

15 В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается уменьшение объема одного или более ректовагинальных узлов эндометриоза после введения агониста 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 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 недели, 34 недели, 35 недель или 36 недель, от начала периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель от начала 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 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 агониста GnRH пациенту. Уменьшение поражения кишечника одним или более узлами эндометриоза III типа может быть достигнуто в течение от 5 около одного дня до около 36 недель с начала 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 10 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недели, 34 недели, 35 недель или 36 недель, от начала периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель от начала 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 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 15 введения агониста GnRH пациенту. Уменьшение тазовой боли может быть достигнуто в течение от около одного дня до около 36 недель от начала 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 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 периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель начала 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 периода лечения). Уменьшение тазовой боли можно 25 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 агониста GnRH пациенту. Уменьшение дисменореи может быть достигнуто в течение от около одного дня до 30 около 36 недель от начала 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 периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель начала периода лечения, например, в течение около 12 недель, 35 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 периода лечения). Уменьшение дисменореи можно оценить по шкале mB&B, шкале NRS или шкале VRS.

В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается уменьшение диспареунии после введения агониста GnRH пациенту. Уменьшение диспареунии может быть достигнуто в течение от около 40 одного дня до около 36 недель от начала 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

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 периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель начала 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 периода лечения).

В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается уменьшение диаметра переходной зоны аденомиоза после введения агониста GnRH пациенту. Уменьшение диаметра переходной зоны аденомиоза может быть достигнуто в течение от около одного дня до около 36 недель от начала 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 периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель начала 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 периода лечения).

В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается улучшение балла опросника профиля здоровья при эндометриозе (ЕНР-30) после введения агониста GnRH пациенту. Улучшение оценки ЕНР-30 может быть достигнуто в течение от около одного дня до около 36 недель от начала 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 периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель начала 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 периода лечения).

В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается положительная оценка общего впечатления пациента об изменении (PGIC) после введения агониста GnRH пациенту. Положительная оценка PGIC может быть достигнута в течение от около одного дня до около 36 недель от начала 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 периода лечения (например, в течение от около 12 недель до около 24 недель начала 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 периода лечения).

В некоторых вариантах реализации любого из вышеперечисленных аспектов (A1 – A42) или вариантах реализации данного раскрытия способ дополнительно включает мониторинг минеральной плотности костей пациента в конце периода лечения. Например, в конце периода лечения может быть определена минеральная плотность костей пациента, например, с использованием методов оценки

реализации минеральную плотность костной ткани 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 GnRH. В некоторых вариантах реализации минеральную плотность кости 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 минеральную плотность кости 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 антагониста GnRH. В некоторых вариантах реализации минеральную плотность кости 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 некоторых вариантах реализации любого из вышеперечисленных аспектов (A1 – A42) или вариантах реализации данного раскрытия способ включает мониторинг уровня общего холестерина в сыворотке крови пациента в период лечения. Способ может дополнительно включать установление того, что у пациента не наблюдается повышения (например, значительного повышения) уровня общего холестерина относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). Например, способ может включать мониторинг уровня общего холестерина у пациента через от около 6 недель до около 52 недели (например, через около 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина (например, более чем на 20% (например, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%)) относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает контроль уровня общего холестерина у пациента через 6 недель лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 20% (например, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%) относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает контроль уровня общего холестерина у пациента через 12 недель лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 20% (например, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%) относительно измерения общего уровня холестерина

периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает контроль уровня общего холестерина у пациента через 48 недель лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 20% (например, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%) относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает контроль уровня общего холестерина у пациента через 52 недели лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 20% (например, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%) относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения).

В некоторых вариантах реализации любого из вышеперечисленных аспектов (A1 – A42) или вариантах реализации данного раскрытия у пациента не наблюдается повышения (например, значительного) уровня общего холестерина в конце периода лечения относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до или во время периода лечения. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина (например, более чем на 20%) через от около 6 недель до около 52 недели (например, через около 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH (например, у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% через от около 6 недель до около 52 недели лечения антагонистом GnRH) относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 20% через 6 недель лечения антагонистом GnRH (например, у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% через 6 недель лечения антагонистом GnRH) относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 20% через 12 недель лечения антагонистом GnRH (например, у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% через 12 недель лечения антагонистом GnRH) относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 20% через 18 недель лечения антагонистом GnRH (например, у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% через 18 недель лечения антагонистом GnRH)

периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента через 48 недель лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности на более чем 40% (например, устанавливая, что у

5 пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности на более чем 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%) относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до

10 периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента через 52 недель лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности на более чем 40% (например, устанавливая, что у

15 пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности на более чем 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%) относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до

20 периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения).

В некоторых вариантах реализации любого из вышеперечисленных аспектов (A1 – A42) или вариантах реализации данного раскрытия у пациента не наблюдается повышения (например, значительного

25 повышения) уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности в конце периода лечения относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до или во время периода лечения. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня

30 холестерина-липопротеинов низкой плотности (например, на более чем 40%) через от около 6 недель до около 52 недель (например, через около 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13

35 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33

40 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH (например, у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-

липопротеинов низкой плотности на более чем 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% через от около 6 недель до около 52 недель лечения антагонистом

35 GnRH) относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности на более чем 40% через 6 недель лечения антагонистом

40 GnRH (например, у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности на более чем 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% через 6 недель лечения антагонистом GnRH) относительно измерения уровня холестерина-

липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения. В некоторых вариантах

37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% через 42 недели лечения антагонистом GnRH) относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается

5 повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности на более чем 40% через 48 недель лечения антагонистом GnRH (например, у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности на более чем 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% через 48 недель лечения антагонистом GnRH) относительно измерения уровня

10 холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности на более чем 40% через 52 недели лечения антагонистом GnRH (например, у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности на более чем 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%,

15 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% через 52 недель лечения антагонистом GnRH) относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеперечисленных аспектов (A1 – A42) или вариантах реализации данного раскрытия способ включает мониторинг уровня холестерина-липопротеинов

20 низкой плотности у пациента через от около 6 недель до около 52 недели (например, через около 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47

25 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл (например, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл, 159 мг/дл, 158 мг/дл, 157 мг/дл, 156 мг/дл, 155 мг/дл, 154 мг/дл, 153 мг/дл, 152 мг/дл, 151 мг/дл, 150 мг/дл, 149 мг/дл, 148 мг/дл, 147 мг/дл, 146 мг/дл, 145

30 мг/дл, 144 мг/дл, 143 мг/дл, 142 мг/дл, 141 мг/дл, 140 мг/дл, 139 мг/дл, 138 мг/дл, 137 мг/дл, 136 мг/дл, 135 мг/дл, 134 мг/дл, 133 мг/дл, 132 мг/дл, 131 мг/дл или 130 мг/дл) и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента через 6 недель лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что

35 у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл (например, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл, 159 мг/дл, 158 мг/дл, 157 мг/дл, 156 мг/дл, 155 мг/дл, 154 мг/дл, 153 мг/дл, 152 мг/дл, 151 мг/дл, 150 мг/дл, 149 мг/дл, 148 мг/дл, 147 мг/дл, 146 мг/дл, 145 мг/дл, 144 мг/дл, 143 мг/дл, 142 мг/дл, 141 мг/дл, 140 мг/дл, 139 мг/дл, 138 мг/дл, 137 мг/дл, 136 мг/дл, 135

40 мг/дл, 134 мг/дл, 133 мг/дл, 132 мг/дл, 131 мг/дл или 130 мг/дл) и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня холестерина-

вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл через от около 6 недель до около 52 недель (например, через около 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл через 6 недель лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл через 12 недель лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл через 18 недель лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл через 24 недели лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл через 30 недель лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл через 36 недель лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл через 38 недель лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл через 42 недели лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл через 48 недель лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл через 52 недели лечения антагонистом GnRH.

В некоторых вариантах реализации любого из предшествующих аспектов (A1 – A42) или вариантах реализации настоящего изобретения способ включает мониторинг уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента через от около 6 недель до около 52 недель (например, через около 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 160 мг/дл (например, от уровня менее чем 160 мг/дл, 159 мг/дл, 158 мг/дл, 157 мг/дл, 156 мг/дл, 155 мг/дл, 154 мг/дл, 153 мг/дл, 152 мг/дл, 151 мг/дл, 150 мг/дл, 149 мг/дл, 148 мг/дл, 147 мг/дл, 146 мг/дл, 145 мг/дл, 144 мг/дл, 143 мг/дл, 142 мг/дл, 141 мг/дл, 140 мг/дл, 139 мг/дл, 138 мг/дл, 137 мг/дл, 136 мг/дл, 135 мг/дл, 134 мг/дл, 133 мг/дл, 132 мг/дл, 131 мг/дл или 130 мг/дл) до уровня более чем 190 мг/дл и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня

не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 130 мг/дл до уровня более чем 190 мг/дл через 6 недель лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 130 мг/дл до уровня более чем 190 мг/дл через 12 недель лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 130 мг/дл до уровня более чем 190 мг/дл через 18 недель лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 130 мг/дл до уровня более чем 190 мг/дл через 24 недели лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 130 мг/дл до уровня более чем 190 мг/дл через 30 недель лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 130 мг/дл до уровня более чем 190 мг/дл через 36 недель лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 130 мг/дл до уровня более чем 190 мг/дл через 38 недель лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 130 мг/дл до уровня более чем 190 мг/дл через 42 недели лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 130 мг/дл до уровня более чем 190 мг/дл через 48 недель лечения антагонистом GnRH. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 130 мг/дл до уровня более чем 190 мг/дл через 52 недель лечения антагонистом GnRH.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеперечисленных аспектов (A1 – A42) или вариантах реализации данного раскрытия способ включает мониторинг у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности в период лечения. Способ может дополнительно включать определение, что у пациента не наблюдается увеличения (например, значительного увеличения) их отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности относительно измерения их отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученному до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности через от около 6 недель до около 52 недель (например, через около 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается увеличения отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности (например, на более чем 40% (например, устанавливая, что у пациента не наблюдается увеличения отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности на более чем 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%,

пациента не наблюдается увеличения отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности на более чем 40% (например, устанавливая, что у пациента не наблюдается увеличения отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности на более чем 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%) относительно измерения их отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученному до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности через 48 недель лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается увеличения отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности на более чем 40% (например, устанавливая, что у пациента не наблюдается увеличения отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности на более чем 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%) относительно измерения их отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученному до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности через 52 недель лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается увеличения отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности на более чем 40% (например, устанавливая, что у пациента не наблюдается увеличения отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности на более чем 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%) относительно измерения их отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученному до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения).

В некоторых вариантах реализации любого из вышеперечисленных аспектов (A1 – A42) или вариантах реализации данного раскрытия у пациента не наблюдается увеличения (например, значительного увеличения) их отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности в конце периода лечения относительно измерения их отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученного до или во время периода лечения. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается увеличения отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности (например, на более чем 40%) через от около 6 недель до около 52 недели (например, через около 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37

34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% через 52 недели лечения антагонистом GnRH) относительно измерения их отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученному до периода лечения.

5 В некоторых вариантах реализации любого из вышеперечисленных аспектов (A1 – A42) или вариантах реализации данного раскрытия способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента в период лечения. Способ может дополнительно включать определение того, что у пациента не наблюдается повышения (например, значительного повышения) уровня триглицеридов в сыворотке относительно измерения уровня триглицеридов пациента, полученного до периода лечения, и продолжая

10 вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента через от около 6 недель до около 52 недель (например, через около 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15

15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке (например, на более чем 50% (например, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке более

20 чем на 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%)) относительно измерения уровня триглицеридов пациента, полученного до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых

25 вариантах реализации способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента через 6 недель лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50% (например, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%,

30 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%) относительно измерения уровня триглицеридов пациента, полученного до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента через 12 недель лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента нет

35 повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50% (например, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%) относительно измерения уровня триглицеридов пациента, полученного до периода лечения, и продолжая

40 вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента через 18 недель лечения антагонистом GnRH,

повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50% (например, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%) относительно измерения уровня триглицеридов пациента, полученного до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента через 48 недель лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50% (например, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%) относительно измерения уровня триглицеридов пациента, полученного до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента через 52 недели лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50% (например, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%) относительно измерения уровня триглицеридов пациента, полученного до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения).

В некоторых вариантах реализации любого из вышеперечисленных аспектов (A1 – A42) или вариантах реализации данного раскрытия у пациента не наблюдается повышения (например, значительного) уровня триглицеридов в конце периода лечения относительно измерения общего уровня триглицеридов пациента, полученного до или во время периода лечения. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке (например, более чем на 50%) через от около 6 недель до около 52 недели (например, через около 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH (например, у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% через от около 6 недель до около 52 недели лечения антагонистом GnRH) относительно измерения уровня триглицеридов пациента, полученного до периода лечения. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50% через 6 недель лечения антагонистом GnRH (например, у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50%, 49%,

наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50% через 42 недели лечения антагонистом GnRH (например, у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% через 42 недели лечения антагонистом GnRH) относительно измерения уровня триглицеридов пациента, полученного до периода лечения. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50% через 48 недель лечения антагонистом GnRH (например, у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% через 48 недель лечения антагонистом GnRH) относительно измерения уровня триглицеридов пациента, полученного до периода лечения. В некоторых вариантах реализации у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50% через 52 недели лечения антагонистом GnRH (например, у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% через 52 недели лечения антагонистом GnRH) относительно измерения уровня триглицеридов пациента, полученного до периода лечения.

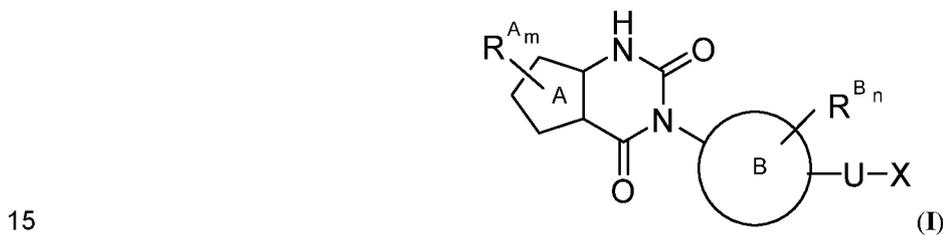
В некоторых вариантах реализации любого из вышеперечисленных аспектов (A1 – A42) или вариантах реализации данного раскрытия способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента в период лечения, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента через от около 6 недель до около 52 недель (например, через около 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента через 6 недель лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента через 12 недель лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг

полученного после периода времени во время периода лечения (например, период от около 6 недель до около 52 недель во время периода лечения) получают путем оценки уровня общего холестерина пациента, уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности, уровня холестерина-липопротеинов высокой плотности, уровня триглицеридов в сыворотке и/или отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности в образце (например, образце крови), полученном от

5 пациента после периода времени в период лечения (например, период от около 6 недель до около 52 недели во время периода лечения).

В другом аспекте («A43»), раскрытие описывает набор, содержащий антагонист GnRH, такой как антагонист GnRH по любому из вышеуказанных аспектов (A1–A42), или вариантам реализации изобретения.

10 Набор может дополнительно содержать листок-вкладыш, например листок-вкладыш, инструктирующий пользователя набора о введении пациенту агониста GnRH в соответствии со способом в соответствии с любым из предыдущих аспектов (A1-A42) или вариантами реализации изобретения. В некоторых вариантах реализации агонист GnRH, содержащийся в наборе, представляет собой соединение, представленное 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

20 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

30 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 $-SO_2-$

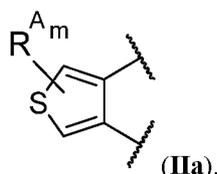
35 $L-Y$, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

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

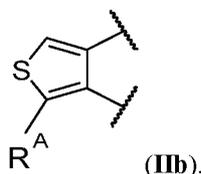
5 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу; или его фармацевтически приемлемую соль;

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



10 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)

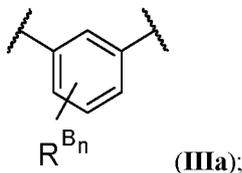


15 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb) каждый R^A независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу, $COOW^1$ или $CONW^2W^3$, где от W^1 до W^3 независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную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

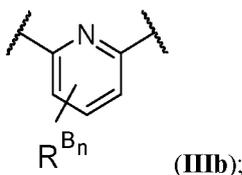
20 В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb) каждый R^A представляет собой $COOH$ или его фармацевтически приемлемая соль.

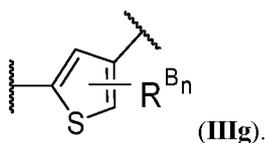
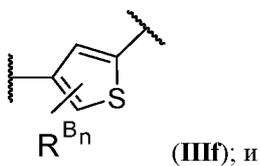
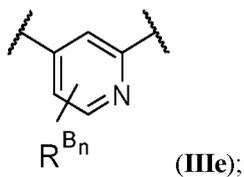
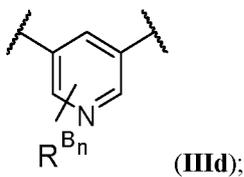
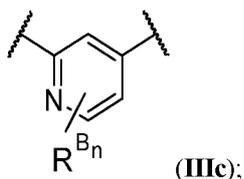
В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa) или (IIb) кольцо В представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиафеновое кольцо.

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



25

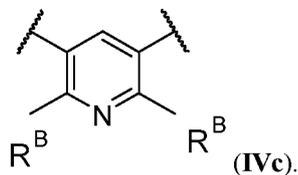
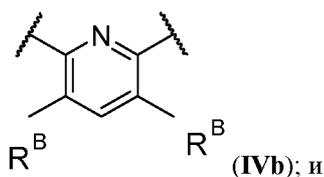
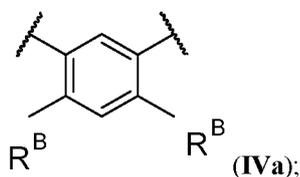




5

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^B независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW⁴, где каждый W⁴ 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.

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.

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

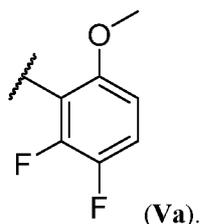
В некоторых вариантах реализации формулы (I), (IIa), (IIb), любой из (IIIa) – (IIIg), или любой из (IVa) – (IVc) Y представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (V)



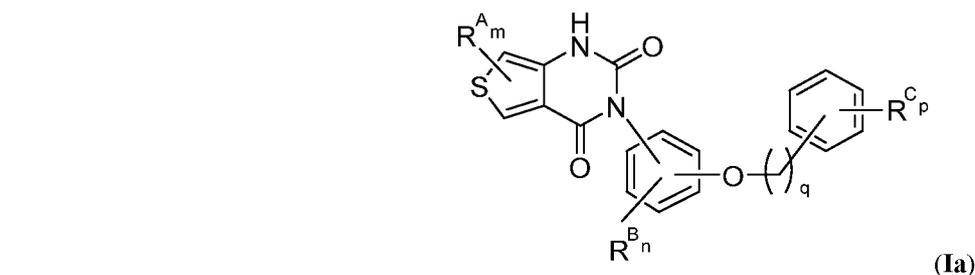
где каждый R^C независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW⁹, где каждый W⁹ независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; и

p представляет собой целое число от 0 до 3.

15 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 соединения представлено формулой (Ia)



25 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, OW¹, SW¹, COW¹, COOW¹, NHCOW¹, NHCONW²W³, NW²W³, CONW²W³ или SO₂NW²W³, где от W¹ до W³ независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W² и W³ могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

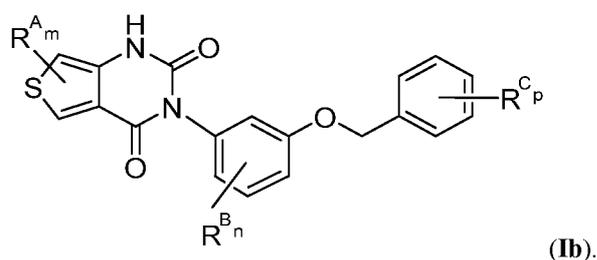
m равно целому числу от 0 до 3;

каждый R^B независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную

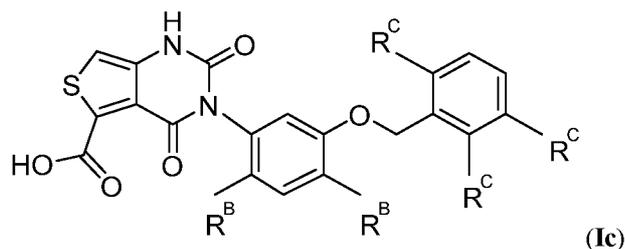
низшую алкильную группу, OW^4 , COW^4 , $COOW^4$ или $CONW^5W^6$, где от W^4 до W^6 независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W^5 и W^6 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

- 5 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
- 10 r равно целому числу от 0 до 3;
 или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах реализации соединение представлено формулой (Ib)

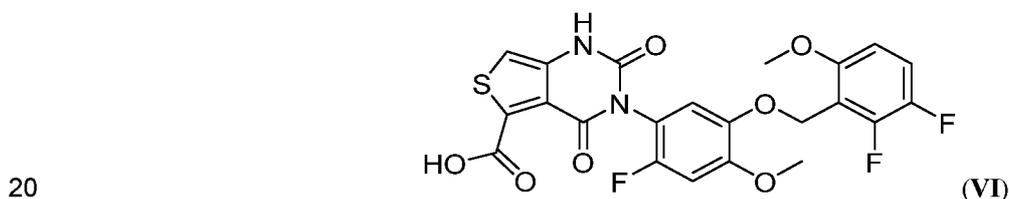


В некоторых вариантах реализации соединение представлено формулой (Ic)



- 15 или его фармацевтически приемлемой солью.

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)



или его фармацевтически приемлемую соль;

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.

- 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 находится в кристаллическом состоянии.

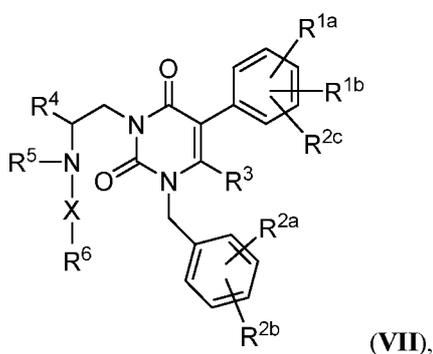
В некоторых вариантах реализации 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилата холин демонстрирует

характеристические пики порошкового рентгеноструктурного анализа (пРСА) при около $7,1^\circ 2\theta$, 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 $26,2^\circ 2\theta$.

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 ^{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.

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 ^{19}F твердотельного ЯМР сосредоточены при около -151,8 м. д., -145,2 м. д. и -131,6 м. д.

В некоторых вариантах реализации агонист 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 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$;

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;

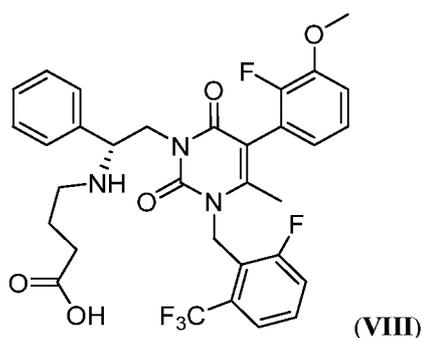
R_4 представляет собой фенил или C_{3-7} алкил;

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

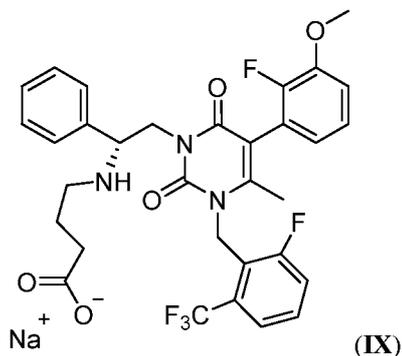
R_6 представляет собой $-\text{COOH}$ или изостер кислоты; и

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

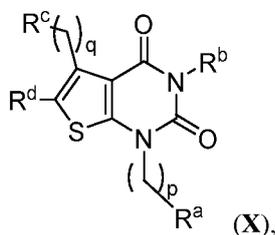
В некоторых вариантах реализации агонист GnRH представляет собой соединение, представленное формулой (VIII)



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



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



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, 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^b представляет собой необязательно замещенную азотсодержащую гетероциклическую группу;

R^c представляет собой необязательно замещенную аминогруппу;

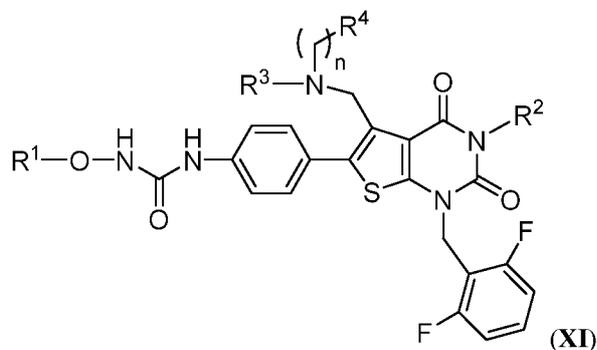
15 R^d представляет собой необязательно замещенную арильную группу;

p равно целому числу от 0 до 3; и

q равно целому числу от 0 до 3;

или его фармацевтически приемлемую соль.

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



где R¹ представляет собой C₁₋₄алкил;

R² представляет собой (1) C₁₋₆алкил, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') гидроксигруппы, (2') C₁₋₄алкокси, (3') C₁₋₄алкокси-карбонила, (4') ди-C₁₋₄алкилкарбамоила,

(5') 5–7-членной азотсодержащей гетероциклической группы, (6') C₁₋₄-алкил-карбонила и (7') галогена, (2) C₃₋₈ циклоалкил, который может иметь (1') гидроксильную группу или (2') моно-C₁₋₄-алкил-карбониламино, (3) 5–7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') галогена, (2') гидроксигруппы, (3') C₁₋₄-алкила и (4') C₁₋₄-алкокси, (4) фенил, который

5 может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') галогена, (2') C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкила, (3') моно-C₁₋₄-алкил-карбамоил-C₁₋₄-алкила, (4') C₁₋₄-алкокси и (5') моно-C₁₋₄-алкилкарбамоил-C₁₋₄-алкокси или (5) C₁₋₄-алкокси;

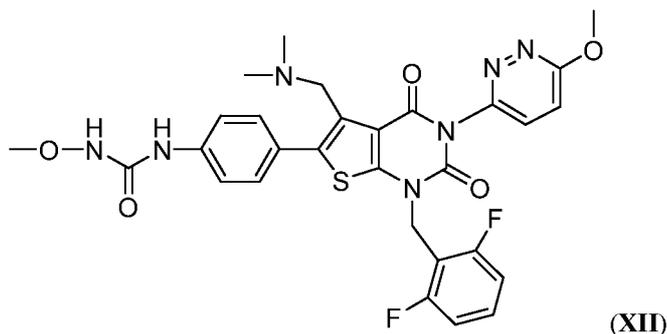
R³ представляет собой C₁₋₄-алкил;

10 R⁴ представляет собой (1) водород, (2) C₁₋₄-алкокси, (3) C₆₋₁₀-арил, (4) N—C₁₋₄-алкил-N—C₁₋₄-алкилсульфониламино, (5) гидроксил или (6) 5–7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') оксо, (2') C₁₋₄-алкила, (3') гидрокси-C₁₋₄-алкила, (4') C₁₋₄-алкокси-карбонила, (5') моно-C₁₋₄-алкил-карбамоила и (6') C₁₋₄-алкилсульфонила; и

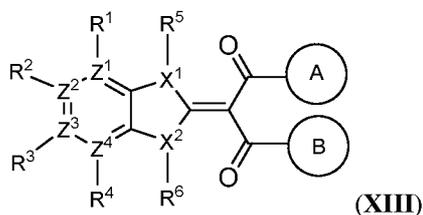
n равно целому числу от 1 до 4;

15 необязательно при условии, что, когда R² представляет собой фенил, который может иметь заместитель, R⁴ представляет собой 5-7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1) оксо, (2) гидрокси-C₁₋₄-алкила, (3) C₁₋₄-алкокси-карбонила, (4) моно-C₁₋₄-алкил-карбамоила и (5) C₁₋₄-алкилсульфонила;

или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации агонист GnRH представляет собой соединение, представленное формулой (XII), ниже.



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



25 где R¹, R², R³ и R⁴ являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из водорода, нитро, циано, галогена, необязательно замещенной углеводородной группы, необязательно замещенной гетероциклической группы, гидрокси, алкокси, карбоксо, необязательно замещенного ацил-О-, необязательно замещенного ацила, заместителя -S(O)_{n101}- (где n₁₀₁ равно целому числу от 0 до 2), H-S(O)_{n101}-, необязательно замещенного карбамоила, необязательно замещенного сульфоамила, необязательно замещенного амина, и две соседние группы, выбранные из группы R¹, R², R³ и R⁴, могут объединяться с

30 образованием арильной или карбоциклической (например, циклоалкенильной) группы;

R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из водорода,

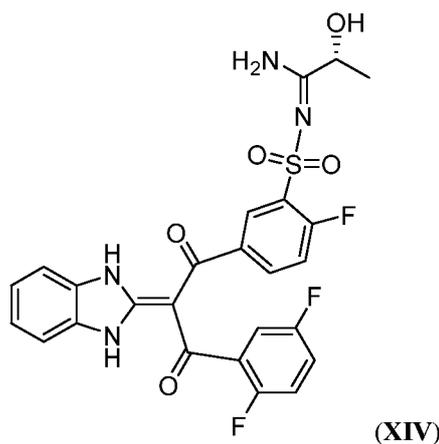
галогена, необязательно замещенного углеводорода и необязательно замещенного амина,

X¹ и X² 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

- 5 Z¹, Z², Z³ и Z⁴ каждый из которых независимо выбран из C и N; необязательно при условии, что 1) когда X¹ и X² каждый представляет собой S или O, один или оба соответствующих R⁵ и R⁶ отсутствуют; и/или 2) когда от одного до четырех из Z¹, Z², Z³ и/или Z⁴ представляют собой N, соответствующие R¹, R², R³ и/или R⁴ отсутствуют;

- 10 или его фармацевтически приемлемую соль; В некоторых вариантах реализации агонист GnRH представляет собой соединение, представленное формулой (XIV), ниже.



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

15 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.

- 20 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. 25 The Obstetrician & Gynaecologist 6:88-92 (2004)).

- 30 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- тетрагидропиридино [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 β 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 деэтерифицируется *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 β 17-эстрадиола) и дополнительный агент, такой как прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *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 β 17-эстрадиола), так и прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *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 деэтерифицируется *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-тетрагидротieno[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-тетрагидротieno [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-тетрагидротieno [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-тетрагидротieno[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 тieno[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-тетрагидротieno[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-тетрагидротieno[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

5 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) 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, как используется в данном документе, антагонист GnRH по данному изобретению, такой как необязательно замещенное соединение 3-аминоалкилпиримидин-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-аминоалкилпиримидин-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-дигидропиримидин-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-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-1-фенилэтил}амино)бутаноатный анион и фармацевтически приемлемый катион, такой как катион натрия). Соответственно, соединение необязательно замещенного 3-аминоалкилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона, содержащего карбоксильный заместитель, например 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)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,
5 159 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,
10 229 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,
15 299 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,
20 369 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,
25 439 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,
30 509 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,
35 579 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,
40 649 мг или 650 мг) 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-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[2,3d]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[2,3d]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-тетрагидротиено[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-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и фармацевтически приемлемый анион, такой как хлорид-анион). Соответственно, необязательно замещенное тиено[2,3d]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-тетрагидротиено[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-тетрагидротиено[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 применением способов, установленных в данной области. Методы, которые можно использовать для определения K_i антагониста для молекулярной мишени, включают эксперименты по конкурентному связыванию, например, как описано в US 9 040 693. Термин « K_d », используемый в данном документе, предназначен для обозначения константы диссоциации, которую можно получить, например, из отношения константы скорости диссоциации двух молекул (k_d) к константе скорости ассоциации. двух молекул (k_a) и выражается в виде молярной концентрации (M). Значения K_d 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, с помощью биосенсорной системы, такой как система BIACORE®.

Используемый в данном документе термин «амеорея» 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, амеорея 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 агониста GnRH пациенту, (ii) уменьшение маточных кровотечений после введения агониста GnRH пациенту; (iii) достижение амеореи после введения агониста GnRH пациенту; (iv) уменьшение объема одной или более миом матки после введения агониста GnRH пациенту, (v) уменьшение тазовой боли после введения агониста GnRH пациенту; (vi) уменьшение дисменореи после введения агониста GnRH пациенту; (vii) уменьшение диспареунии после введения агониста GnRH пациенту; (viii) уменьшение дисхезии после введения агониста GnRH пациенту; и (ix) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое, например, улучшением оценки опросника профиля здоровья пациента при эндометриозе (EHP-30) после введения агониста GnRH пациенту и/или посредством положительной оценки общего впечатления пациента об изменениях (PGIC) после введения агониста 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 агониста GnRH пациенту, (ii) уменьшение объема одного или более узлов эндометриоза (например, одного или более узлов ректовагинального эндометриоза) после введения агониста GnRH пациенту, (iii) уменьшение поражения кишечника одним или более узлами эндометриоза III типа после введения агониста GnRH пациенту, (iv) уменьшение тазовой боли после введения агониста GnRH пациенту; (v) уменьшение дисменореи после введения агониста GnRH пациенту; (vi) уменьшение диспареунии после введения агониста GnRH пациенту; (vii) уменьшение дисхезии после введения агониста GnRH пациенту; (viii) уменьшение маточных кровотечений после введения агониста GnRH пациенту; (ix) достижение амеореи после введения агониста GnRH пациенту; и (x) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое улучшением балла EHP-30 пациента после введения агониста GnRH пациенту и/или с помощью положительного балла PGIC после введения агониста 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 агониста GnRH пациенту, (ii) уменьшение объема матки после введения агониста GnRH пациенту, (iii) уменьшение толщины переднего и/или заднего отдела миометрия матки после введения агониста GnRH пациенту, (iv) уменьшение

тазовой боли после введения агониста GnRH пациенту; (v) уменьшение дисменореи после введения агониста GnRH пациенту; (vi) уменьшение диспареунии после введения агониста GnRH пациенту; (vii) уменьшение дисхезии после введения агониста GnRH пациенту; (viii) уменьшение болезненности матки после введения агониста GnRH пациенту; (ix) уменьшение маточных кровотечений после введения агониста GnRH пациенту; (x) достижение аменореи после введения агониста GnRH пациенту; (xi) уменьшение диаметра переходной зоны аденомиоза после введения агониста GnRH пациенту; и (xii) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое улучшением балла EHP-30 пациента после введения агониста GnRH пациенту и/или с помощью положительного балла PGIC после введения агониста 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 Viberoglu 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 «аморфный» или «аморфная форма» относится к неорганизованной (неупорядоченной) структуре. Физическое состояние терапевтического соединения может быть определено иллюстративными примерами методов, 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).

5 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).

10 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
15 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.

20 Используемый в данном документе термин «эстрогензависимое заболевание» относится к заболеванию или состоянию, которое усугубляется или вызывается избыточной, неадекватной или нерегулируемой выработкой эстрогена (например, β 17-эстрадиола) и/или аномальной физиологической реакцией на эстроген. К эстрогензависимым заболеваниям относятся заболевания, которые усугубляются или вызываются циркулирующими уровнями β 17-эстрадиола, превышающими, например, около 60 пг/мл. Примеры таких заболеваний включают миомы матки, эндометриоз (например, ректовагинальный
25 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.

30 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.

35 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
40 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- тетрагидротисено[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-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 тиено[2,3d]пиримидина, такие как 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'-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 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.

Используемый в данном документе термин «IC₅₀» 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 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 агониста 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 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, например, в контексте обнаружения и количественного определения одного или более липидов в сыворотке пациента, термин «уровень» относится к концентрации интересующего аналита, такой как концентрация общего холестерина, холестерина-липопротеинов низкой плотности, холестерина-липопротеинов высокой плотности или триглицеридов *in vivo* у пациента или в образце *ex vivo*, полученном от пациента. Уровень интересующего аналита у пациента, такой как уровень одного или более из вышеуказанных липидов у пациента, может быть оценен, например, в образце, полученном от пациента, таком как образец сыворотки крови, полученный от пациента. Аналогичным образом, как используется в данном документе, «отношение» первого аналита ко второму аналиту, такое как отношение липопротеина низкой плотности пациента к липопротеину высокой плотности, относится к

численному отношению уровня первого анализата (например, как определено в образце, полученном от пациента, таком как образец сыворотки крови) к уровню второго анализата (например, как определено в образце, полученном от пациента, таком как образец сыворотки крови). Как используется в данном документе, говорят, что уровень интересующего анализата или отношение одного интересующего анализата к другому интересующему анализату увеличиваются «значительно», если, например, уровень или отношение увеличивается на 50% или более. (например, на 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 200% или более) относительно, например, предыдущего измерения уровня отношения. Например, уровень общего холестерина, холестерина-липопротеинов низкой плотности, холестерина-липопротеинов высокой плотности или триглицеридов считается значительно повышенным, если уровень общего холестерина, холестерина-липопротеинов низкой плотности, холестерина-липопротеинов высокой плотности или триглицеридов, в зависимости от обстоятельств, увеличивается на 50% (например, на 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 200% или более) относительно предыдущего измерения общего холестерина пациента, холестерина-липопротеинов низкой плотности, холестерина-липопротеинов высокой плотности или триглицеридов, например, измерения общего холестерина пациента, холестерина-липопротеинов низкой плотности, холестерина-липопротеино высокой плотности или триглицеридов, полученные до начала лечения терапевтическим средством (например, антагонистом GnRH, таким как антагонист GnRH, описанный в данном документе).

Используемый в данном документе в контексте одного или более липидов, содержащихся в сыворотке, таких как общий холестерин, холестерин -липопротеины низкой плотности, холестерин-липопротеины высокой плотности или триглицериды, термин «мониторинг» означает проведение теста у пациента (например, пациент, проходящий лечение от эстрогензависимого заболевания, описанного в данном документе, путем введения антагониста GnRH), чтобы определить уровень указанного(ых) сывороточного(ых) липида(ов) пациента и/или отношение одного сывороточного липида у пациента к другому, в зависимости от того, что продиктовано контекстом. Тест может включать, например, получение образца от пациента, такого как образец сыворотки крови, и обнаружение указанных липидов сыворотки в образце *ex vivo*. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациент, проходящий лечение эстрогензависимого заболевания, описанного в данном документе, путем периодического введения антагониста GnRH в течение периода лечения, имеет уровень одного или более липидов в сыворотке и/или их отношение одного липида в сыворотке к другому «который мониторят» во время периода лечения. Под этой формулировкой следует понимать, что пациенту (i) периодически вводят агонист GnRH, а затем, после определенной продолжительности лечения, пациента (ii) подвергают тесту во время периода лечения, чтобы определить уровень указанный сывороточный липид (ы) и / или соотношение одного сывороточного липида к другому у пациента, в зависимости от контекста. Тест может включать, например, получение образца от пациента, такого как образец сыворотки крови, и количественное обнаружение указанных липидов сыворотки в образце *ex vivo*. В некоторых вариантах реализации затем пациент может возобновить лечение агонистом GnRH на оставшуюся часть периода лечения, например, если установлено, что у пациента не наблюдается значительного повышения уровня указанных липидов в сыворотке и/или отношения одного сывороточного липида к другому, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения один или более уровней липидов в сыворотке пациента (таких как общий холестерин, холестерин-липопротеины низкой плотности, холестерин-липопротеины высокой плотности или триглицериды) и/или отношение одного сывороточного липида у пациента другому (например, отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности у пациента), мониторят в течение периода лечения, в течение которого пациенту вводят (например, периодически вводят) антагонист GnRH, такой как антагонист GnRH, описанный в данном документе. В некоторых вариантах реализации один или более уровней липидов в сыворотке и/или отношение одного липида в сыворотке к другому мониторят от около 1 дня до около 1 года после начала лечения антагонистом GnRH (например, от около 1 недели до около 52 недель после начала периода лечения, от около 2 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 3 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 4 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 5 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 6 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 7 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 8 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 9 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 10 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 11 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 12 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 13 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 14 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 15 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 16 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 17 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 18 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 19 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 20 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 21 недели до около 52 недель после начала периода лечения, от около 22 недель до около 52 недель после начала периода лечения, от около 23 недель до около 52 недель после начала периода лечения, или от около 24 недель до около 52 недель после начала периода лечения, или более (например, около 1 недели, 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, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недели или 52 недель или более после начала периода лечения).

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 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 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.

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).

15 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.

20 Как используется в данном документе в контексте снижения потери минеральной плотности кости термин «значительный» относится к проценту потери минеральной плотности кости, который превышает безопасный предел, по оценке, например, квалифицированного врача в данной области. Примерами «значительного» снижения минеральной плотности костной ткани являются 5%. Например, как используется в данном документе, считается, что пациент (например, пациент, страдающий эстроген-зависимым заболеванием, таким как миома матки, эндометриоз, аденомиоз или ректовагинальный эндометриоз) 25 демонстрирует «значительное» снижение минеральной плотности костей после период лечения, в течение которого пациенту периодически вводят антагонист GnRH, если у пациента наблюдается потеря минеральной плотности костной ткани более чем на 5% в конце периода лечения относительно измерения минеральной плотности костной ткани пациента, полученного до или во время периода лечения. Считается, что у пациента не наблюдается «значительного» снижения минеральной плотности костной ткани после такого периода 30 лечения, если у пациента наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани менее чем на 5% в период лечения или во время периода лечения, например снижение минеральной плотности костной ткани 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 в конце периода лечения относительно измерения минеральной плотности костной ткани пациента, полученного до или во время периода лечения.

35 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 40 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 продемонстрировать 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 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.

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 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 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 β 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 агониста GnRH; и/или (ii) индукция аменореи после введения пациенту агониста 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 агониста GnRH пациенту; (ii) уменьшение поражения кишечника одним или более эндометриозными узлами III типа после введения пациенту агониста GnRH; (iii) уменьшение тазовой боли после введения пациенту агониста GnRH; (iv) уменьшение дисменореи после введения пациенту агониста GnRH; (v) уменьшение диспареунии после введения пациенту агониста GnRH; (vi) уменьшение дисхезии после введения пациенту агониста GnRH; (vii) уменьшение болезненности матки после введения пациенту агониста GnRH; (viii) уменьшение маточных кровотечений после введения пациенту агониста GnRH; (ix) достижение аменореи после введения пациенту агониста GnRH; и/или (x) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое улучшением балла EHP-30 пациента после введения пациенту агониста GnRH и/или наблюдением положительного балла PGIC после введения агониста 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 агониста GnRH пациенту; (ii) уменьшение толщины переднего и/или заднего отдела миометрия матки после введения агониста GnRH пациенту; (iii) уменьшение тазовой боли после введения агониста GnRH пациенту; (iv) уменьшение дисменореи после введения агониста GnRH пациенту; (v) уменьшение диспареунии после введения агониста GnRH пациенту; (vi) уменьшение дисхезии после введения агониста GnRH пациенту; (vii) уменьшение болезненности матки после введения агониста GnRH пациенту; (viii) уменьшение маточных кровотечений после введения агониста GnRH пациенту; (ix) достижение аменореи после введения агониста GnRH пациенту; (x) уменьшение диаметра переходной зоны аденомиоза после введения агониста GnRH пациенту; и/или (xi) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое улучшением балла EHP-30 пациента после введения агониста GnRH пациенту и/или наблюдением положительной оценки PGIC после введения агониста 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-тетрагидро тиено [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 агонист 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 агонист GnRH периодически вводят пациенту в течение периода лечения около двенадцати недель. В некоторых вариантах реализации агонист 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 агонист GnRH периодически вводят пациенту в течение периода лечения около 24 недель. Во избежание сомнений фразы «в течение хода лечения» и «в течение периода лечения» при использовании в контексте терапевтического средства, которое периодически вводят пациенту, означают, что указанное терапевтическое средство (например, антагонист GnRH, описанный в данном документе), вводят пациенту в течение всего периода лечения с указанной частотой.

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-оксадиазазол, 1,2,4-оксадиазазол, 1,2,5-оксадиазазол, 1,3,4-оксадиазазол, 1,3,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, бензофурил, [2,3-дигидро]бензофурил, изобензофурил,

бензотиенил, бензотриазолил, изобензотиенил, индолил, изоиндолил, 3H-индолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-a]пиридил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолизинил, хиназолинил, фталазинил, хиноксалинил, циннолинил, натиридирил, пиридо[3,4-b]пиридил, пиридо[3,2-b]пиридил, пиридо[4,3-b]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 «C₁₋₆ 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, изопропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 2-метилаллил и т. п.

Используемый в данном документе термин «низший алкинил» относится к необязательно разветвленной алкинильной группе, имеющей от 2 до 6 атомов углерода, такой как этинил, 2-пропилил 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, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, индазолил, бензимидазолил, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиноксазинил, хинолинил, индолизинил, нафтиридирил, птеридинил, инданил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, индолинил, изоиндолинил, 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензоциклогептенил, хроманил и т. п.

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, амино, аммоний, ацил, ацилокси, ациламино, аминокарбонил, алкоксикарбонил, уреидо, карбамат, сульфенил, сульфони, алкокси, сульфанил, галоген, карбокси, 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, тиацетали или аминали, образованные замыканием кольца, например, для создания защитной группы.

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 «сульфони́л» относится к химическому фрагменту «—SO₂—R», в котором R представляет собой, например, водород, арил, гетероарил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил или необязательно замещенный алкинил.

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.

15

Краткое описание графических материалов

ФИГ. 1 представляет собой график, иллюстрирующий эффекты длительного введения 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, на боль, связанную с эндометриозом, у пациентов женского пола, как описано в примере 1 ниже. Проиллюстрированные значения представляют собой средний доверительный интервал $\pm 95\%$ для оценки боли от исходного уровня до 52 недель непрерывного лечения один раз в день.

ФИГ. 2 представляет собой график, иллюстрирующий эффекты длительного введения 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, на минеральную плотность костной ткани (BMD) у пациентов женского пола, как описано в Примере 1 ниже. Значения представляют собой процентное изменение BMD, оцененное в поясничном отделе позвоночника.

ФИГ. 3А и 3В представляют собой графики, иллюстрирующие эффекты длительного введения 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, на качество жизни пациентов женского пола, как описано в Примере 1 ниже. ФИГ. 3А иллюстрирует влияние лечения антагонистом GnRH на качество жизни после 12 недель непрерывного лечения, а ФИГ. 3В иллюстрирует влияние лечения антагонистом GnRH на качество жизни после 52 недель непрерывного лечения. Качество жизни оценивали в обе временные точки с помощью опросника профиля здоровья эндометриоза-30.

ФИГ. 4 представляет собой график, иллюстрирующий частоту ответа у пациентов с эндометриозом, получавших 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 в соответствии с протоколом, описанным в примере 1 ниже. «Отвечающими» считались те пациенты, у которых отмечалось снижение общей тазовой боли не менее чем на 30% по сравнению с исходным уровнем.

ФИГ. 5 представляет собой график, иллюстрирующий улучшение качества жизни, достигнутое у пациентов с эндометриозом, получавших 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 в соответствии с протоколом, описанным в примере 1 ниже. Качество жизни измеряется на ФИГ. 5 с использованием опроса Общее

впечатление пациента об изменении (PGIC). Доля пациентов, сообщивших о «значительном» или «очень значительном» улучшении, проиллюстрирована по оси ординат.

5 **ФИГ. 6** представляет собой график, иллюстрирующий эффекты непрерывного введения 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-мебентоксизилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты на общую тазовую боль среди пациенток с эндометриозом, получавших лечение в соответствии с протоколом, описанным в примере 1 ниже.

10 **ФИГ. 7** представляет собой график, иллюстрирующий эффекты непрерывного введения 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-мебентоксизилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты на дисменорею среди пациенток с эндометриозом, получавших лечение в соответствии с протоколом, описанным в примере 1 ниже.

15 **ФИГ. 8** представляет собой график, иллюстрирующий эффекты непрерывного введения 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-мебентоксизилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты на менструальные тазовые боли среди пациенток с эндометриозом, получавших лечение в соответствии с протоколом, описанным в примере 1 ниже.

20 **ФИГ. 9** представляет собой график, иллюстрирующий эффекты непрерывного введения 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-мебентоксизилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты на диспареюнию среди пациенток с эндометриозом, получавших лечение в соответствии с протоколом, описанным в примере 1 ниже.

25 **ФИГ. 10** представляет собой график, иллюстрирующий эффекты непрерывного введения 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-мебентоксизилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты на дисхезию среди пациенток с эндометриозом, получавших лечение в соответствии с протоколом, описанным в примере 1 ниже.

30 **ФИГ. 11** представляет собой график, иллюстрирующий эффекты непрерывного введения 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-мебентоксизилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты на трудности в выполнении повседневных дел среди пациенток с эндометриозом, получавших лечение в соответствии с протоколом, описанным в примере 1 ниже.

35 **ФИГ. 12** представляет собой график, иллюстрирующий эффекты непрерывного введения 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-мебентоксизилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты на уровни общего холестерина среди пациенток с эндометриозом, получавших лечение в соответствии с протоколом, описанным в примере 1 ниже. Значения по оси Y представляют собой средний (доверительный интервал \pm 95%) уровень липидов в сыворотке в каждый указанный момент времени.

40 **ФИГ. 13** представляет собой график, иллюстрирующий эффекты непрерывного введения 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-мебентоксизилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты на уровни триглицеридов в сыворотке среди пациенток с эндометриозом, получавших лечение в соответствии с протоколом, описанным в примере 1 ниже. Значения по оси Y представляют собой средний (доверительный интервал \pm 95%) уровень липидов в сыворотке в каждый указанный момент времени.

45 **ФИГ. 14** представляет собой график, иллюстрирующий эффекты непрерывного введения 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-мебентоксизилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты на уровни липопротеинов высокой плотности-холестерина среди пациенток с эндометриозом, получавших лечение в соответствии с протоколом, описанным в примере 1 ниже. Значения по оси Y представляют собой средний (доверительный интервал \pm 95%) уровень липидов в сыворотке в каждый указанный момент времени.

ФИГ. 15 представляет собой график, иллюстрирующий эффекты непрерывного введения 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-мебентоксизилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты на уровне липопротеинов низкой плотности-холестерина среди пациенток с эндометриозом, получавших лечение в соответствии с протоколом, описанным в примере 1 ниже. Значения по оси Y представляют собой средний (доверительный интервал \pm 95%) уровень липидов в сыворотке в каждый указанный момент времени.

ФИГ. 16 представляет собой график, иллюстрирующий эффекты непрерывного введения 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-мебентоксизилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты на отношение уровня липопротеинов низкой плотности-холестерина к уровню липопротеинов высокой плотности-холестерина среди пациенток с эндометриозом, получавших лечение в соответствии с протоколом, описанным в примере 1 ниже. Значения по оси Y представляют собой средний (доверительный интервал \pm 95%) отношение липидов в каждый указанный момент времени.

ФИГ. 17 представляет собой график, иллюстрирующий эффекты непрерывного введения 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-мебентоксизилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты на уровень эстрадиола в сыворотке среди пациенток с эндометриозом, получавших лечение в соответствии с протоколом, описанным в примере 1 ниже. Значения по оси Y представляют собой средний (доверительный интервал \pm 95%) отношение липидов в каждый указанный момент времени. FAS обозначает «популяцию полного анализа» пациентов, которые были рандомизированы и получали лечение агонистом GnRH в течение первых 24 недель исследования, описанного в примере 1. TEAS обозначает «анализируемую популяцию для продолжения лечения» пациентов, которые завершили 52 недели непрерывного лечения агонистом GnRH.

ФИГ. 18 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 3 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. 19 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 3 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. 20A и 20B 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 3 ниже. В частности, на фигурах 20A и 20B проиллюстрировано влияние соединения (VI) на менструальную кровопотерю, оцененное в различные моменты времени во время испытаний PRIMROSE 1 и PRIMROSE 2, описанных в примере 3 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. 21A и 21B 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 3 ниже. В частности, на фигурах 21A и 21B 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. 21A) и долю пациентов с оценкой 1 или менее после 24 недель лечения (ФИГ. 21B).

ФИГ. 22 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 3 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 3.

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-тетрагидротieno [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 агонист 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-тетрагидротieno[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевина, также называемая релуголиксом, или ее фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах реализации агонист 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 β 17-эстрадиола (E2), превышающими около 60 пг/мл. С

использованием композиций и способов, описанных в данном документе, пациенту можно вводить антагонист GnRH, чтобы подавить выработку E2, чтобы исправить 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 или повышение концентрации холестерина в сыворотке крови.

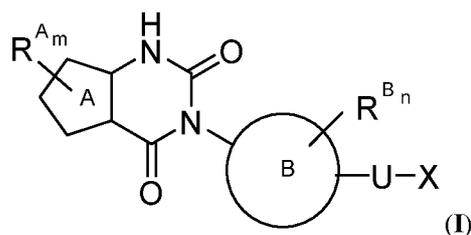
Настоящее изобретение частично основано на неожиданном наблюдении, что введение антагониста GnRH, такого как необязательно замещенное производное тиено[3,4d]пиримидина (например, 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксibenзилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или его холиновая соль) можно периодически вводить пациенту (например, пациенту-человеку, страдающему эстрогензависимым заболеванием) в течение длительного периода времени, например, в течение периода лечения, длящегося несколько лет. Неожиданно введение агониста GnRH в течение таких длительных периодов лечения приводит к устойчивому уменьшению симптоматики эстрогензависимых заболеваний, не вызывая побочных эффектов, связанных с истощением эстрогенов, таких как потеря минеральной плотности костей или повышение уровня холестерина в сыворотке.

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

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 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 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;

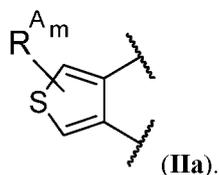
X представляет собой группу, представленную $-S-L-Y$, $-O-L-Y$, $-CO-L-Y$ или $-SO_2-L-Y$, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

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;

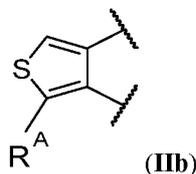
Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно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

или их фармацевтически приемлемую соль;

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

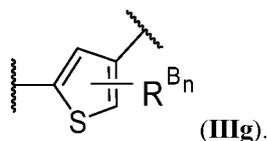
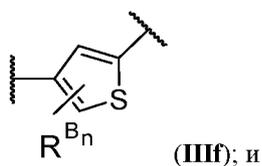
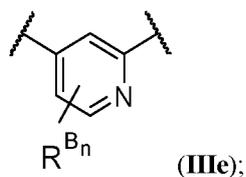
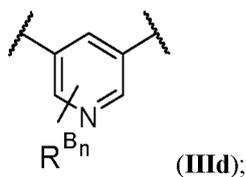
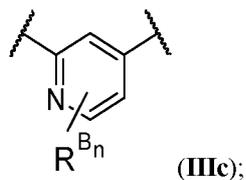
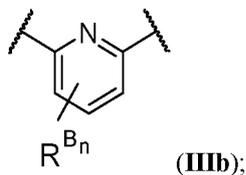
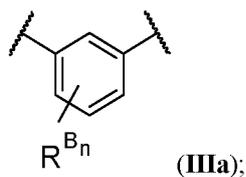


В некоторых вариантах реализации m равно 1 или 2. В некоторых вариантах реализации m равно 1. Например, кольцо А может являться необязательно замещенным тиафеновым кольцом, представленным формулой (IIb)

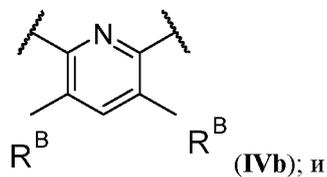
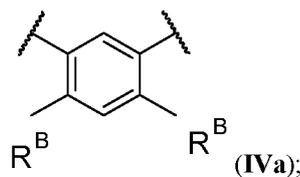


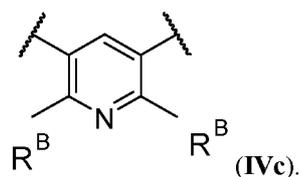
Каждый R^A может независимо представлять собой, например, атом галогена (например, фтора, хлора, брома или иода), необязательно замещенную низшую алкильную группу, $COOW^1$ или $CONW^2W^3$, где от W^1 до W^3 независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, 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:



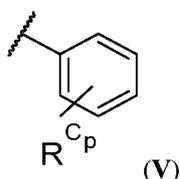
В некоторых вариантах реализации n равно 1 или 2. Например, в некоторых вариантах реализации, n равно 1. Кольцо В может быть, например, представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:





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

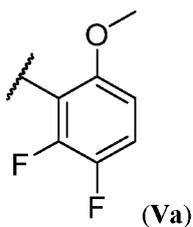
В некоторых вариантах реализации U представляет собой простую связь. X может представлять собой, например, группу, представленную $-O-L-Y$. L может представлять собой, например, метиленовую группу. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, представленное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

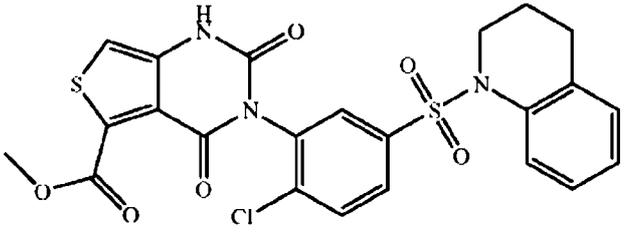
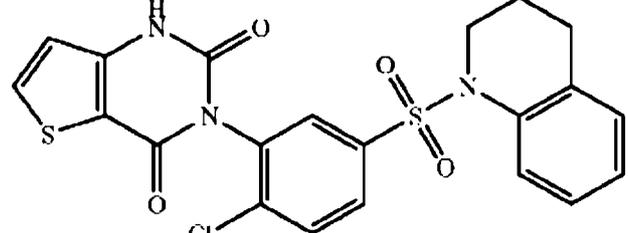
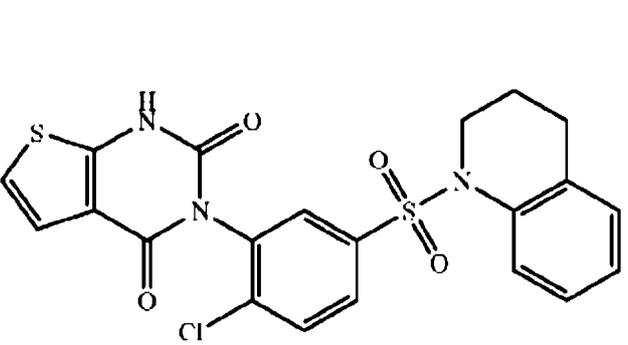
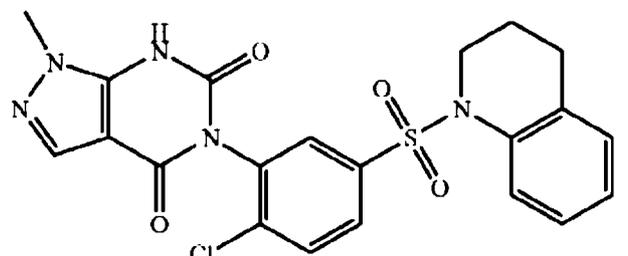
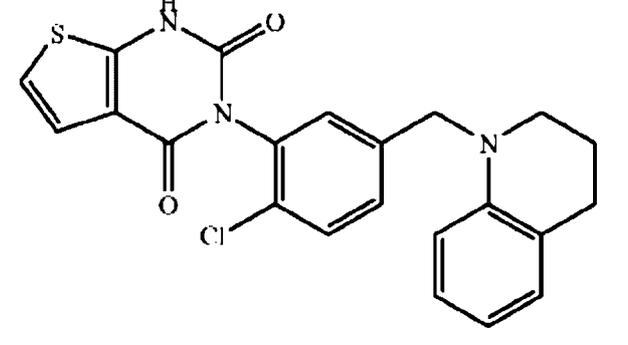
В некоторых вариантах реализации Y представляет собой замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (Va)

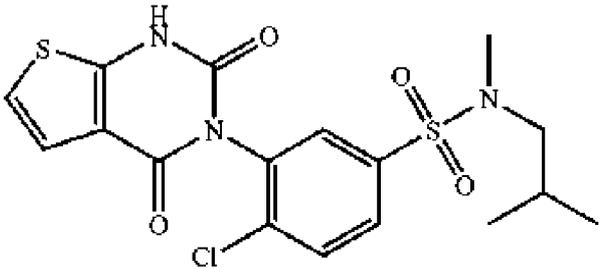
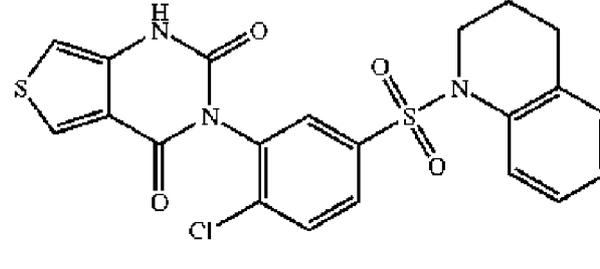
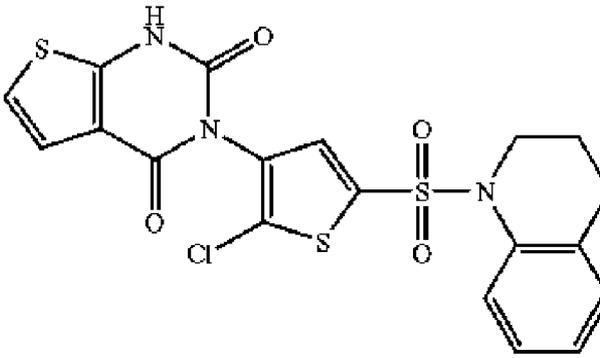
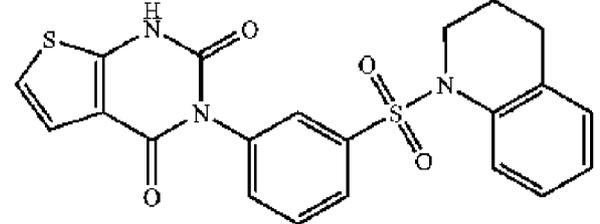
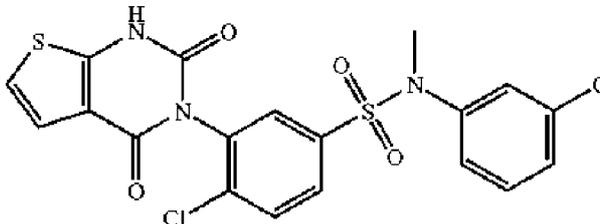
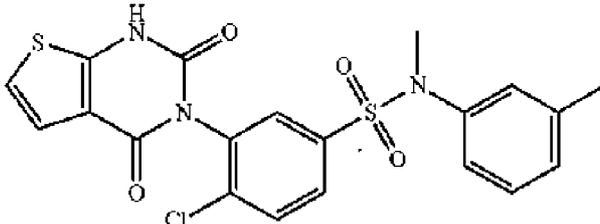


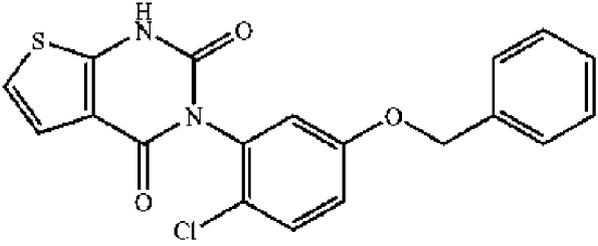
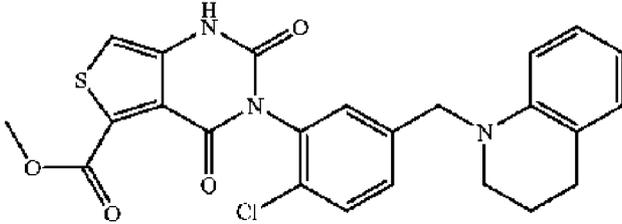
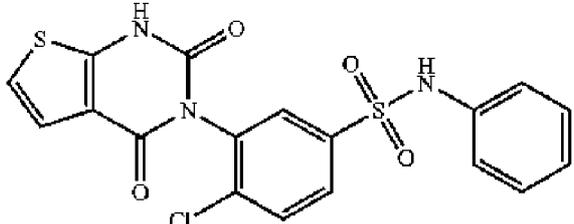
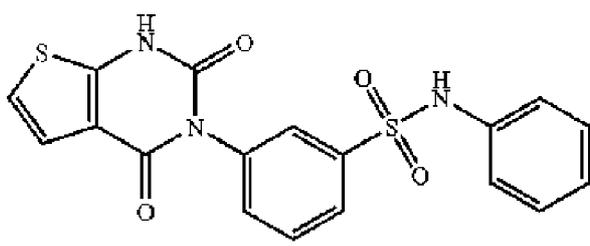
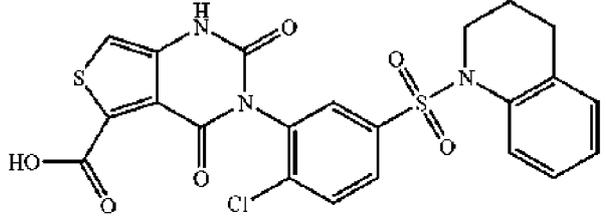
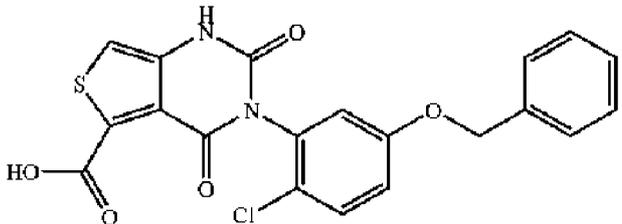
Например, антагонисты GnRH, которые можно применять для лечения нарушений роста эндометрия, описанных в данном документе, включают соединения тиено[3,4d]пиримидина, описанные в Таблице 1 ниже. О синтезе и характеристике данных соединений сообщается, например, в патенте США № 9 040 693, включенном в данный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

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

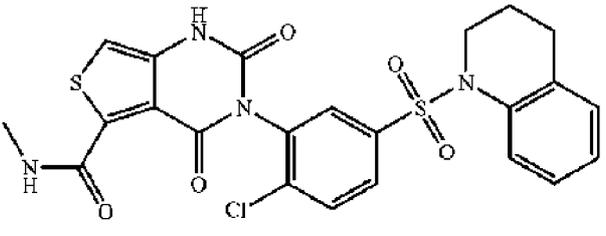
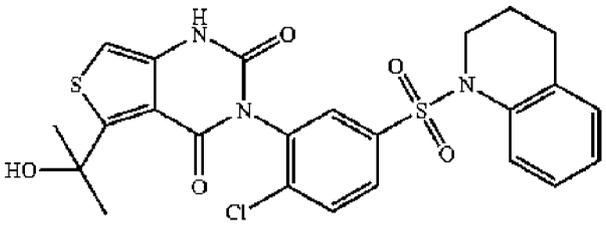
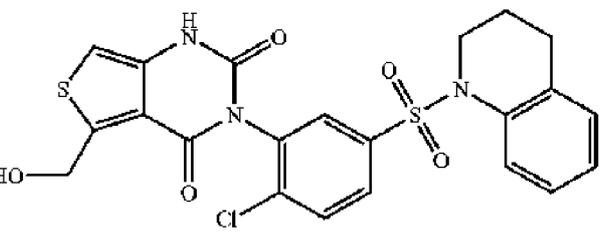
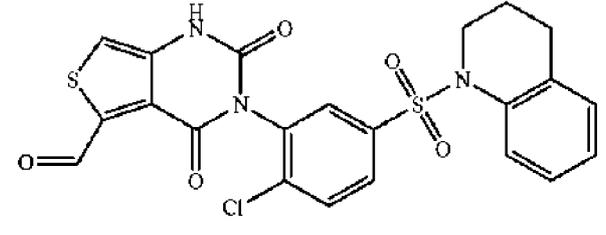
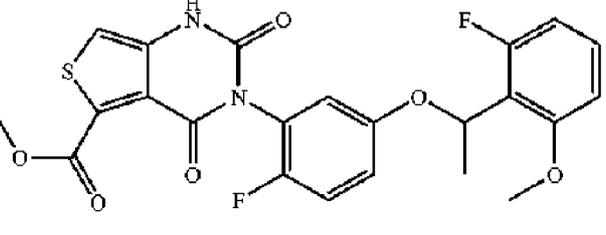
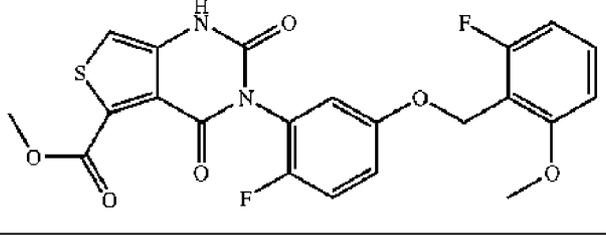
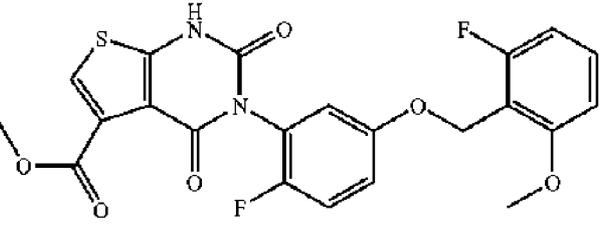
№	Соединение	Приведенные 1H ЯМР спектральные свойства
---	------------	---

1		<p>(CDCl₃) 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)</p>
2		<p>(CDCl₃) 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)</p>
3		<p>(CDCl₃) 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)</p>
4		<p>(CDCl₃) 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>(CDCl₃) 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>

12		(DMCO-d ₆) 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, с)
13		(DMCO-d ₆) 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, с)
14		(CDCl ₃) 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, с)
15		(DMCO-d ₆) 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 ₆) 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 ₆) 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		(ДМСО-d ₆) 5,1 (2H, c), 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, c)
19		(ДМСО-d ₆) 1,85-2,0 (2H, м), 2,7-2,8 (2H, м), 3,3-3,4 (2H, м), 3,81 (3H, c), 4,5 (2H, c), 6,4-6,5 (2H, м), 6,85-6,95 (2H, м), 7,2 (1H, c), 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, c)
20		(ДМСО-d ₆) 7,05-7,3 (7H, м), 7,75-7,9 (2H, м), 7,95-8,05 (1H, м), 10,48 (1H, c), 12,56 (1H, c)
21		(ДМСО-d ₆) 7,0-7,3 (7H, м), 7,55-7,7 (2H, м), 7,75-7,85 (2H, м), 10,4 (1H, c), 12,4 (1H, c)
22		(ДМСО-d ₆) 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, c), 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, c), 14,23 (1H, c)
23		(ДМСО-d ₆) 5,11 (2H, c), 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, c), 14,45 (1H, шир. c)

24		(ДМСО-d ₆) 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 ₆) 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 ₆) 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 ₆) 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		(ДМСО-d ₆) 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		(ДМСО-d ₆) 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		(ДМСО-d ₆) 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 ₃) 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 ₃) 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 ₆) 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, τ, 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 ₆) 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-d ₆) 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-d ₆) 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-d ₆) 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-d ₆) 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-d ₆) 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-d ₆) 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-d ₆) 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 ₆) 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 ₆) 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 ₆) 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 ₆) 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 ₆) 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 (м), 7,45-7,5 (1H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 11,61 (1H,с)
47		(DMCO-d ₆) 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 ₆) 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-d ₆) 3,85 (3H, с), 5,0 (2H, с), 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, с), 14,43 (1H, с)
50		(DMCO-d ₆) 3,85 (3H, с), 5,0 (2H, с), 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, с), 13,04 (1H, с), 13,93 (1H, с)
51		(DMCO-d ₆) 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, с)

52		(ДМСО-d ₆) 1,7 (3H, д, J = 6,6 Гц), 5,76 (1H, κ, 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, с)
53		(ДМСО-d ₆) 1,65-1,75 (3H, м), 6,03 (1H, κ, 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, с)
54		(ДМСО-d ₆) 1,55-1,65 (3H, м), 5,65 (1H, κ, 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, с)
55		(ДМСО-d ₆) 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, с), 13,85-14,0 (1H, м)
56		(ДМСО-d ₆) 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-d ₆) 1,65 (3H, д, J = 6,6 Гц), 3,8-3,9 (3H, м), 5,79 (1H, κ, 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-d ₆) 1,52 (3H, д, J = 6,3 Гц), 3,8-3,9 (3H, м), 5,64 (1H, κ, 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		(DMCO-d ₆) 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		(DMCO-d ₆) 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		(DMCO-d ₆) 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		(DMCO-d ₆) 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-d ₆) 1,59 (3H, с), 1,6 (3H, с), 3,82 (3H, с), 7,05-7,15 (1H, м), 7,19 (1H, с), 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, с)
64		(DMCO-d ₆) 1,57 (3H, с), 1,58 (3H, с), 3,82 (3H, с), 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, с)
65		(DMCO-d ₆) 1,54 (6H, с), 3,31 (3H, с), 3,82 (3H, с), 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, с)

66		(DMCO-d ₆) 1,55-1,6 (6H, м), 7,25-7,45 (8H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 12,0 (1H, с), 14,29 (1H, с)
67		(DMCO-d ₆) 1,55 (3H, с), 1,56 (3H, с), 3,33 (3H, с), 6,84 (1H, д, J = 8,2 Гц), 7,0-7,1 (1H, м), 7,15-7,3 (2H, м), 7,37 (1H, с), 7,4-7,5 (1H, м), 7,5-7,55 (1H, м), 7,9-7,95 (1H, м), 11,99 (1H, с), 14,35 (1H, с)
68		(DMCO-d ₆) 1,59 (3H, с), 1,62 (3H, с), 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, с), 14,29 (1H, с)
69		(DMCO-d ₆) 1,58 (3H, с), 1,59 (3H, с), 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, с), 14,29 (1H, с)
70		(DMCO-d ₆) 1,54 (3H, с), 1,56 (3H, с), 3,31 (3H, с), 6,8-6,9 (1H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,26 (1H, т, J = 9,2 Мz), 7,3-7,4 (2H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 7,85-7,95 (1H, м), 11,99 (1H, с), 14,36 (1H, с)
71		(DMCO-d ₆) 1,55-1,6 (3H, м), 3,82 (3H, с), 4,6-4,7 (1H, м), 7,1-7,2 (2H, м), 7,2-7,45 (8H, м), 11,49 (1H, с)
72		(DMCO-d ₆) 1,36 (3H, д, J = 7,2 Гц), 3,82 (3H, с), 4,05-4,15 (1H, м), 7,15-7,65 (10H, м), 11,54 (1H, с)

73		(ДМСО-d ₆) 1,56 (3H, д, J = 7,1 Гц), 3,83 (3H, с), 4,71 (1H, κ, J = 7,1 Гц), 7,18 (1H, с), 7,2-7,35 (5H, м), 7,6-7,7 (3H, м), 7,75-7,8 (1H, м), 11,56 (1H, с)
74		(ДМСО-d ₆) 3,82 (3H, с), 4,44 (2H, с), 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, с)
75		(ДМСО-d ₆) 1,64 (6H, с), 3,82 (3H, с), 7,05-7,25 (4H, м), 7,25-7,4 (4H, м), 7,4-7,5 (2H, м), 11,45 (1H, с)
76		(ДМСО-d ₆) 1,57 (3H, д, J = 6,9 Гц), 3,74 (3H, с), 4,66 (1H, κ, J = 6,9 Гц), 7,1-7,15 (1H, м), 7,2-7,45 (8H, м), 7,59 (1H, с), 12,44 (1H, с)
77		(ДМСО-d ₆) 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		(ДМСО-d ₆) 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		(ДМСО-d ₆) 1,58 (3H, д, J = 6,9 Гц), 4,65 (1H, κ, J = 6,9 Гц), 7,2-7,5 (10H, м), 11,93 (1H, с), 14,87 (1H, с)

80		(ДМСО-d ₆) 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		(ДМСО-d ₆) 1,59 (3H, д, J = 7,7 Гц), 4,72 (1H, κ, 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		(ДМСО-d ₆) 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		(ДМСО-d ₆) 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		(ДМСО-d ₆) 1,65 (6H, с), 7,1-7,5 (10H, м), 11,88 (1H, с), 14,84 (1H, с)
85		(ДМСО-d ₆) 1,58 (3H, д, J = 7,0 Гц), 4,66 (1H, κ, J = 7,0 Гц), 7,15-7,45 (9H, м), 8,0 (1H, с), 12,94 (1H, с), 14,43 (1H, с)
86		(ДМСО-d ₆) 1,58 (3H, д, J = 7,0 Гц), 4,72 (1H, κ, J = 7,0 Гц), 7,2-7,35 (5H, м), 7,65-7,8 (3H, м), 7,84 (1H, с), 7,98 (1H, с), 12,96 (1H, с), 14,26 (1H, с)

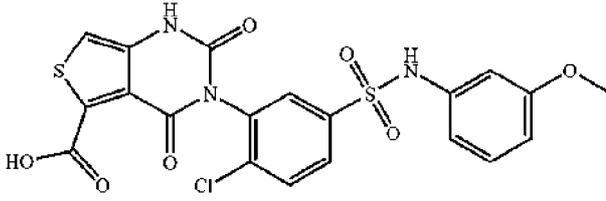
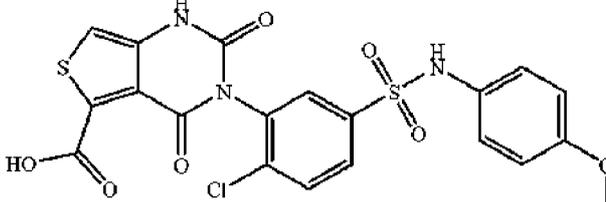
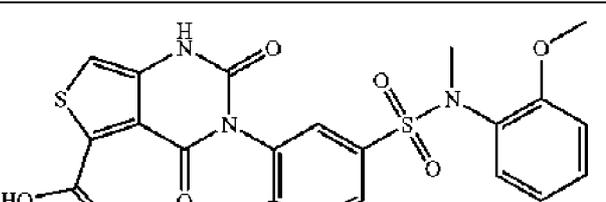
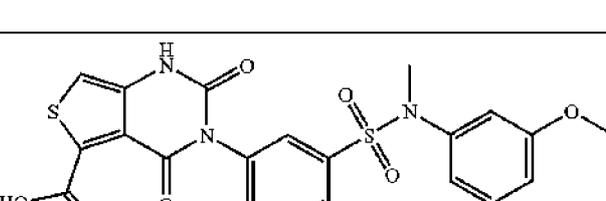
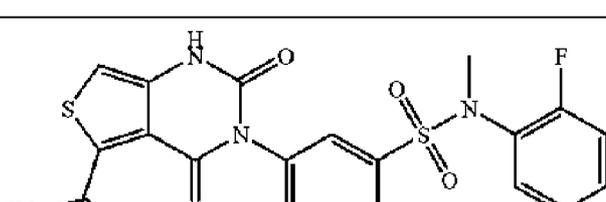
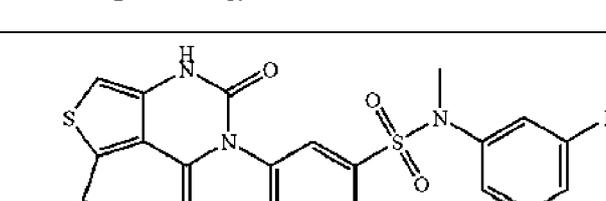
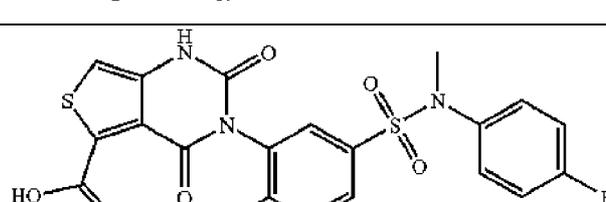
87		(ДМСО-d ₆) 4,45 (2H, c), 7,25-7,3 (1H, м), 7,3-7,4 (1H, м), 7,45-7,55 (5H, м), 8,0 (1H, c), 12,94 (1H, c), 14,42 (1H, c)
88		(ДМСО-d ₆) 4,94 (2H, c), 7,35-7,45 (1H, м), 7,45-7,55 (2H, м), 7,7-7,85 (3H, м), 7,95-8,0 (2H, м), 12,96 (1H, c), 14,3 (1H, c)
89		(ДМСО-d ₆) 3,37 (3H, c), 3,83 (3H, c), 7,15-7,25 (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		(ДМСО-d ₆) 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		(ДМСО-d ₆) 3,37 (3H, c), 3,82 (3H, c), 7,1-7,4 (10H, м), 11,46 (1H, c)
92		(ДМСО-d ₆) 3,37 (3H, c), 3,74 (3H, c), 7,1-7,4 (9H, м), 7,58 (1H, c), 12,42 (1H, c)
93		(ДМСО-d ₆) 3,38 (3H, c), 7,15-7,4 (8H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 11,96 (1H, c), 14,34 (1H, c)

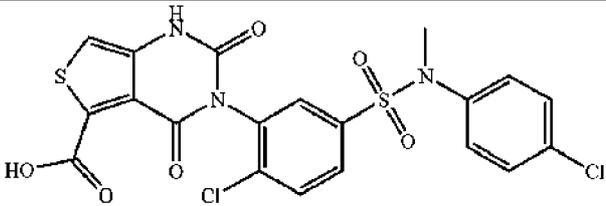
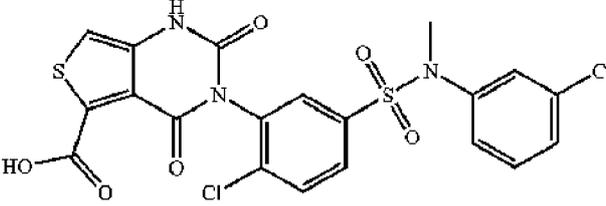
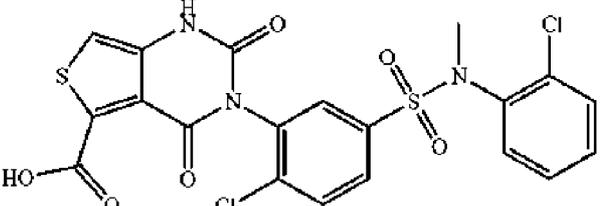
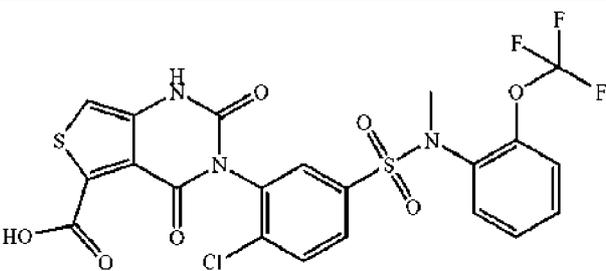
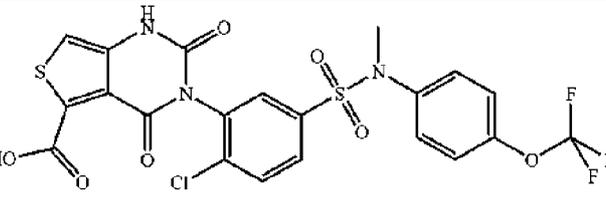
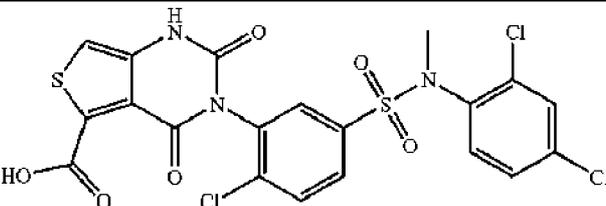
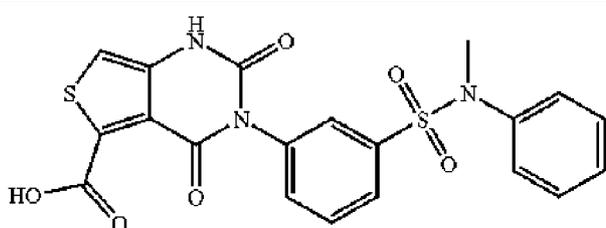
94		(ДМСО-d ₆) 3,37 (3H, c), 7,15-7,4 (7H, м), 7,44 (1H, д, J = 8,7 Гц), 7,72 (1H, c)
95		(ДМСО-d ₆) 3,38 (3H, c), 7,15-7,25 (3H, м), 7,25-7,35 (3H, м), 7,38 (1H, c), 7,5 (1H, д, J = 7,5 Гц), 7,58 (1H, д, J = 1,9 Гц), 11,98 (1H, c), 14,33 (1H, c)
96		(ДМСО-d ₆) 3,37 (3H, c), 7,15-7,4 (10H, м), 11,89 (1H, c), 14,81 (1H, c)
97		(ДМСО-d ₆) 3,37 (3H, c), 7,15-7,4 (9H, м), 7,99 (1H, c), 12,9 (1H, c), 14,37 (1H, c)
98		(ДМСО-d ₆) 3,75-3,85 (3H, м), 6,3-6,4 (1H, м), 7,05-7,15 (1H, м), 7,2 (1H, c), 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, c)
99		(ДМСО-d ₆) 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, c), 7,31 (1H, дд, J = 6,4 Гц, 3,0 Гц), 7,4-7,55 (3H, м), 11,64 (1H, c)
100		(ДМСО-d ₆) 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, c), 12,6 (1H, c)

101		(DMCO-d ₆) 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 ₆) 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 ₆) 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 ₃) 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 ₃) 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 ₆) 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 ₆) 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)

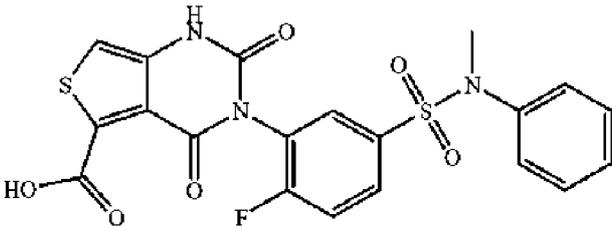
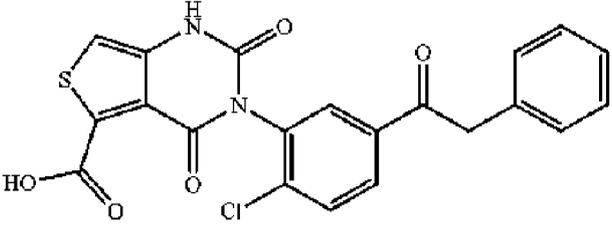
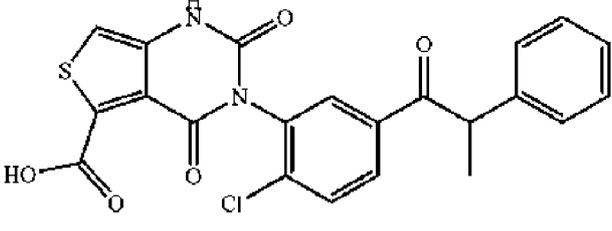
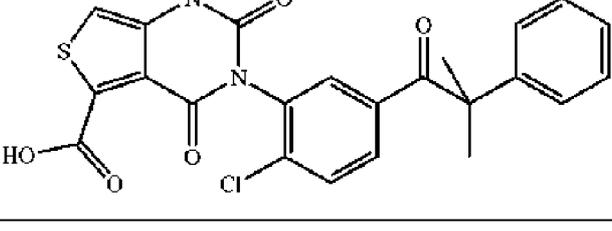
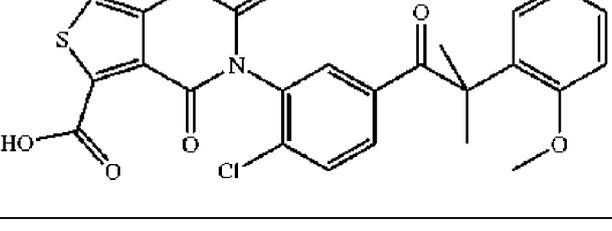
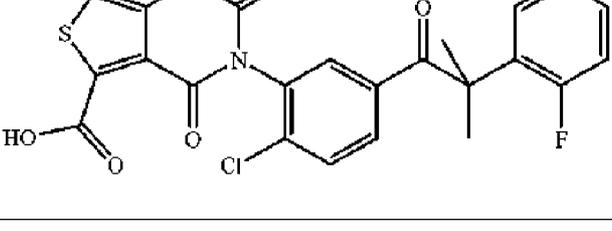
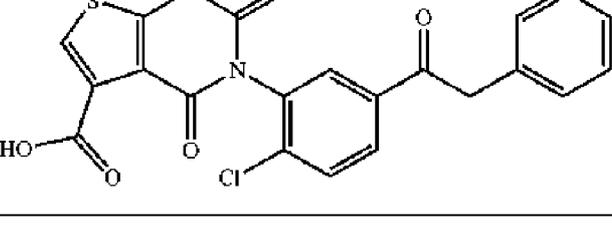
108		(CDCl ₃) 3,16 (3H, c), 6,88 (1H, д, J = 5,8 Гц), 7,0-7,1 (2H, м), 7,25-7,35 (3H, м), 7,5-7,6 (2H, м), 7,6-7,7 (1H, м), 9,5-11,0 (1H, шир.)
109		(DMCO-d ₆) 7,1-7,25 (3H, м), 7,44 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,5-7,6 (1H, м), 7,87 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,9-8,0 (2H, м), 8,18 (1H, д, J = 2,2 Гц), 11,0-12,0 (1H, шир.), 12,52 (1H, c)
110		(CDCl ₃) 3,22 (3H, c), 7,05-7,15 (3H, м), 7,25-7,35 (3H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 7,71 (1H, c), 9,22 (1H, c), 14,14 (1H, c)
111		(CDCl ₃) 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, c), 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, c), 14,17 (1H, c)
112		(CDCl ₃) 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 ₆) 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 ₆) 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-d6) 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		(CDCl3) 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		(CDCl3) 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		(CDCl3) 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		(DMCO-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		(DMCO-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		(DMCO-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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, c), 14,22 (1H, c)
141		(CD3OD) 3,36 (3H, c), 3,54 (3H, c), 4,01 (3H, c), 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, c), 3,87 (3H, c), 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, c), 14,39 (1H, c)

143		(ДМСО-d6) 3,17 (3H, c), 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, c), 14,29 (1H, c)
144		(ДМСО-d6) 4,42 (2H, c), 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. c), 14,32 (1H, шир. c)
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, c), 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, с), 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, с), 14,48 (1H, шир. с)
158		(ДМСО-d6) 2,85-3,0 (4H, м), 7,05-7,2 (2H, м), 7,2-7,45 (6H, м), 12,03 (1H, с), 14,46 (1H, шир. с)
159		(ДМСО-d6) 2,8-2,95 (4H, м), 3,72 (3H, с), 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)

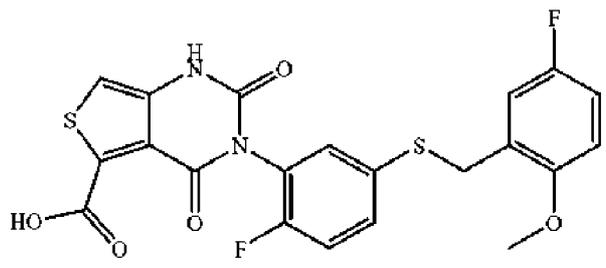
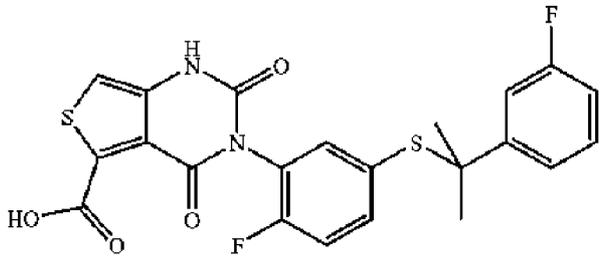
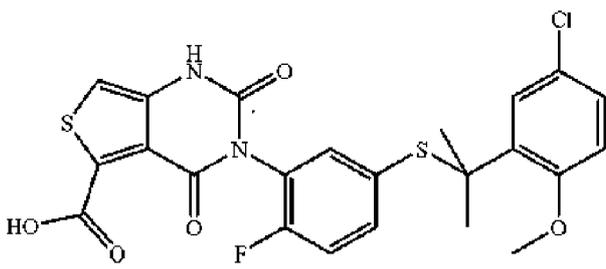
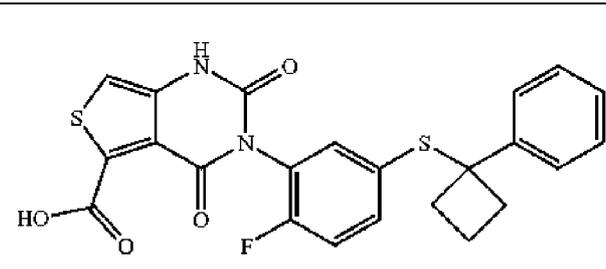
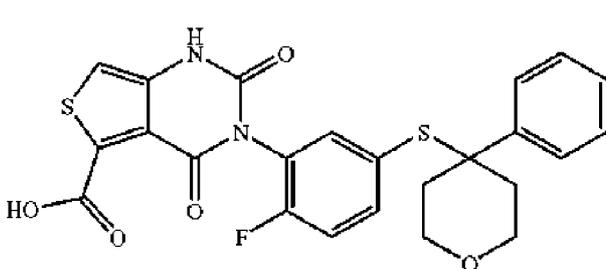
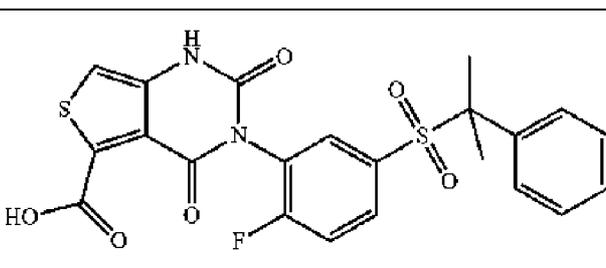
164		(ДМСО-d6) 2,27 (3H, c), 2,8-2,95 (4H, м), 6,95-7,1 (3H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 12,03 (1H, шир. c), 14,47 (1H, шир. c)
165		(ДМСО-d6) 2,25 (3H, c), 2,8-2,95 (4H, м), 7,05-7,15 (4H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 12,03 (1H, шир. c), 14,35-14,6 (1H, шир.)
166		(ДМСО-d6) 1,23 (3H, c), 1,25 (3H, c), 2,85 (2H, c), 3,67 (3H, c), 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, c), 14,55 (1H, c)
167		(ДМСО-d6) 2,65-2,75 (2H, м), 2,8-2,9 (2H, м), 3,75 (6H, c), 6,55-6,7 (2H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 12,0 (1H, c), 14,48 (1H, шир. c)
168		(ДМСО-d6) 2,8-2,95 (4H, м), 3,77 (3H, c), 6,9-7,1 (3H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 12,01 (1H, c), 14,46 (1H, шир. c)
169		(ДМСО-d6) 2,85-2,95 (4H, м), 3,75 (3H, c), 6,9-7,05 (1H, м), 7,05-7,2 (1H, м), 7,3-7,45 (4H, м), 12,01 (1H, c), 14,45 (1H, шир. c)

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		(ДМСО-d6) 4,29 (2H, с), 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, с), 13,03 (1H, с), 13,94 (1H, с)
174		(ДМСО-d6) 1,69 (6H, с), 7,0-7,2 (4H, м), 7,25-7,4 (5H, м), 11,89 (1H, с), 14,86 (1H, с)
175		(ДМСО-d6) 4,24 (2H, с), 7,2-7,5 (8H, м), 7,62 (1H, дд, J = 6,7 Гц, 2,2 Гц), 12,05 (1H, с), 14,41 (1H, с)
176		(ДМСО-d6) 1,65 (6H, с), 7,0-7,1 (1H, м), 7,1-7,45 (8H, м), 11,88 (1H, с), 14,83 (1H, с)

177		(ДМСО-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		(ДМСО-d6) 4,21 (2H, с), 7,0-7,15 (2H, м), 7,3-7,45 (3H, м), 7,5-7,65 (2H, м), 12,0 (1H, с), 14,37 (1H, с)
179		(ДМСО-d6) 3,76 (3H, с), 4,15 (2H, с), 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, с), 7,15-7,5 (10H, м), 11,93 (1H, с), 14,88 (1H, с)
181		(ДМСО-d6) 1,65-1,7 (6H, м), 3,86 (3H, с) 6,75-6,85 (1H, м), 7,0-7,15 (3H, м), 7,2-7,3 (2H, м), 7,37 (1H, с), 7,42 (1H, дд, J = 6,9 Гц, 2,2 Гц), 11,98 (1H, с), 14,38 (1H, с)
182		(ДМСО-d6) 3,79 (3H, с), 4,16 (2H, с), 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, с), 14,39 (1H, с)
183		(ДМСО-d6) 1,69 (6H, с), 7,0-7,35 (6H, м), 7,37 (1H, с), 7,46 (1H, дд, J = 6,7 Гц, 2,2 Гц), 11,98 (1H, с), 14,37 (1H, шир. с)

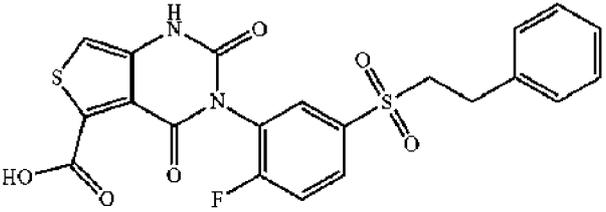
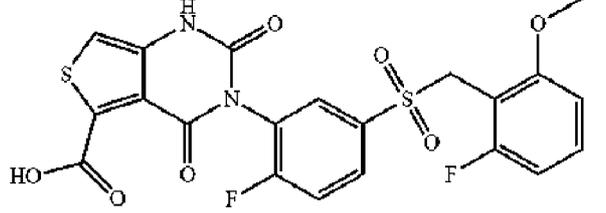
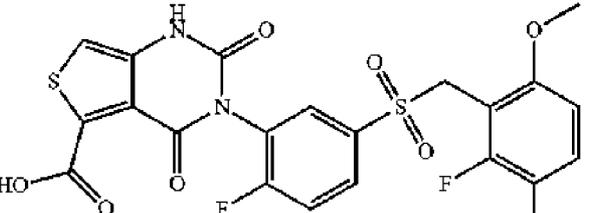
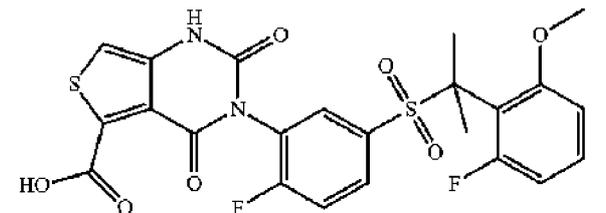
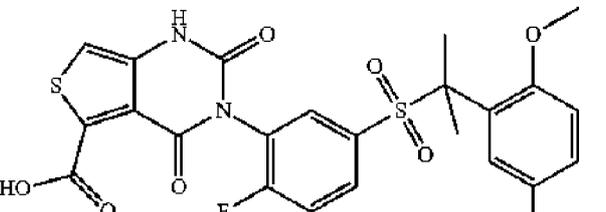
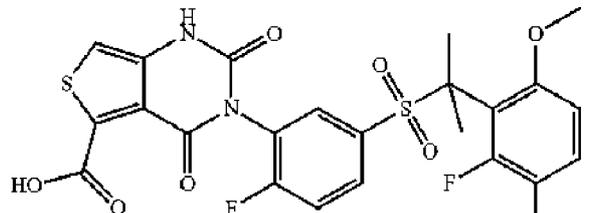
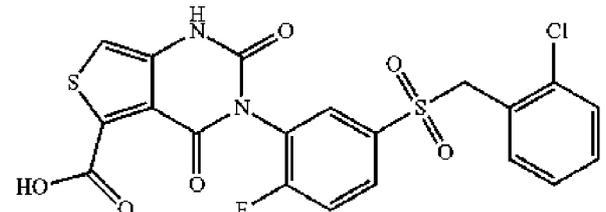
184		(ДМСО-d6) 4,24 (2H, c), 7,05-7,25 (2H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 7,63 (1H, дд, J = 6,8 Гц, 2,5 Гц), 12,03 (1H, c), 14,38 (1H, c)
185		(ДМСО-d6) 4,25 (2H, c), 7,0-7,1 (1H, м), 7,15-7,2 (2H, м), 7,25-7,5 (4H, м), 7,62 (1H, дд, J = 6,7 Гц, 2,3 Гц), 12,03 (1H, c), 14,37 (1H, c)
186		(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, c), 7,4- 7,5 (2H, м), 11,97 (1H, c), 14,37 (1H, c)
188		(ДМСО-d6) 1,65 (6H, c), 7,15-7,25 (1H, м), 7,25-7,45 (6H, м), 7,5-7,6 (1H, м), 12,0 (1H, c), 14,38 (1H, c)
189		(ДМСО-d6) 1,64 (6H, c), 7,15-7,35 (5H, м), 7,37 (1H, c), 7,4-7,45 (2H, м), 7,52 (1H, дд, J = 7,3 Гц, 2,3 Гц), 11,99 (1H, c), 14,37 (1H, шир. c)
190		(ДМСО-d6) 1,75-1,85 (6H, м), 3,77 (3H, c), 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, c), 7,4-7,45 (1H, м), 11,97 (1H, c), 14,4 (1H, шир. c)

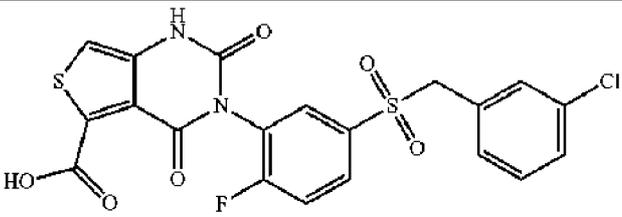
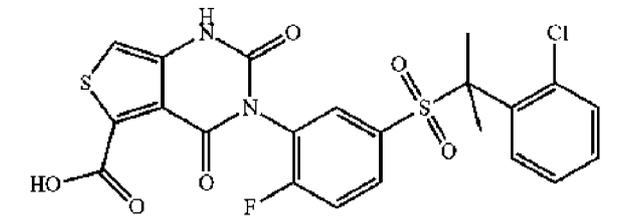
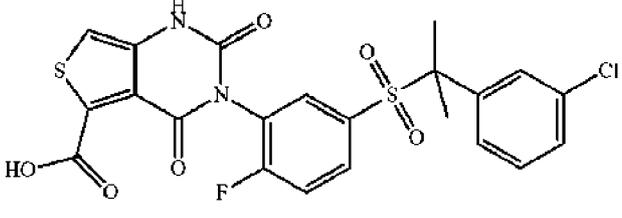
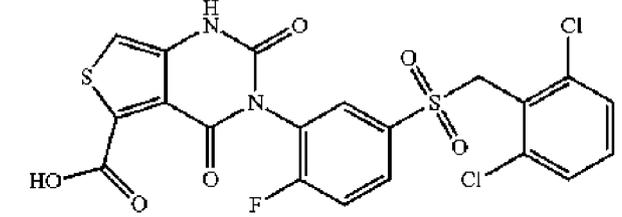
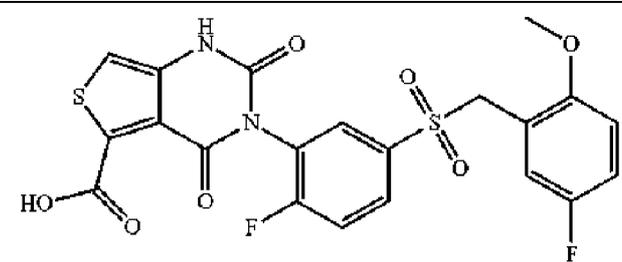
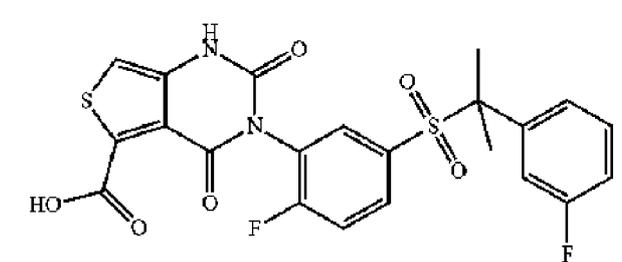
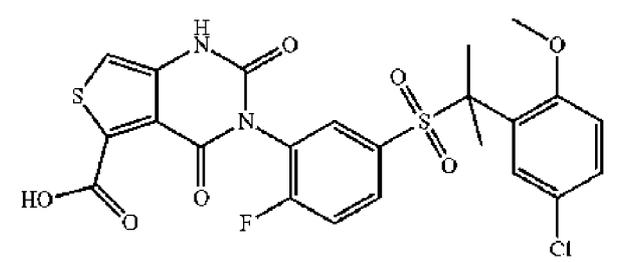
191		(ДМСО-d6) 1,65-1,7 (6H, м), 3,85 (3H, с), 6,75-6,8 (1H, м), 7,0-7,1 (2H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,37 (1H, с), 7,4 (1H, дд, J = 7,3 Гц, 2,2 гц), 11,98 (1H, с), 14,39 (1H, шир. с)
192		(ДМСО-d6) 1,81 (6H, с), 6,9-7,05 (2H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,25-7,4 (3H, м), 7,45-7,5 (1H, м), 11,97 (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, с), 7,2-7,35 (2H, м), 7,35-7,55 (5H, м), 7,6-7,7 (1H, м), 12,02 (1H, с), 14,38 (1H, шир. с)
195		(ДМСО-d6) 4,24 (2H, с), 7,25-7,5 (7H, м), 7,6-7,65 (1H, м), 12,03 (1H, с), 14,38 (1H, шир. с)
196		(ДМСО-d6) 3,73 (3H, с), 4,16 (2H, с), 6,75- 6,85 (1H, м), 7,1-7,6 (5H, м)

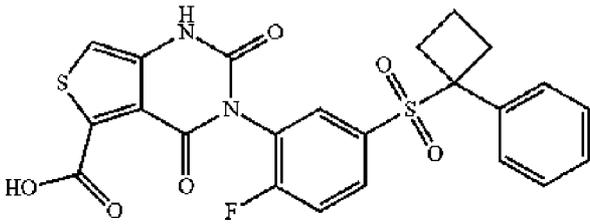
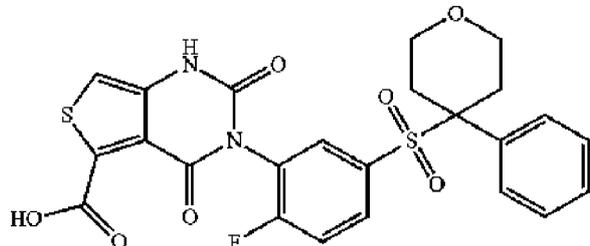
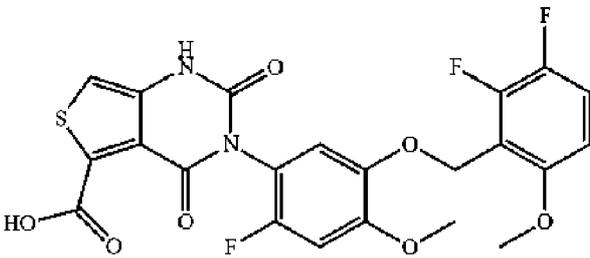
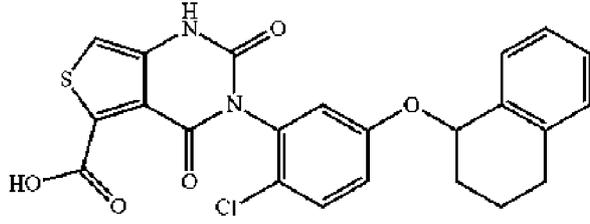
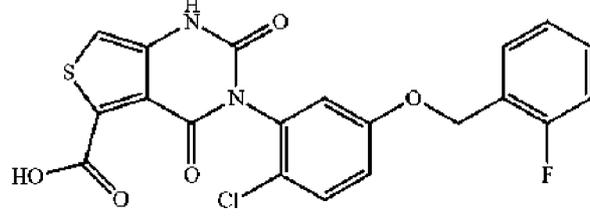
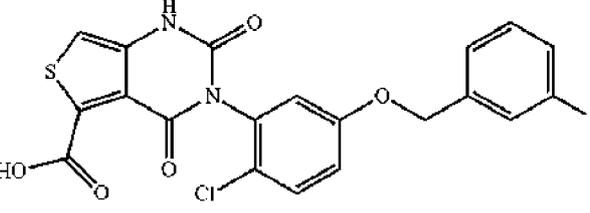
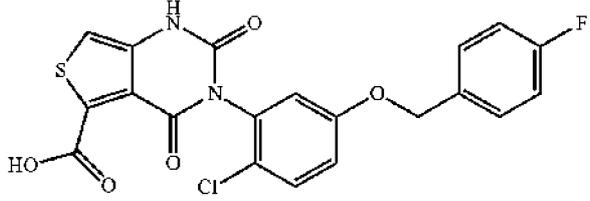
197		(DMCO-d6) 3,77 (3H, c), 4,15 (2H, c), 6,95- 7,15 (3H, м), 7,35-7,5 (3H, м), 7,6-7,65 (1H, м), 12,06 (1H, c), 14,41 (1H, c)
198		(DMCO-d6) 1,6-1,7 (6H, м), 7,0-7,1 (1H, м), 7,15-7,25 (3H, м), 7,3-7,4 (3H, м), 7,5-7,55 (1H, м), 12,01 (1H, c), 14,4 (1H, c)
199		(DMCO-d6) 1,66 (3H, c), 1,67 (3H, c), 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		(DMCO-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, c), 7,45-7,5 (1H, м), 11,98 (1H, c), 14,41 (1H, шир. c)
201		(DMCO-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, c), 14,38 (1H, шир. c)
202		(DMCO-d6) 1,73 (6H, c), 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, c), 14,25 (1H, c)

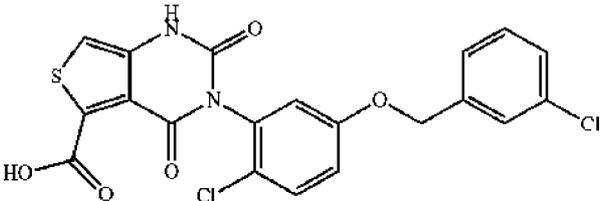
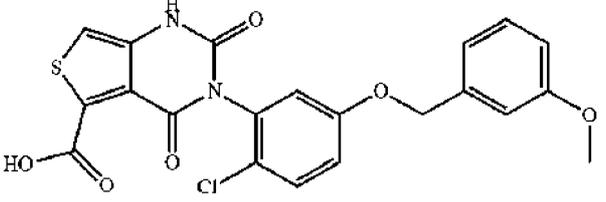
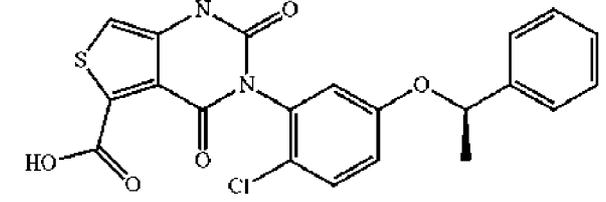
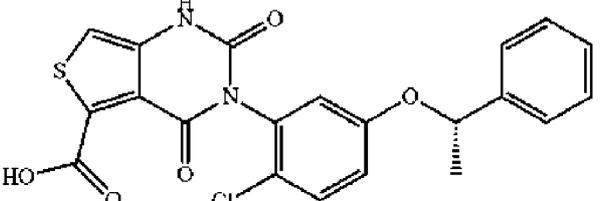
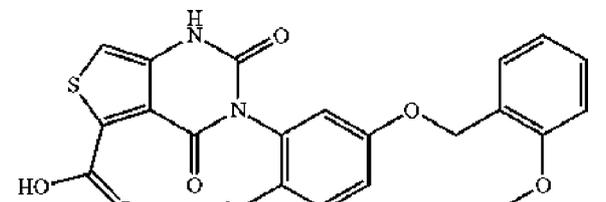
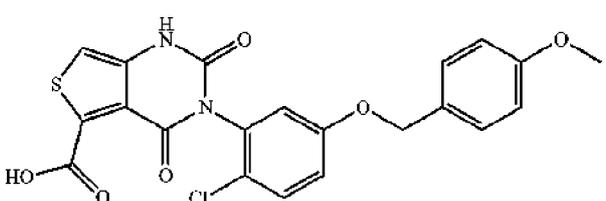
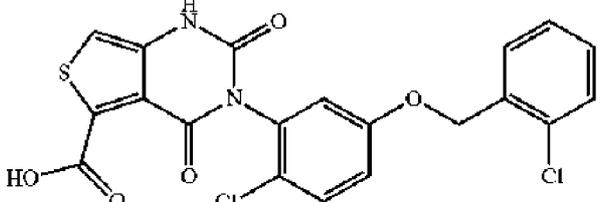
203		(ДМСО-d6) 1,7 (6H, c), 6,89 (1H, c), 7,2-7,4 (6H, м), 7,5-7,7 (3H, м)
204		(ДМСО-d6) 4,77 (2H, c), 7,15-7,25 (2H, м), 7,25-7,35 (3H, м), 7,39 (1H, c), 7,87 (1H, д, J = 8,6 Гц, 2,2 Гц), 7,95 (1H, д, J = 8,6 Гц), 8,09 (1H, д, J = 2,2 Гц), 12,08 (1H, c), 14,26 (1H, c)
205		(ДМСО-d6) 4,77 (2H, c), 7,15-7,25 (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, c)
206		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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)

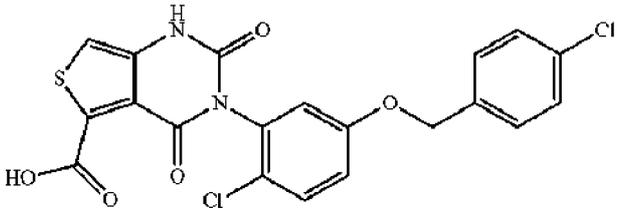
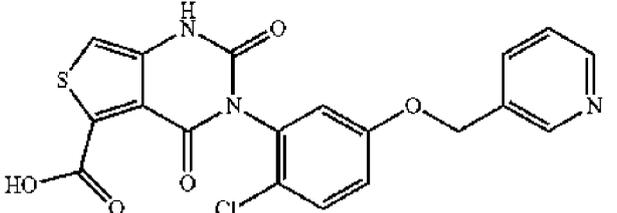
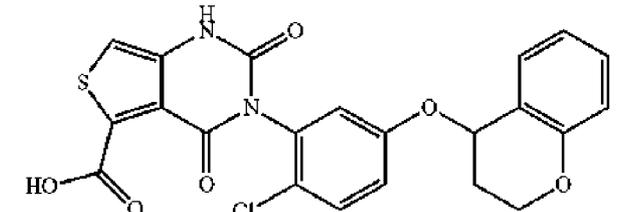
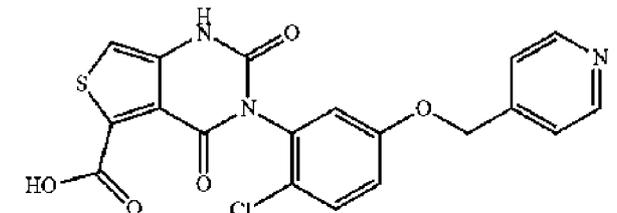
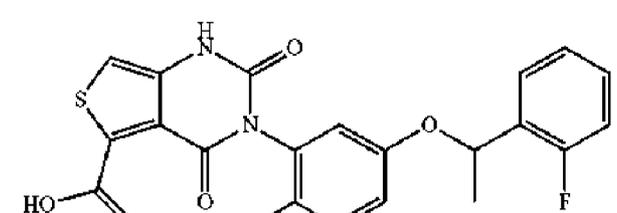
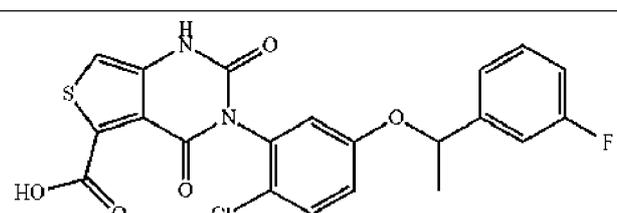
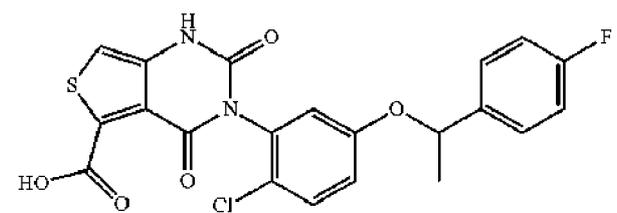
210		(ДМСО-d6) 3,46 (3H, c), 4,63 (2H, c), 6,85- 6,95 (2H, м), 7,2-7,35 (2H, м), 7,37 (1H, c), 7,6-7,75 (2H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 12,02 (1H, c), 14,26 (1H, c)
211		(ДМСО-d6) 1,81 (6H, c), 7,05-7,2 (2H, м), 7,3-7,45 (3H, м), 7,5-7,65 (2H, м), 7,98 (1H, дд, J = 6,7 Гц, 2,3 Гц), 12,01 (1H, c), 14,27 (1H, c)
212		(ДМСО-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, c), 14,25 (1H, c)
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, c), 14,72 (1H, c)
215		(ДМСО-d6) 4,74 (2H, c), 7,15-7,2 (2H, м), 7,25-7,35 (3H, м), 7,37 (1H, c), 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, c), 14,24 (1H, c)
216		(ДМСО-d6) 1,72 (6H, c), 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, c), 14,7 (1H, c)

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, c), 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, c), 14,24 (1H, шир. c)
225		(ДМСО-d6) 1,95 (6H, c), 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, c), 14,28 (1H, c)
226		(ДМСО-d6) 1,72 (6H, c), 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, c), 14,25 (1H, c)
227		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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)

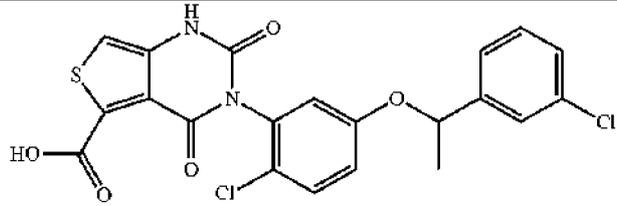
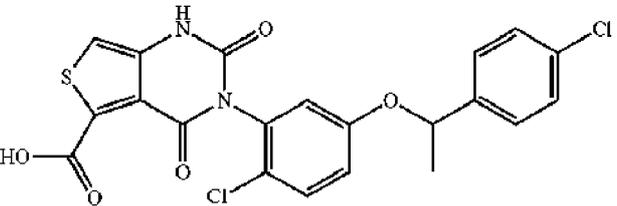
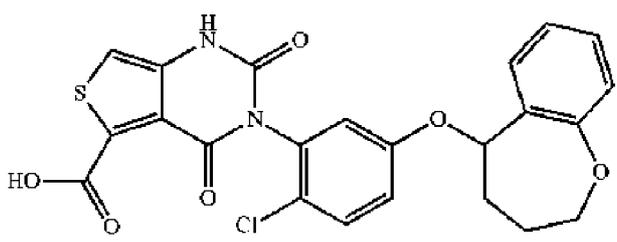
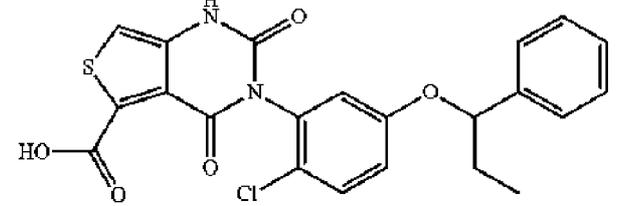
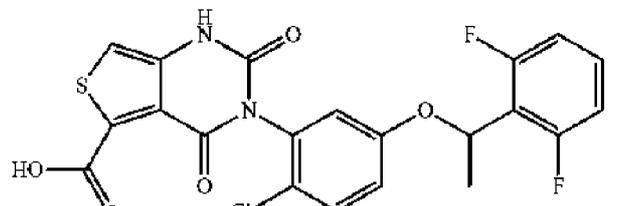
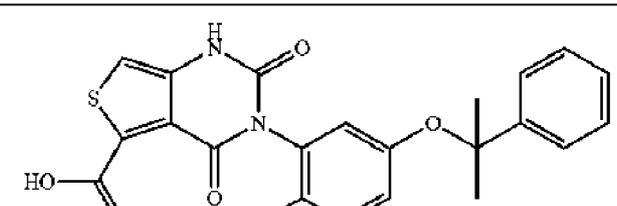
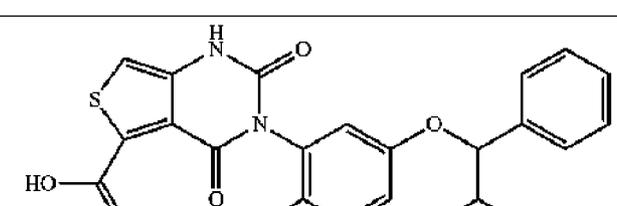
231		(ДМСО-d6) 1,8-1,95 (1H, м), 2,0-2,15 (1H, м), 2,55-2,7 (2H, м), 3,0-3,15 (2H, м), 6,95-7,05 (2H, м), 7,2-7,35 (4H, м), 7,37 (1H, с), 7,45-7,55 (1H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 12,0 (1H, с), 14,28 (1H, шир. с)
232		(ДМСО-d6) 2,2-2,35 (2H, м), 3,05-3,2 (2H, м), 3,8-3,9 (2H, м), 7,2-7,4 (7H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 7,8-7,9 (1H, м), 12,02 (1H, с), 14,25 (1H, шир. с)
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)

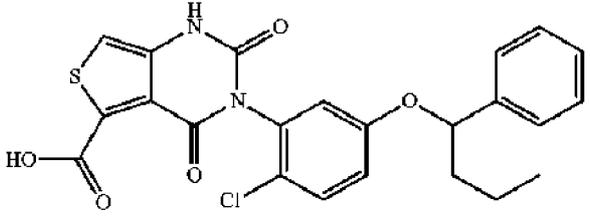
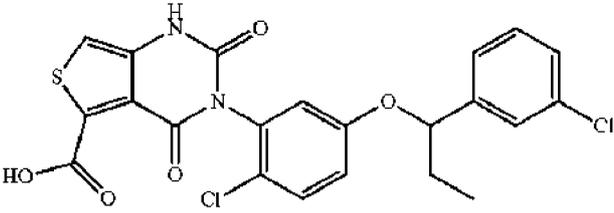
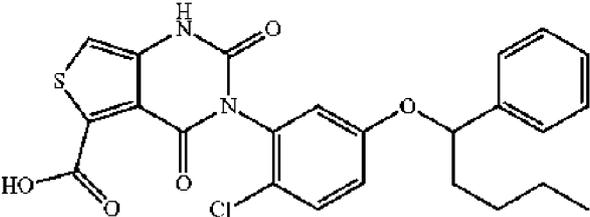
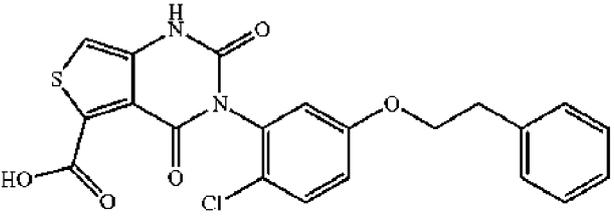
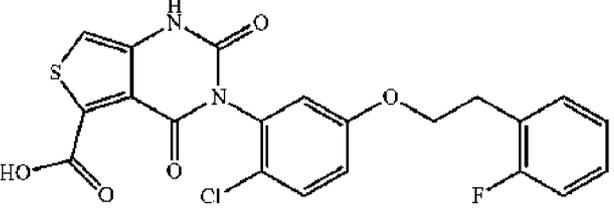
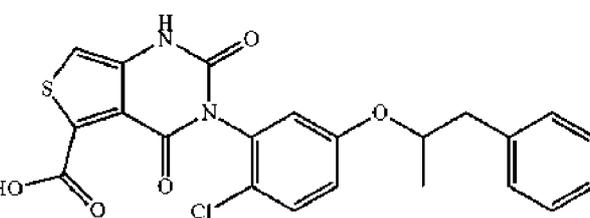
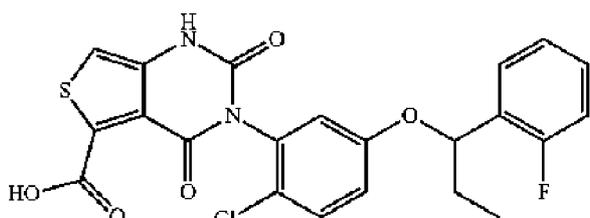
238		(ДМСО-d6) 5,13 (2H, c), 7,19 (1H, дд, J = 9,0 Гц, 3,0 Гц), 7,3-7,5 (5H, м), 7,5-7,6 (2H, м), 12,05 (1H, c), 14,44 (1H, c)
239		(ДМСО-d6) 3,76 (3H, c), 5,08 (2H, c), 6,85- 6,95 (1H, м), 7,0-7,05 (2H, м), 7,18 (1H, дд, J = 9,1 Гц, 3,1 Гц), 7,25-7,35 (2H, м), 7,41 (1H, c), 7,57 (1H, д, J = 9,1 Гц), 12,04 (1H, c), 14,44 (1H, c)
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, c)
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, c)
242		(ДМСО-d6) 3,82 (3H, c), 5,04 (2H, c), 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, c), 14,46 (1H, c)
243		(ДМСО-d6) 3,76 (3H, c), 5,02 (2H, c), 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, c), 14,46 (1H, c)
244		(ДМСО-d6) 5,18 (2H, c), 7,02 (1H, c), 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, c), 7,15-7,2 (1H, м), 7,32 (1H, д, J = 2,9 Гц), 7,41 (1H, c), 7,45-7,55 (4H, м), 7,57 (1H, д, J = 8,6 Гц), 12,06 (1H, c), 14,43 (1H, c)
246		(ДМСО-d6) 5,16 (2H, c), 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, c), 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, c)
248		(ДМСО-d6) 5,2 (2H, c), 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, c)
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, c)
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, c)

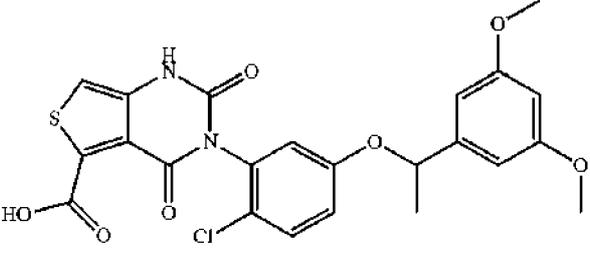
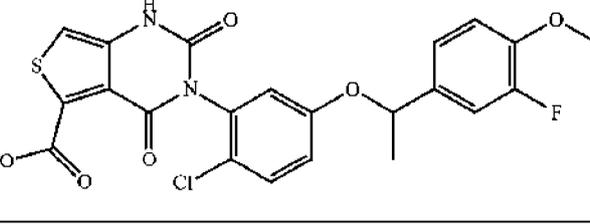
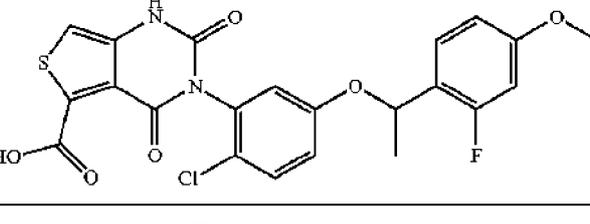
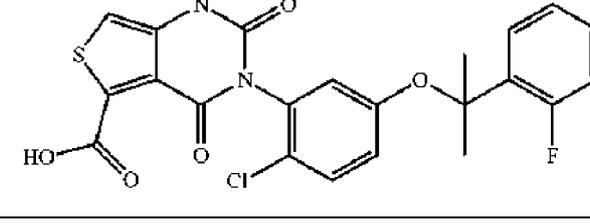
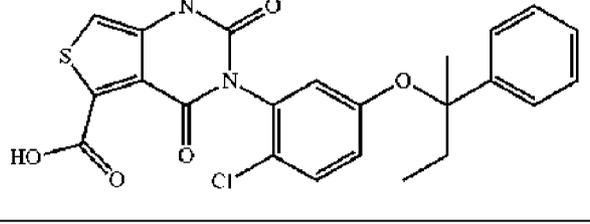
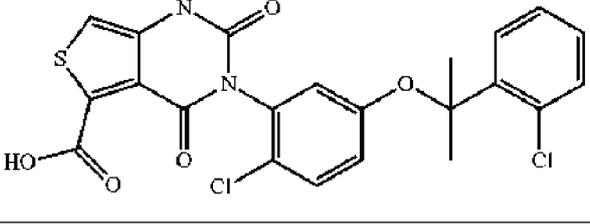
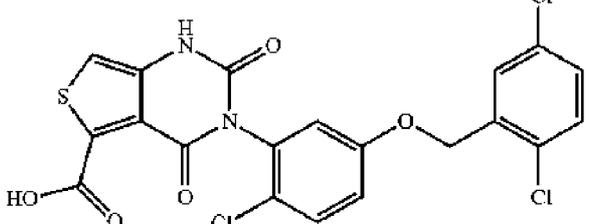
252		(ДМСО-d6) 1,35-1,5 (1H, м), 1,65-2,05 (5H, м), 2,8-3,0 (2H, м), 5,45-5,6 (1H, м), 7,05-7,2 (4H, м), 7,25-7,35 (2H, м), 7,39 (1H, д, J = 3,8 Гц), 7,52 (1H, д, J = 8,8 Гц), 12,02 (1H, с), 14,43 (1H, с)
253		(ДМСО-d6) 1,73 (3H, д, J = 6,6 Гц), 6,07 (1H, к, J = 6,6 Гц), 6,89 (1H, дд, J = 9,0 Гц, 3,0 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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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)

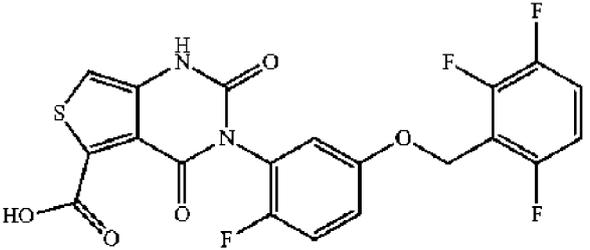
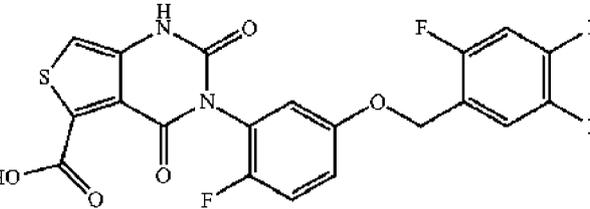
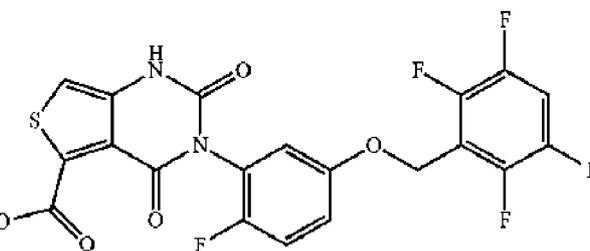
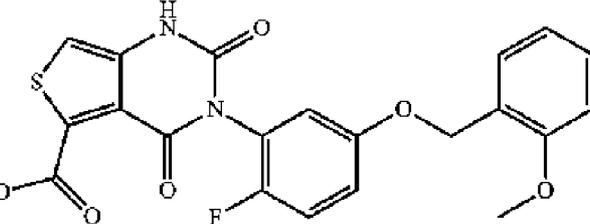
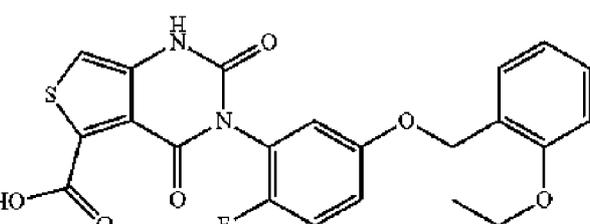
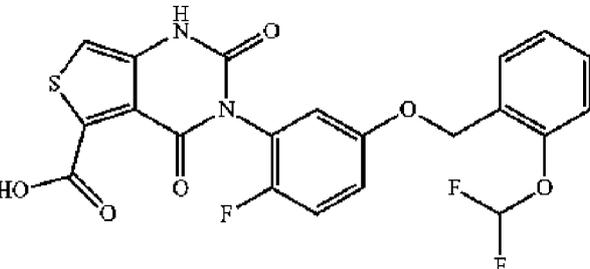
280		(ДМСО-d6) 1,32 (3H, д, J = 6,9 Гц), 3,15-3,3 (1H, м), 4,0-4,15 (2H, м), 7,09 (1H, дд, J = 8,9 Гц, 3,1 Гц), 7,15-7,45 (7H, м), 7,52 (1H, д, J = 8,9 Гц), 12,02 (1H, с), 14,45 (1H, с)
281		(ДМСО-d6) 0,93 (3H, т, J = 7,5 Гц), 1,8-2,05 (2H, м), 5,48 (1H, т, J = 6,5 Гц), 6,95-7,05 (1H, м), 7,15-7,25 (3H, 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)

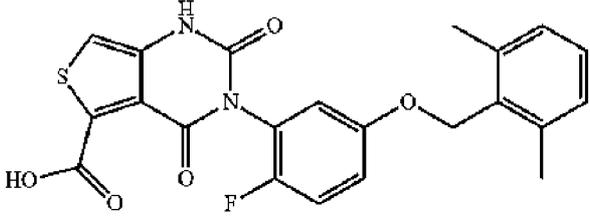
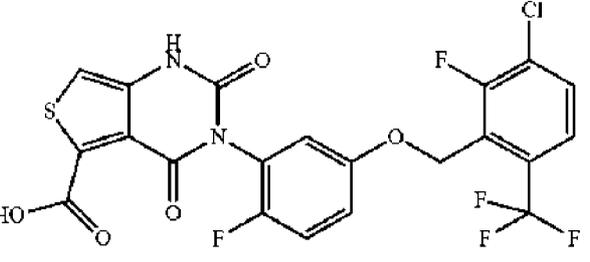
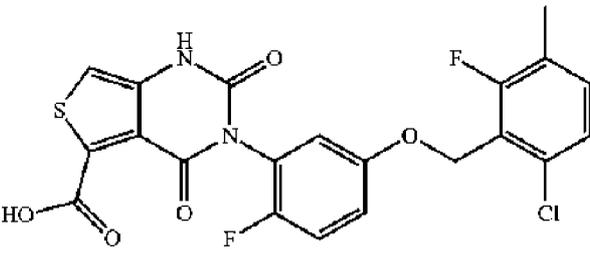
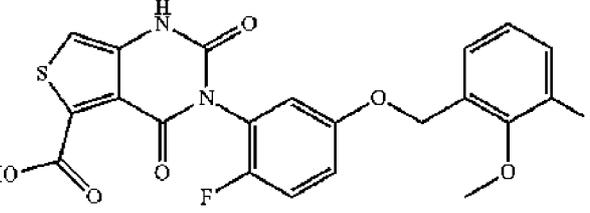
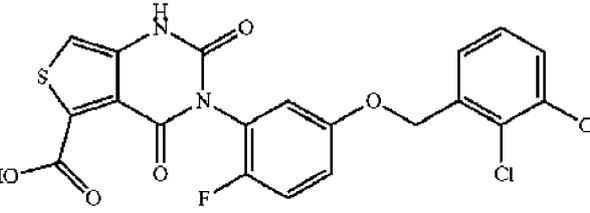
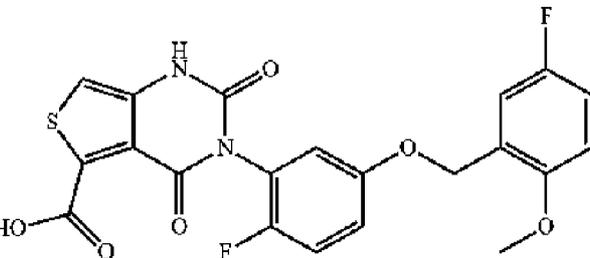
287		(ДМСО-d6) 1,55 (3H, д, J = 6,3 Гц), 3,31 (3H, с), 3,7-3,75 (3H, м), 5,35-5,45 (1H, м), 6,35-6,45 (1H, м), 6,5-6,6 (2H, м), 7,0- 7,1 (1H, м), 7,2-7,3 (1H, м), 7,39 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,45-7,5 (1H, м), 11,95-12,05 (1H, м), 14,41 (1H, с)
288		(ДМСО-d6) 1,5-1,6 (3H, м), 3,81 (3H, с), 5,4-5,5 (1H, 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)

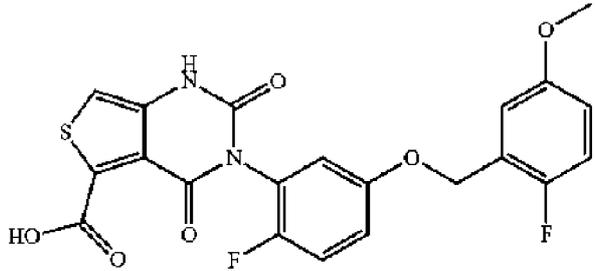
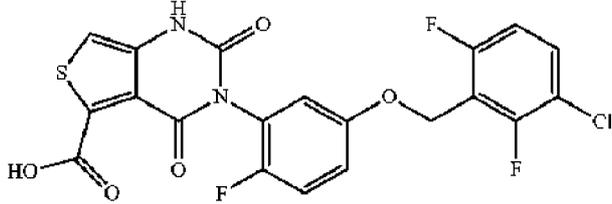
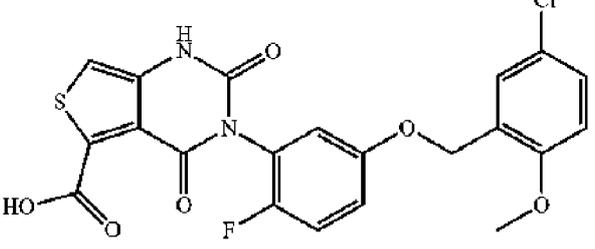
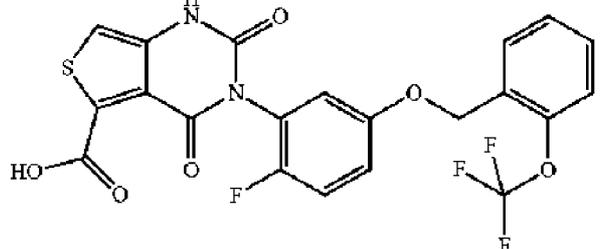
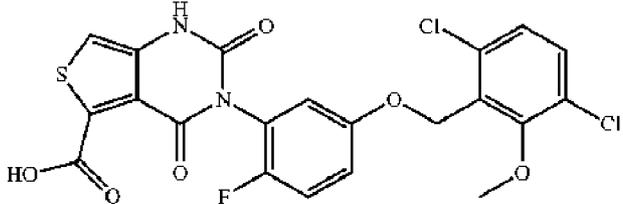
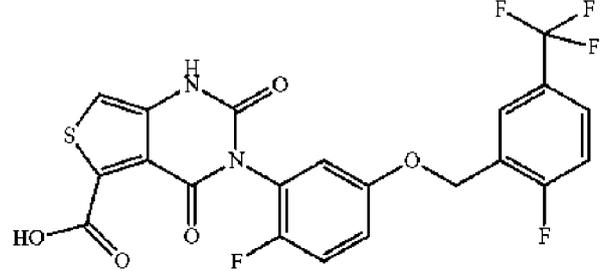
294		(ДМСО-d6) 5,14 (2H, c), 7,23 (1H, дд, J = 8,8 Гц, 3,2 Гц), 7,3-7,45 (3H, м), 7,45- 7,55 (1H, м), 7,59 (1H, д, J = 9,1 Гц), 7,65- 7,7 (1H, м), 12,03 (1H, c), 14,41 (1H, c)
295		(ДМСО-d6) 1,56 (3H, д, J = 6,3 Гц), 5,45- 5,55 (1H, м), 6,85-6,9 (1H, м), 6,95-7,05 (2H, м), 7,25-7,45 (7H, м), 11,9 (1H, c)
296		(ДМСО-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, c), 12,86 (1H, c), 14,43 (1H, c)
297		(ДМСО-d6) 1,52 (3H, д, J = 6,0 Гц), 3,84 (3H, c), 5,6-5,7 (1H, м), 6,85-7,55 (7H, м), 11,99 (1H, c), 14,42 (1H, c)
298		(ДМСО-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, c), 14,44 (1H, c)
299		(ДМСО-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, c)

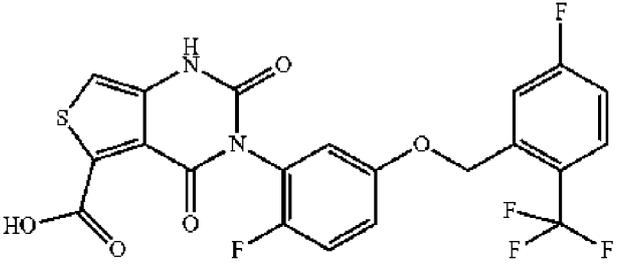
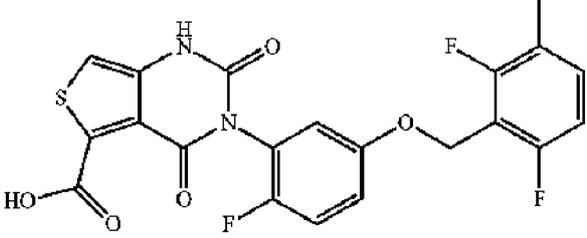
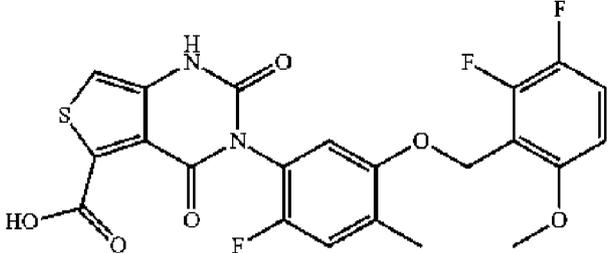
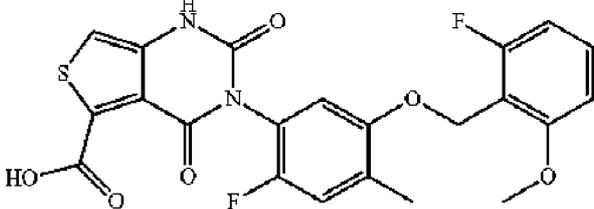
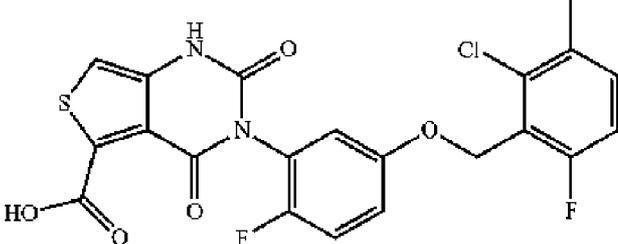
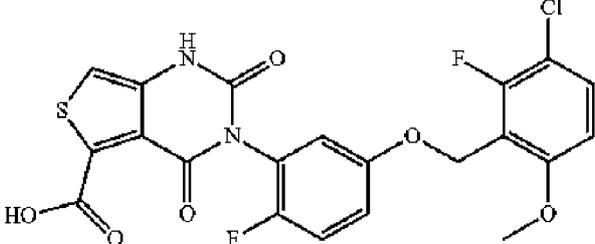
300		(ДМСО-d6) 1,66 (3H, д, J = 6,6 Гц), 3,85-3,9 (3H, м), 5,8-5,9 (1H, м), 6,75-6,85 (1H, м), 6,85-7,0 (2H, м), 7,17 (1H, д, J = 2,6 Гц), 7,25-7,4 (2H, м), 7,48 (1H, д, J = 8,6 Гц), 12,0 (1H, с), 14,42 (1H, с)
301		(ДМСО-d6) 1,5-1,6 (3H, м), 1,95 (3H, с), 5,4-5,5 (1H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 6,98 (1H, 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)

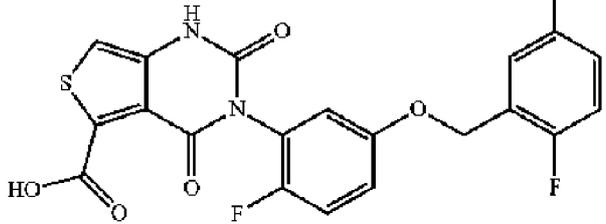
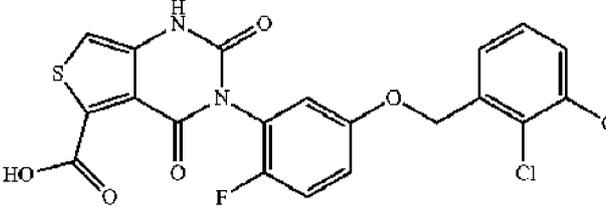
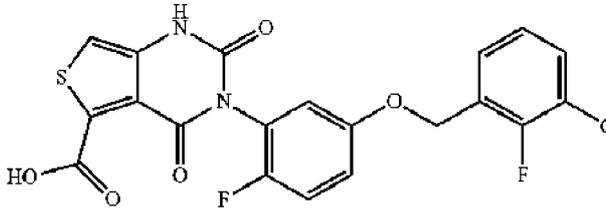
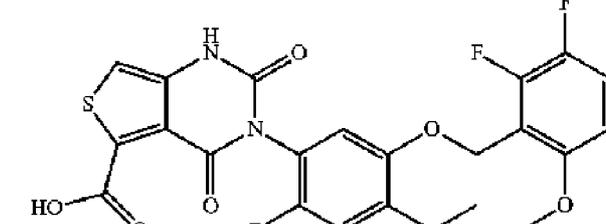
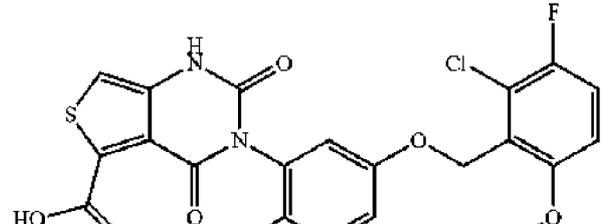
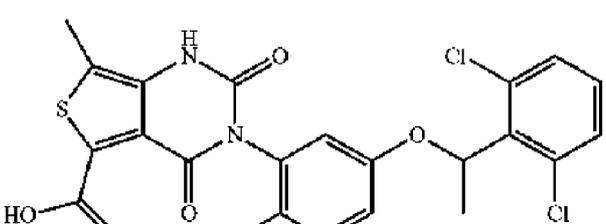
307		(DMCO-d6) 1,52 (3H, д, J = 6,2 Гц), 3,84 (3H, с), 5,55-5,65 (1H, м), 6,9-7,0 (1H, м), 7,0-7,15 (4H, м), 7,2-7,3 (1H, м), 7,35-7,4 (1H, м), 11,98 (1H, с), 14,4 (1H, с)
308		(DMCO-d6) 5,2-5,35 (2H, м), 7,25 (1H, дд, J = 9,1 Гц, 3,0 Гц), 7,38 (1H, д, J = 3,0 Гц), 7,41 (1H, с), 7,55-7,65 (2H, м), 7,75-7,8 (2H, м), 7,94 (1H, д, J = 7,7 Гц), 12,05 (1H, с), 14,43 (1H, с)
309		(DMCO-d6) 3,26 (3H, с), 3,6-3,7 (2H, м), 4,1-4,2 (2H, м), 5,07 (2H, с), 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, с), 14,46 (1H, с)
310		(DMCO-d6) 3,83 (3H, с), 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, с), 14,4 (1H, с)
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, с)
312		(DMCO-d6) 2,48 (3H, с), 5,09 (2H, с), 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, с), 14,45 (1H, с)
313		(DMCO-d6) 5,1 (2H, с), 6,95-7,0 (1H, м), 7,05-7,15 (2H, м), 7,3-7,5 (7H, м), 11,88 (1H, с), 14,89 (1H, с)

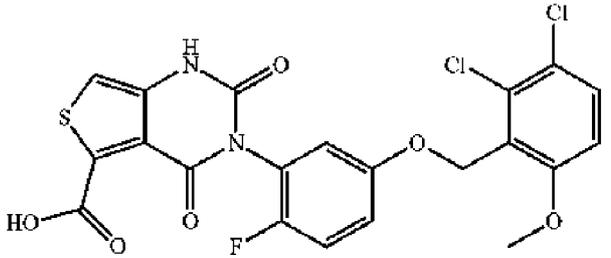
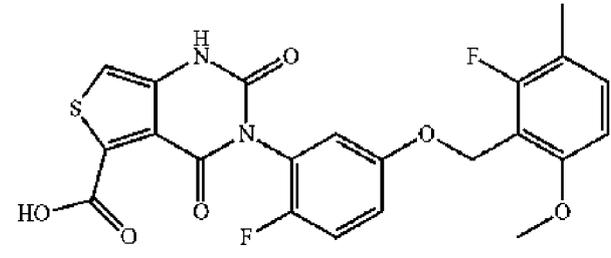
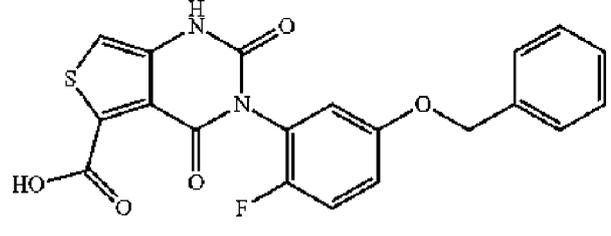
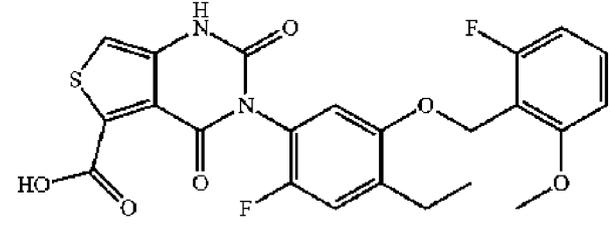
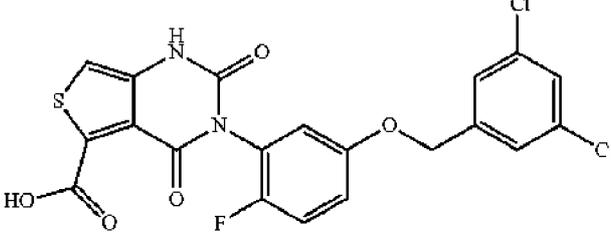
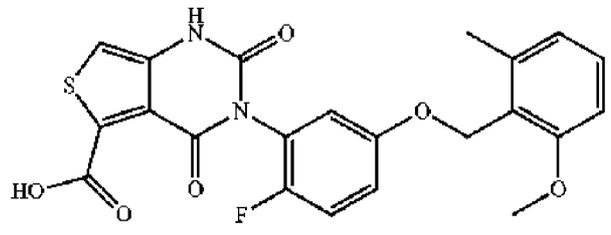
314		(ДМСО-d6) 5,14 (2H, c), 7,2-7,3 (3H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,55-7,65 (1H, м), 12,02 (1H, c), 14,38 (1H, c)
315		(ДМСО-d6) 5,08 (2H, c), 7,15-7,25 (1H, м), 7,25-7,3 (1H, м), 7,35-7,4 (2H, м), 7,55-7,7 (1H, м), 7,7-7,8 (1H, м), 12,0 (1H, c), 14,4 (1H, c)
316		(ДМСО-d6) 5,2 (2H, c), 7,2-7,3 (2H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,95-8,05 (1H, м), 12,02 (1H, c), 14,38 (1H, c)
317		(ДМСО-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		(ДМСО-d6) 1,31 (3H, т, J = 6,9 Гц), 4,09 (2H, к, 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		(ДМСО-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, c), 14,39 (1H, c)
323		(DMCO-d6) 3,85-3,95 (3H, м), 5,07 (2H, c), 7,1-7,4 (7H, м), 12,01 (1H, c), 14,42 (1H, c)
324		(DMCO-d6) 5,18 (2H, c), 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, c), 14,41 (1H, c)
325		(DMCO-d6) 3,81 (3H, c), 5,02 (2H, c), 7,0-7,1 (1H, м), 7,1-7,2 (2H, м), 7,2-7,4 (4H, м), 12,01 (1H, c), 14,42 (1H, c)

326		<p>(ДМСО-d6) 3,75 (3H, c), 5,08 (2H, c), 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, c), 14,41 (1H, c)</p>
327		<p>(ДМСО-d6) 5,14 (2H, c), 7,15-7,35 (3H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,7-7,8 (1H, м), 12,02 (1H, c), 14,39 (1H, c)</p>
328		<p>(ДМСО-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>(ДМСО-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>(ДМСО-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>(ДМСО-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>(ДМСО-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>(ДМСО-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		<p>(ДМСО-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)</p>
335		<p>(ДМСО-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)</p>
336		<p>(ДМСО-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)</p>
337		<p>(ДМСО-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)</p>

338		(ДМСО-d6) 2,3 (3H, c), 5,06 (2H, c), 7,1-7,45 (7H, м), 12,03 (1H, c), 14,43 (1H, c)
339		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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)

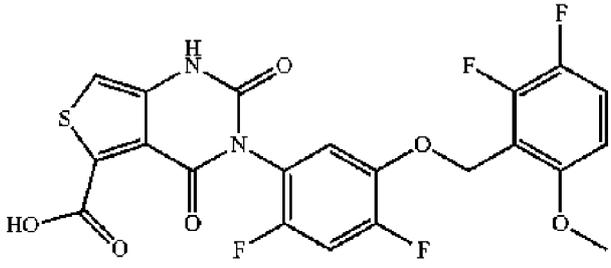
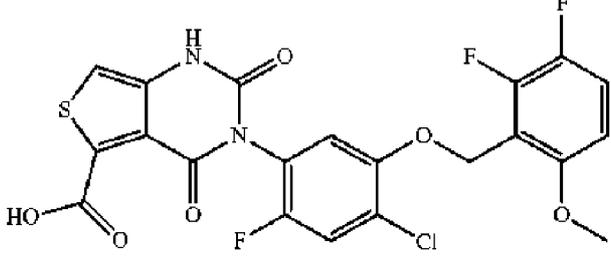
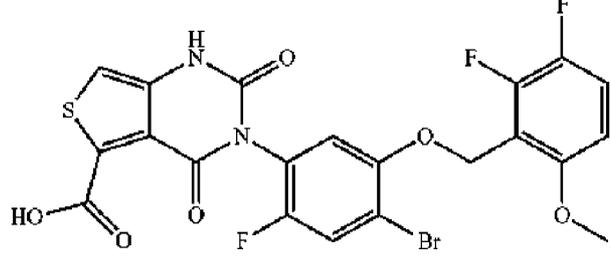
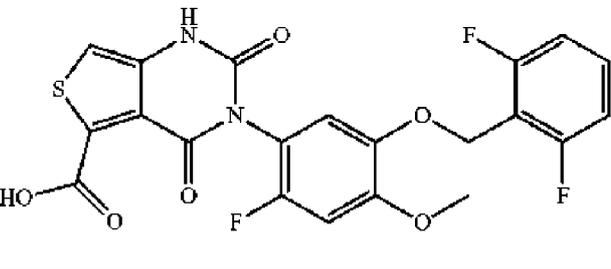
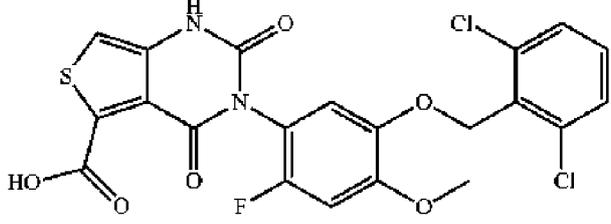
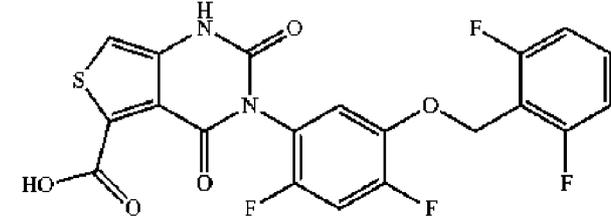
344		(ДМСО-d6) 3,86 (3H, c), 5,12 (2H, c), 7,1-7,3 (3H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 7,69 (1H, д, J = 8,7 Гц), 12,03 (1H, c), 14,41 (1H, c)
345		(ДМСО-d6) 2,15-2,2 (3H, м), 3,81 (3H, c), 5,0 (2H, c), 6,84 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,15-7,25 (2H, м), 7,25-7,4 (3H, м), 12,03 (1H, c), 14,42 (1H, c)
346		(ДМСО-d6) 5,08 (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)

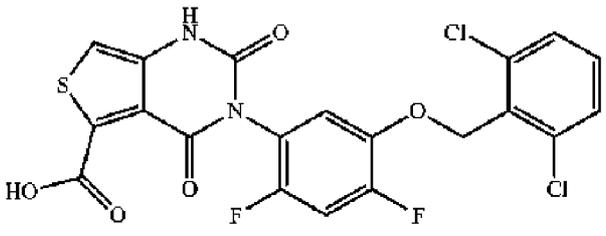
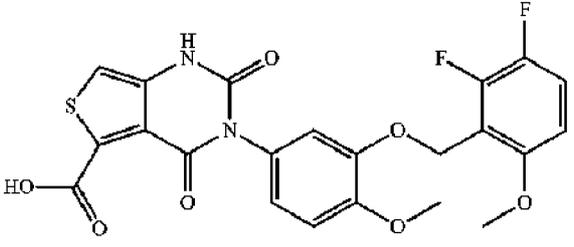
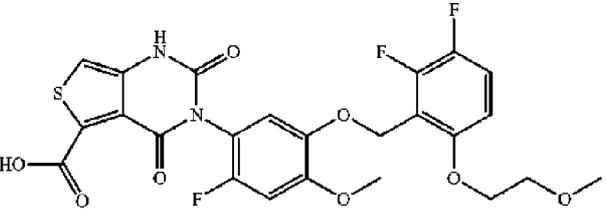
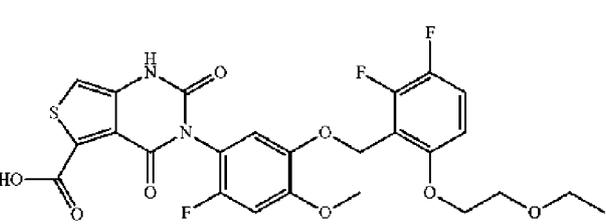
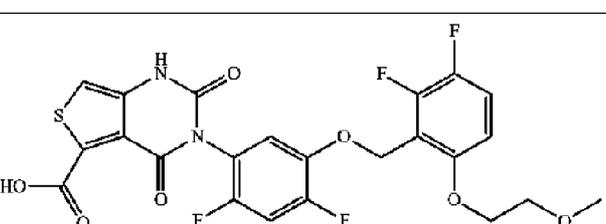
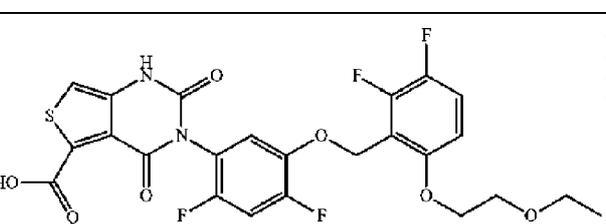
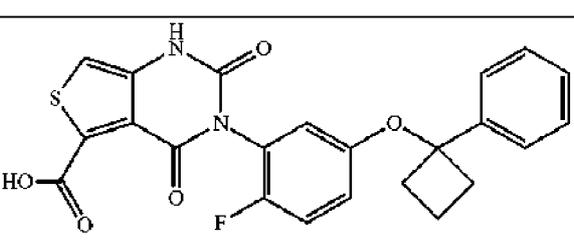
350		(ДМСО-d6) 1,19 (3H, т, J = 7,5 Гц), 2,68 (2H, к, J = 7,5 Гц), 5,07 (2H, с), 7,15-7,4 (7H, м), 7,4-7,5 (1H, м), 12,0 (1H, шир. с), 14,3-14,55 (1H, шир.)
351		(ДМСО-d6) 3,84 (3H, с), 5,09 (2H, с), 7,2-7,25 (1H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,58 (1H, д, J = 2,7 Гц), 7,68 (1H, д, J = 2,7 Гц), 12,01 (1H, шир. с), 14,41 (1H, шир. с)
352		(ДМСО-d6) 5,25 (2H, с), 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. с), 14,4 (1H, шир. с)
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, c), 2,44 (3H, c), 3,7 (3H, c), 5,02 (2H, c), 7,1-7,25 (3H, м), 7,25-7,3 (1H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 12,01 (1H, шир. c), 14,3-14,55 (1H, шир. c)
358		(ДМСО-d6) 3,85 (3H, c), 5,09 (2H, c), 7,05-7,35 (4H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 12,02 (1H, шир. c), 14,39 (1H, шир. c)
359		(ДМСО-d6) 3,89 (3H, c), 5,07 (2H, c), 7,15-7,3 (2H, м), 7,3-7,5 (4H, м), 7,6-7,7 (1H, м), 12,01 (1H, c), 14,4 (1H, шир. c)
360		(ДМСО-d6) 5,18 (2H, c), 7,2-7,45 (5H, м), 7,5-7,65 (1H, м), 12,02 (1H, c), 14,4 (1H, шир. c)
361		(ДМСО-d6) 5,14 (2H, c), 7,15-7,3 (2H, м), 7,3-7,45 (2H, м), 7,6-7,8 (3H, м), 12,02 (1H, c), 14,39 (1H, c)
362		(ДМСО-d6) 3,82 (3H, c), 5,1(2H, c), 7,15-7,45 (5H, м), 7,45-7,55 (1H, м), 12,01 (1H, c), 14,4 (1H, c)
363		(ДМСО-d6) 2,27 (3H, c), 3,71 (3H, c), 5,05 (2H, c), 7,05-7,25 (3H, м), 7,25-7,3 (1H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 12,02 (1H, c), 14,42 (1H, шир. c)

364		(ДМСО-d6) 3,76 (3H, c), 3,85 (3H, c), 5,03 (2H, c), 7,05-7,3 (4H, м), 7,3-7,4 (2H, м), 12,02 (1H, шир. c), 14,42 (1H, шир. c)
365		(ДМСО-d6) 3,8-3,9 (3H, м), 5,08 (2H, c), 7,15-7,25 (2H, м), 7,25-7,45 (4H, м), 12,02 (1H, шир. c), 14,41 (1H, шир. c)
366		(ДМСО-d6) 3,79 (3H, c), 3,83 (3H, c), 4,92 (2H, c), 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, c), 7,4-7,5 (1H, м), 11,99 (1H, шир. c), 14,55 (1H, шир. c)
367		(ДМСО-d6) 3,23 (3H, c), 3,55-3,65 (2H, м), 4,1-4,2 (2H, м), 5,09 (2H, c), 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. c), 14,42 (1H, шир. c)
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, c), 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, c), 14,42 (1H, шир. c)
369		(ДМСО-d6) 3,71 (3H, c), 3,77 (3H, c), 4,99 (2H, c), 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, c), 14,44 (1H, шир. c)
370		(ДМСО-d6) 2,25 (3H, c), 3,78 (3H, c), 4,98 (2H, c), 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. c), 14,45 (1H, шир. c)

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, c), 5,07 (2H, c), 6,9-6,95 (1H, м), 7,39 (1H, c), 7,45-7,55 (1H, м), 7,55-7,65 (2H, м), 12,06 (1H, c), 14,37 (1H, шир. c)
378		(ДМСО-d6) 3,82 (3H, c), 5,08 (2H, c), 6,9-7,0 (1H, м), 7,39 (1H, c), 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, c), 14,33 (1H, шир. c)
379		(ДМСО-d6) 3,82 (3H, c), 5,07 (2H, c), 6,9-7,0 (1H, м), 7,39 (1H, c), 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, c), 14,33 (1H, c)
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, к, 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, c), 7,19 (1H, дд, J = 8,9 Гц, 3,2 Гц), 7,24 (1H, c), 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, c)
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, c), 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, c), 14,4 (1H, шир. c)

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, с), 5,15 (2H, с), 7,15-7,5 (6H, м), 7,57 (1H, д, J = 9,2 Гц), 7,95 (1H, с), 13,95 (1H, с)
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. с), 13,95 (1H, с)
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, с)

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, с)
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, с)
406		(ДМСО-d6) 3,65-3,75 (2H, м), 4,0-4,1 (2H, м), 4,87 (1H, шир. с), 5,12 (2H, с), 6,95-7,0 (1H, м), 7,05 (1H, д, J = 8,1 Гц), 7,19 (1H, д, J = 9,0 Гц, 3,0 Гц), 7,25-7,45 (4H, м), 7,56 (1H, д, J = 9,0 Гц), 12,04 (1H, с), 14,46 (1H, с)
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. с), 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		(ДМСО-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		(ДМСО-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		(ДМСО-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, к, 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)

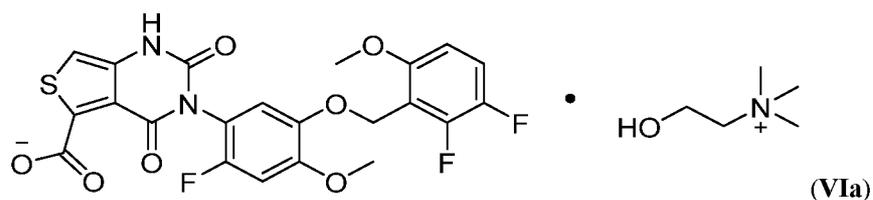
411		(ДМСО-d6) 1,85-2,0 (1H, м), 2,2-2,35 (1H, м), 2,65-2,85 (4H, м), 6,75-6,85 (1H, м), 7,0-7,1 (3H, м), 7,24 (1H, т, J = 9,3 Гц), 7,3- 7,45 (2H, м), 11,97 (1H, шир. с), 13,5-15,0 (1H, шир.)
412		(ДМСО-d6) 1,820 (3H, с), 1,823 (3H, с), 6,75-6,8 (1H, м), 6,95-7,1 (3H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,3- 7,45 (2H, м), 11,96 (1H, шир. с), 14,43 (1H, шир. с)
413		(ДМСО-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		(ДМСО-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, с), 3,6-3,7 (2H, м), 4,1-4,2 (2H, м), 5,13 (2H, с), 6,85-6,95 (1H, м), 7,05- 7,2 (1H, м), 7,39 (1H, с), 7,4-7,5 (1H, м), 7,6-7,7 (2H, м), 12,05 (1H, с), 14,42 (1H, с)
416		(ДМСО-d6) 1,05 (3H, т, J = 7,1 Гц), 3,46 (2H, к, J = 7,1 Гц), 3,65-3,75 (2H, м), 4,1-4,2 (2H, м), 5,14 (2H, с), 6,85-6,95 (1H, м), 7,05- 7,2 (1H, м), 7,38 (1H, с), 7,4-7,5 (1H, м), 7,55-7,7 (2H, м), 12,05 (1H, с), 14,41 (1H, с)

417		(ДМСО-d6) 1,27 (3H, т, J = 7,1 Гц), 3,68 (2H, т, J = 4,8 Гц), 4,05 (2H, т, J = 4,8 Гц), 4,3 (2H, к, J = 7,1 Гц), 5,12 (2H, с), 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, с)
418		(ДМСО-d6) 1,13 (3H, т, J = 7,0 Гц), 1,27 (3H, т, J = 7,1 Гц), 4,03 (2H, к, J = 7,0 Гц), 4,25-4,35 (4H, м), 4,35-4,45 (2H, м), 5,07 (2H, с), 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, с)
419		(ДМСО-d6) 1,04 (9H, с), 1,27 (3H, т, J = 7,1 Гц), 4,2-4,35 (6H, м), 5,05 (2H, с), 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, с)
420		(ДМСО-d6) 2,7-2,75 (3H, м), 3,71 (3H, с), 4,1-4,25 (2H, м), 6,95-7,15 (4H, м), 7,38 (1H, с), 7,41 (1H, д, J = 8,6 Гц), 11,95 (1H, с), 14,57 (1H, шир. с)
421		(ДМСО-d6) 2,73 (3H, с), 3,74 (3H, с), 4,15-4,25 (2H, м), 7,08 (1H, д, J = 12,4 Гц), 7,15-7,2 (1H, м), 7,36 (1H, с), 7,4-7,45 (2H, м), 7,56 (1H, д, J = 8,7 Гц), 11,96 (1H, шир. с), 14,61 (1H, шир. с)
422		(ДМСО-d6) 2,68 (3H, с), 3,81 (3H, с), 4,15 (2H, с), 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, с), 14,45 (1H, с)
423		(ДМСО-d6) 2,75 (3H, с), 4,22 (2H, с), 6,95-7,15 (3H, м), 7,35-7,45 (2H, м), 7,45-7,5 (2H, м), 12,02 (1H, с)

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)

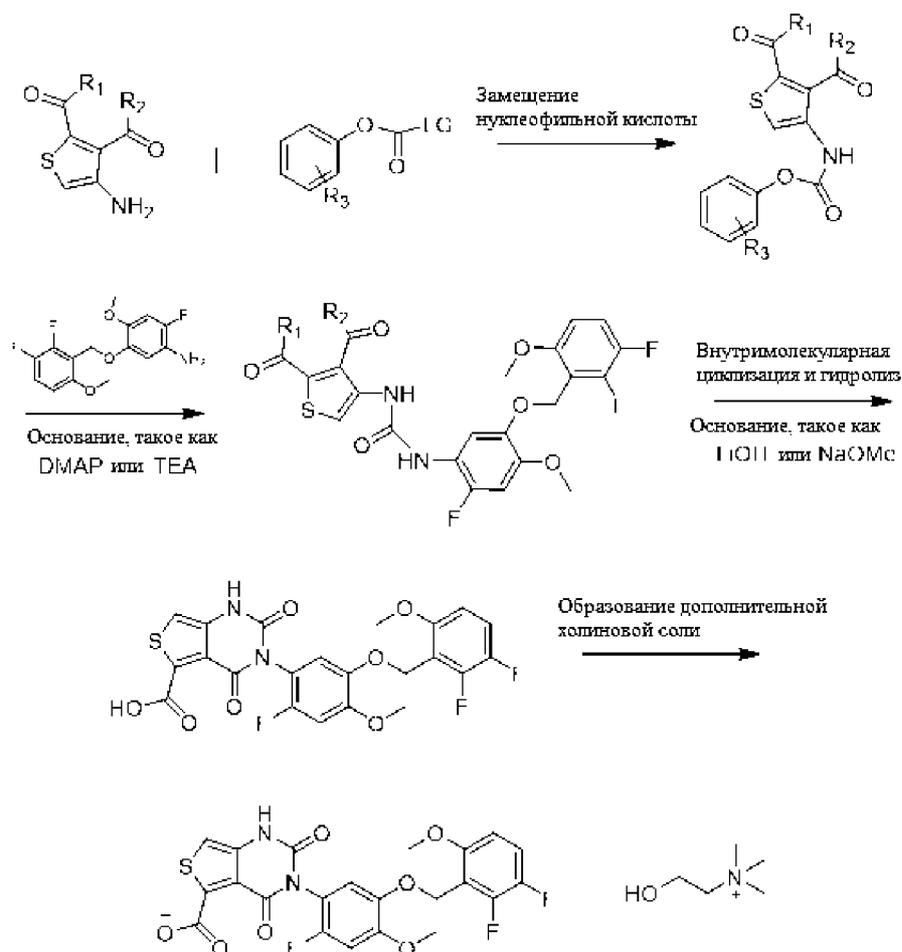
Например, агонист GnRH может представлять собой 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль. Соль может представлять собой, например, соль холина, представленную формулой (VIa),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

5



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.

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.

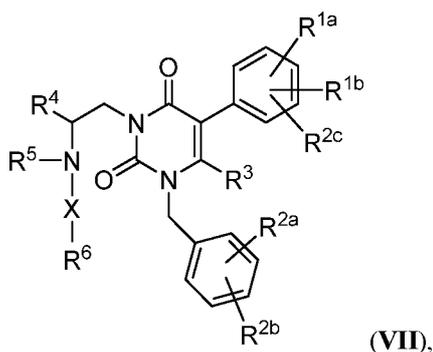
Кристаллическое соединение (VIa) охарактеризовали спектроскопически, например, в патенте США № 9 169 266, описание которого в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Вышеупомянутая кристаллическая форма, как было проиллюстрировано, демонстрирует характеристические пики порошковой 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.

5 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 10 25 до 500 мг в день, такие как дозы 100 мг в день и 200 мг в день. Дополнительная информация о дозировке представлена ниже.

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

15 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)



20 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 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$;

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;

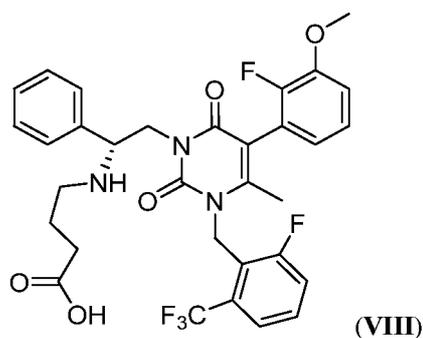
25 R_4 представляет собой фенил или C_{3-7} алкил;

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

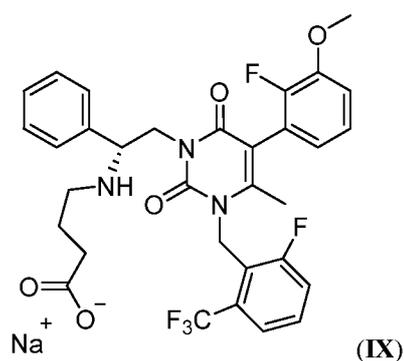
R_6 представляет собой $-\text{COOH}$ или изостер кислоты; и

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

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



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



5

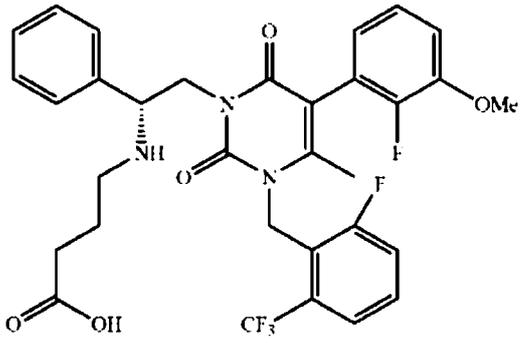
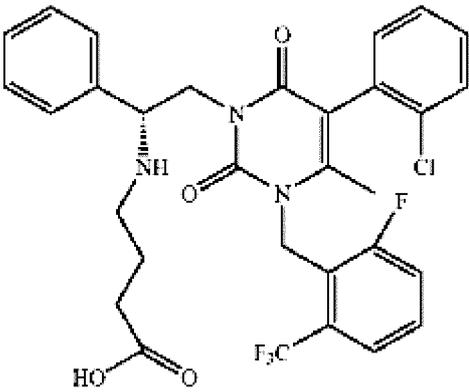
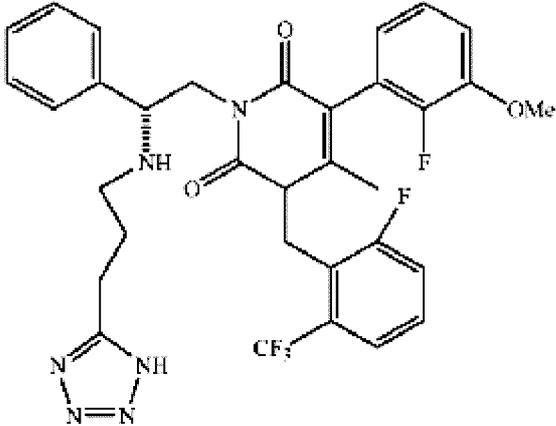
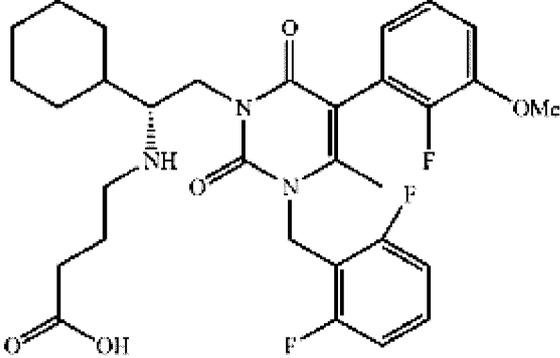
Соединение (IX), также называемая 4-((1R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-{{2-фтор-6-(трифторметил)фенил}метил}-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-1-фенилэтил)амино)бутаноатом натрия, известно в качестве элаголикса. Другие антагонисты GnRH данного химического класса, которые можно применять для лечения эстрогензависимых заболеваний в соответствии с композициями и способами данного изобретения, включают соединения, описанные в патенте США № 7 056 927, 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.

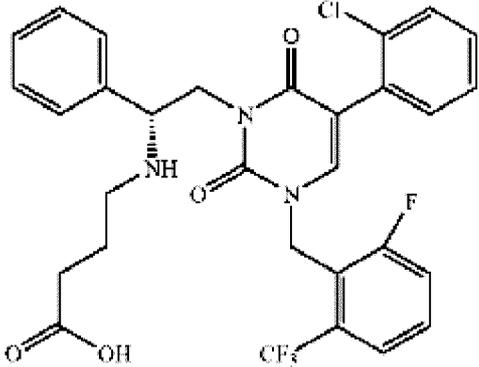
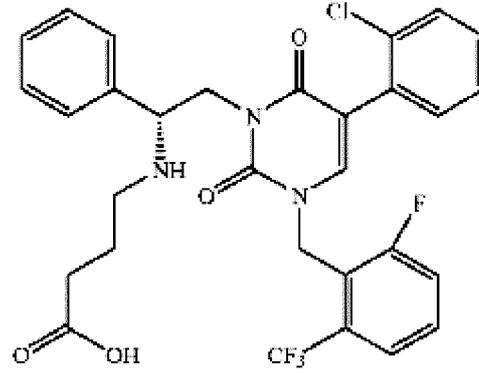
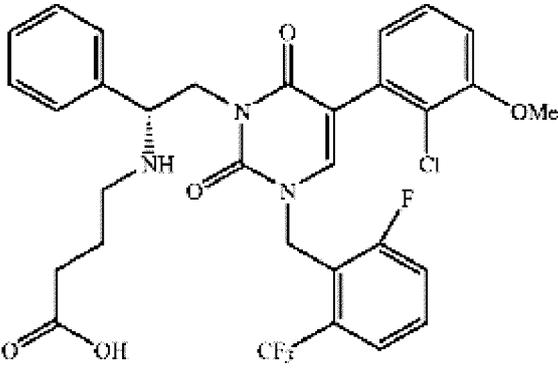
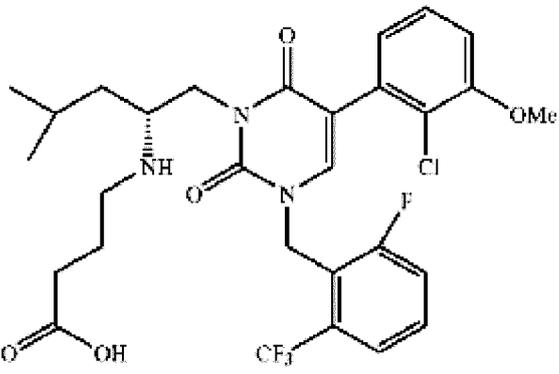
10

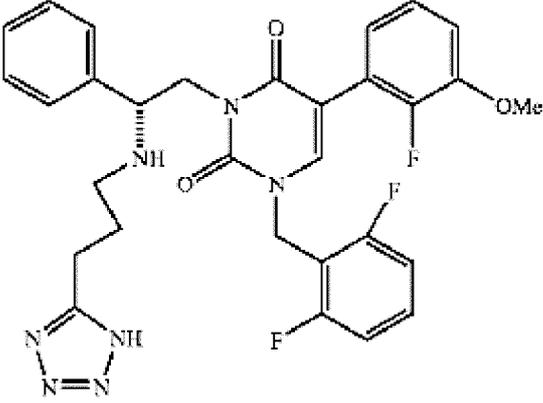
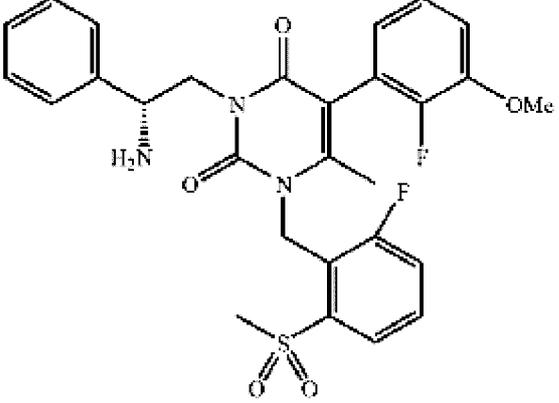
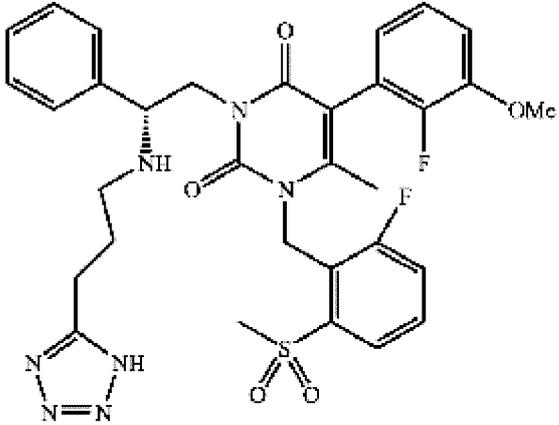
15

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

№	Соединение	Приведенные спектральные свойства
---	------------	-----------------------------------

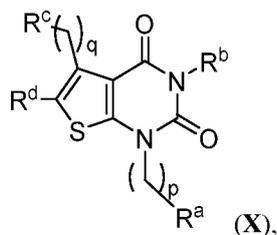
1		<p>ВЭЖХ-МС (СI) m/z 632,2 (MH⁺), tR = 26,45</p>
2		<p>МС (СI) m/z 618,2 (MH⁺) tR=1,005</p>
3		<p>ВЭЖХ-МС (СI) m/z 656,2 (MH⁺), tR=2,128 мин</p>
4		<p>МС (СI) m/z 588,3 (MH⁺)</p>

5		<p>ВЭЖХ-МС (CI) m/z 604,1, 606,1 (MH⁺), $tR=2,511$</p>
6		<p>ВЭЖХ-МС (CI) m/z 604,1, 606,1 (MH⁺), $tR=26,98$</p>
7		<p>ВЭЖХ-МС (CI) m/z 634,2, 636,2 (MH⁺), $tR=24,925$</p>
8		<p>МС (CI) m/z 614,1, 616,1 (MH⁺), $tR=6,550$ мин</p>

9		<p>ВЭЖХ-МС (СI) m/z 592,3 (MH⁺), $tR=2,150$</p>
10		<p>ВЭЖХ-МС (СI) $m/z=$ 556,2 (M+H⁺), $tR= 2,354$</p>
11		

Тиено[2,3d]пиримидины

5 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^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, 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^b представляет собой необязательно замещенную азотсодержащую гетероциклическую группу;

R^c представляет собой необязательно замещенную аминогруппу;

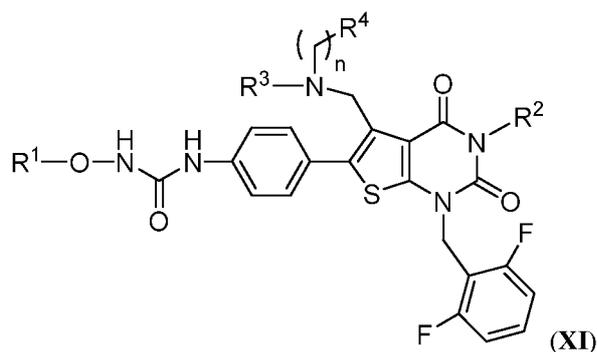
R^d представляет собой необязательно замещенную арильную группу;

p равно целому числу от 0 до 3; и

q равно целому числу от 0 до 3;

или их фармацевтически приемлемая соль;

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



где R¹ представляет собой C₁₋₄алкил;

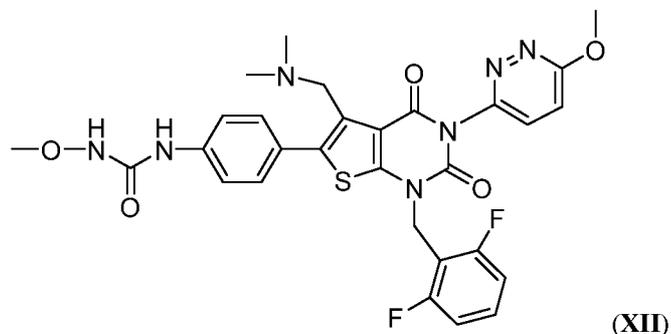
R² представляет собой (1) C₁₋₆алкил, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') гидроксигруппы, (2') C₁₋₄алкокси, (3') C₁₋₄алкокси-карбонила, (4') ди-C₁₋₄алкилкарбамоила, (5') 5–7-членной азотсодержащей гетероциклической группы, (6') C₁₋₄алкил-карбонила и (7') галогена, (2) C₃₋₈циклоалкил, который может иметь (1') гидроксильную группу или (2') моно-C₁₋₄алкил-карбониламино, (3) 5–7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') галогена, (2') гидроксигруппы, (3') C₁₋₄алкила и (4') C₁₋₄алкокси, (4) фенил, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') галогена, (2') C₁₋₄алкокси-C₁₋₄алкила, (3') моно-C₁₋₄алкил-карбамоил-C₁₋₄алкила, (4') C₁₋₄алкокси и (5') моно-C₁₋₄алкилкарбамоил-C₁₋₄алкокси или (5) C₁₋₄алкокси;

R³ представляет собой C₁₋₄алкил;

R⁴ представляет собой (1) водород, (2) C₁₋₄алкокси, (3) C₆₋₁₀арил, (4) N—C₁₋₄алкил-N—C₁₋₄алкилсульфониламино, (5) гидроксил или (6) 5–7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1') оксо, (2') C₁₋₄алкила, (3') гидрокси-C₁₋₄алкила, (4') C₁₋₄алкокси-карбонила, (5') моно-C₁₋₄алкил-карбамоила и (6') C₁₋₄алкилсульфонила; и

п равно целому числу от 1 до 4; необязательно при условии, что, когда R² представляет собой фенил, который может иметь заместитель, R⁴ представляет собой 5-7-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из (1) оксо, (2) гидрокси-С₁₋₄алкила, (3) С₁₋₄алкокси-карбонила, (4) моно-С₁₋₄алкил-карбамоила и (5) С₁₋₄алкилсульфонила;

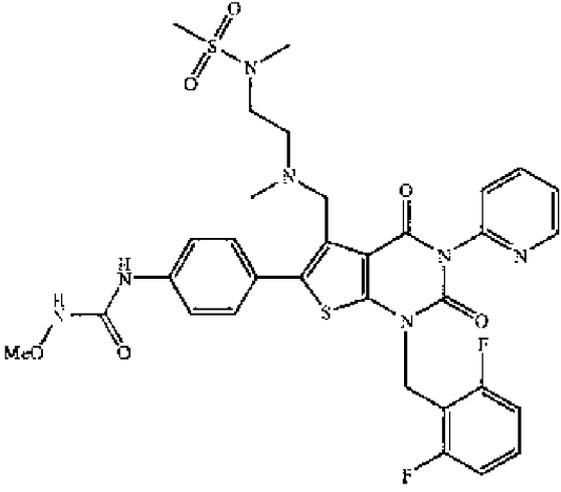
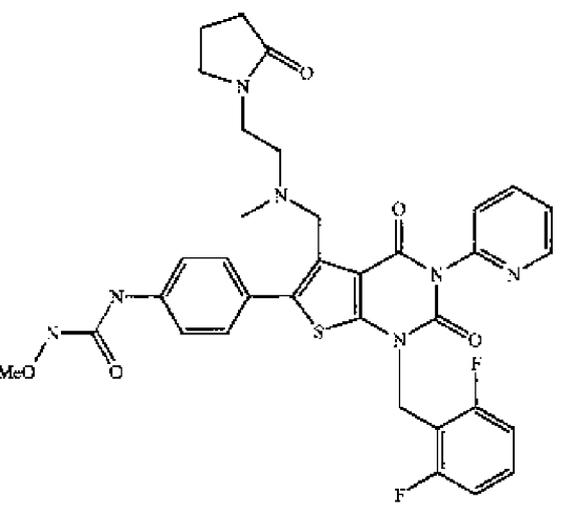
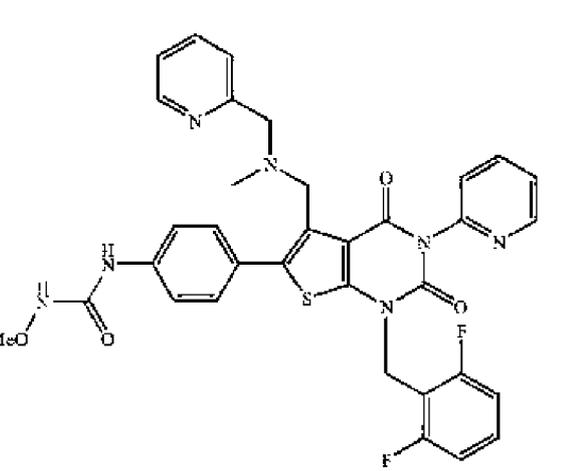
или его фармацевтически приемлемую соль. Например, агонист GnRH может представлять собой соединение, представленное формулой (XII), ниже.

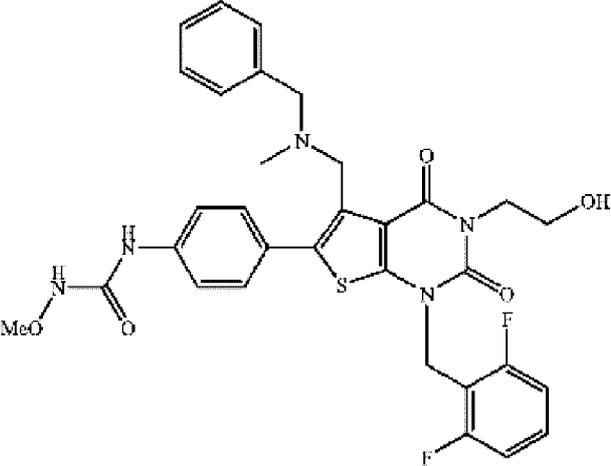
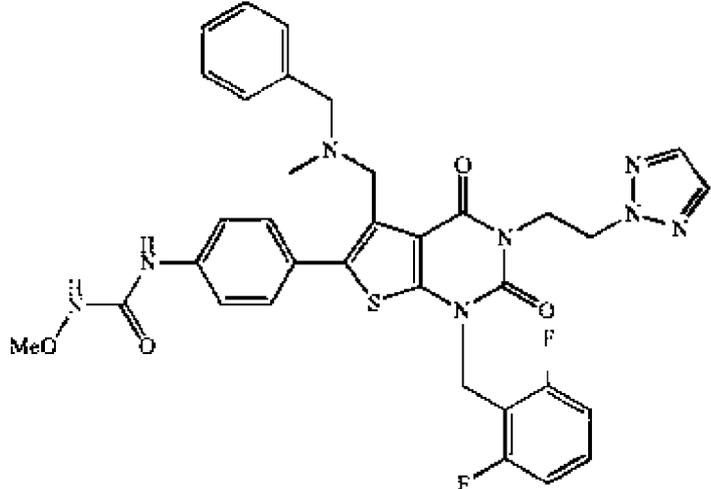
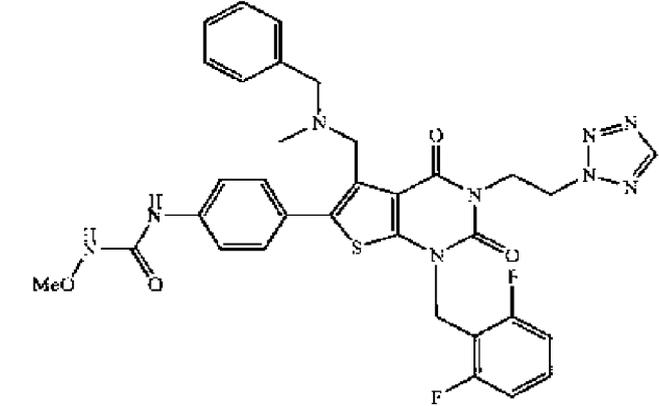


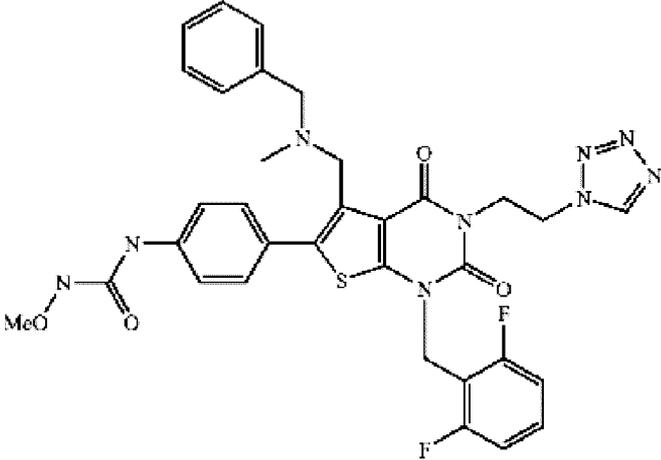
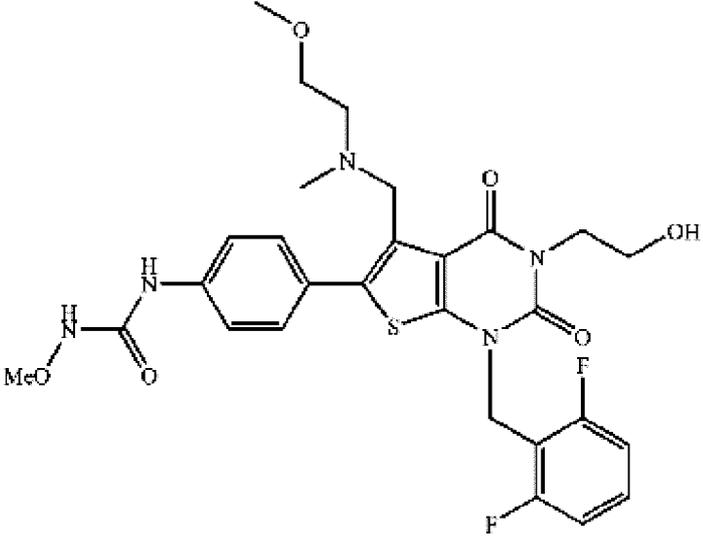
Соединение (XII), также называемое N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротieno[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевной, известно в качестве релуголика. Другие антагонисты GnRH данного химического класса, которые можно применять 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.

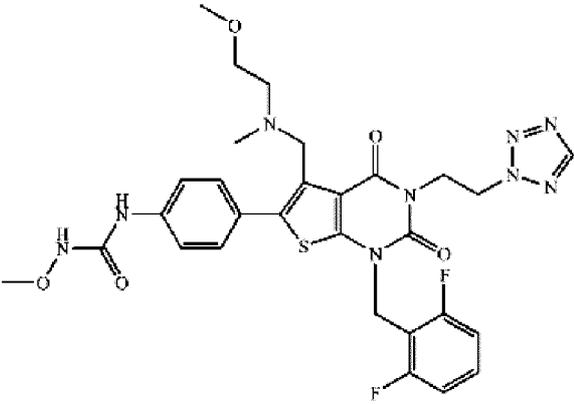
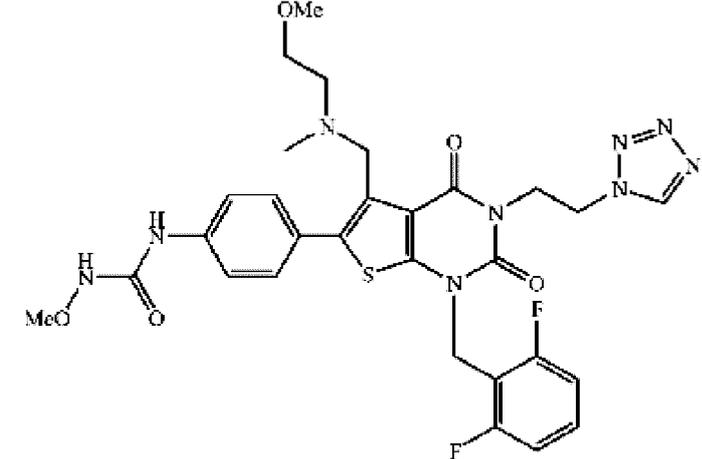
Таблица 3. Примеры тиено[2,3d]пиримидиновых антагонистов GnRH, пригодных для лечения эстрогензависимых заболеваний

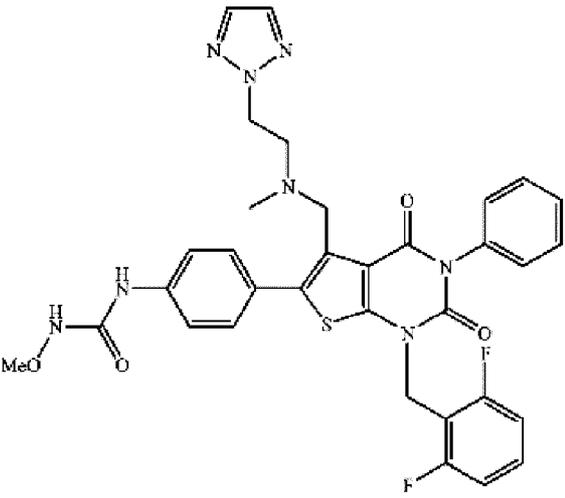
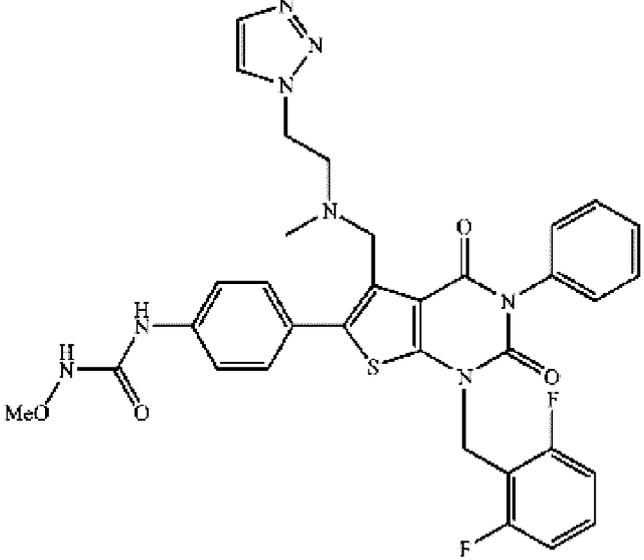
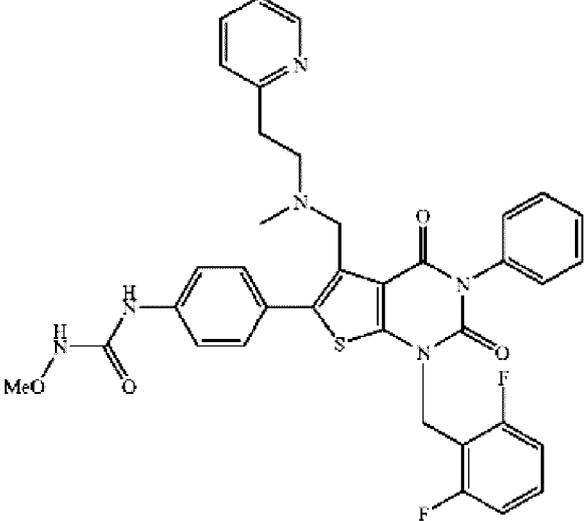
№	Соединение	Приведенные спектральные свойства
1		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 2,05 (3H, c), 3,56 (2H, c), 3,82 (3H, c), 3,89 (2H, c), 5,34 (2H, шир. c), 6,91 (2H, т, J=8,0 Гц), 7,1-7,45 (9H, м), 7,56 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,65 (1H, c), 7,75 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,91 (1H, дт, J=2,0, 7,7 Гц), 8,7-8,75 (1H, м).

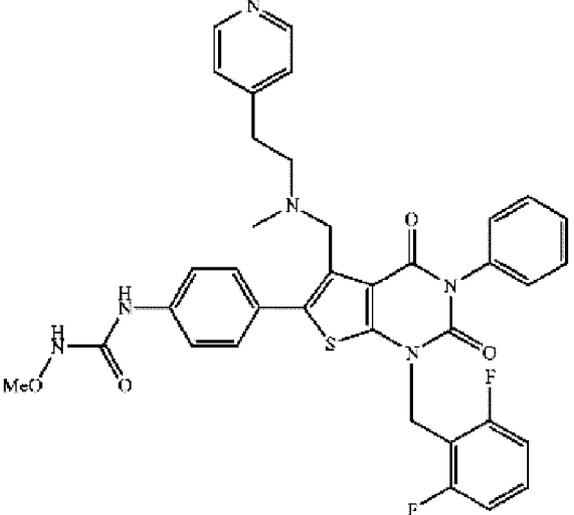
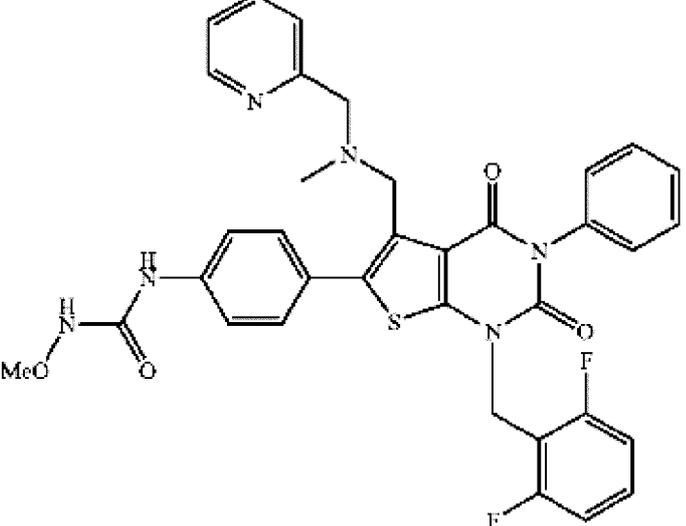
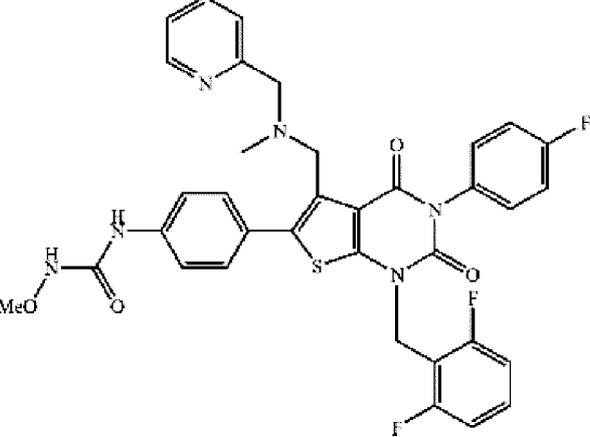
2		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,11 (3H, c), 2,45-2,6 (2H, м), 2,70 (3H, c), 2,75 (3H, c), 3,1-3,25 (2H, м), 3,80 (2H, c), 3,83 (3H, c), 5,36 (2H, шир. c), 6,93 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,14 (1H, c), 7,2-7,6 (7H, м), 7,65 (1H, c), 7,85-7,95 (1H, м), 8,65-8,75 (1H, м).
3		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,7-1,85 (2H, м), 2,17 (3H, c), 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, c), 3,83 (3H, c), 5,36 (2H, шир. c), 6,93 (2H, т, $J=8,4$ Гц), 7,16 (1H, c), 7,2-7,7 (8H, м), 7,85-7,95 (1H, м), 8,65-8,75 (1H, м).
4		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,10 (3H, c), 3,70 (2H, c), 3,82 (3H, c), 3,96 (3H, c), 5,34 (2H, шир. c), 6,85-7,7 (14H, м), 7,85-7,95 (1H, м), 8,4-8,5 (1H, м), 8,65-8,75 (1H, м).

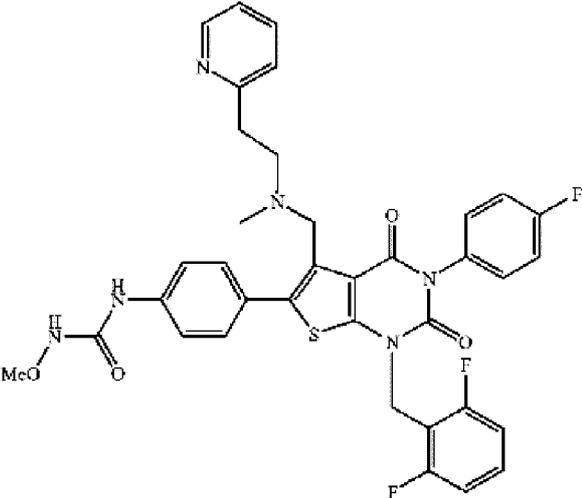
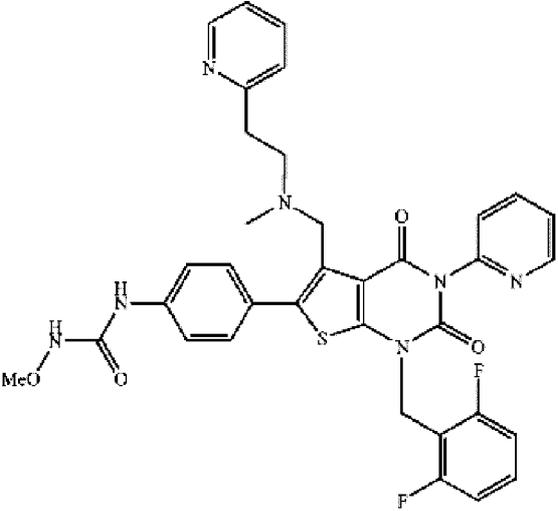
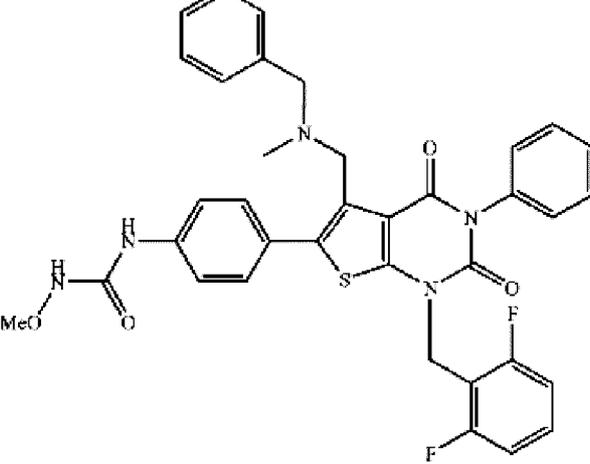
5		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,04 (3H, c), 2,5-2,65 (1H, м), 3,58 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,91 (2H, c), 3,9-4,0 (2H, м), 4,37 (2H, т, $J=5,0$ Гц), 5,34 (2H, c), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,1-7,4 (7H, м), 7,54 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,66 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,6-7,7(1H, м).
6		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,04 (3H, c), 3,51 (2H, c), 3,82 (3H, c), 3,86 (2H, c), 4,57 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 4,81 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 5,28 (2H, c), 6,91 (2H, т, $J=8,4$ Гц), 7,15-7,35 (6H, м), 7,46 (2H, c), 7,53 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,62 (1H, c), 7,70 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 7,75 (1H, c).
7		2-ильная форма (1) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,02 (3H, c), 3,51 (2H, c), 3,83 (5H, c), 4,6-4,7 (2H, м), 5,0-5,1 (2H, м), 5,28 (2H, c), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,12 (1H, c), 7,2-7,75 (11H, м), 8,38 (1H, c).

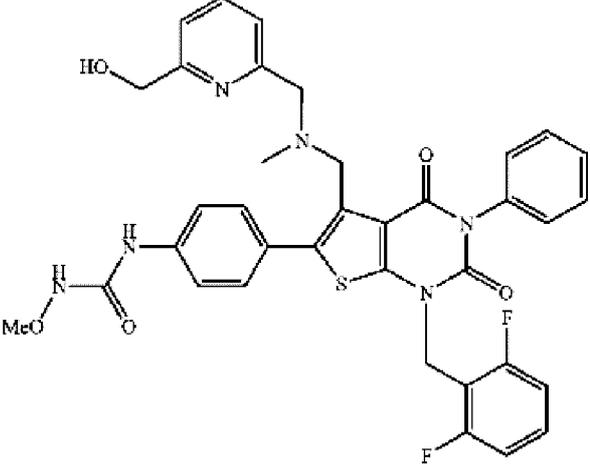
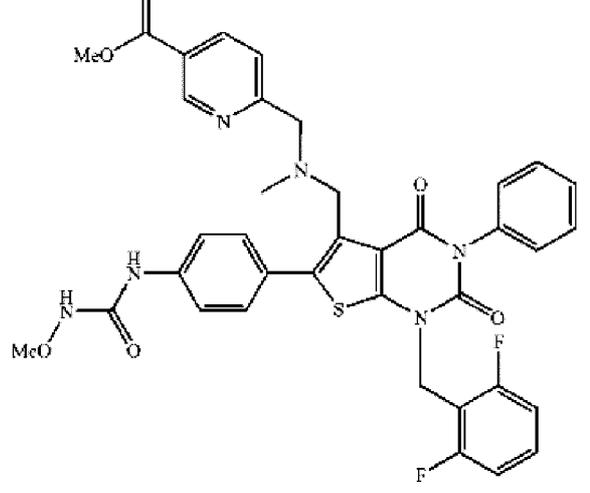
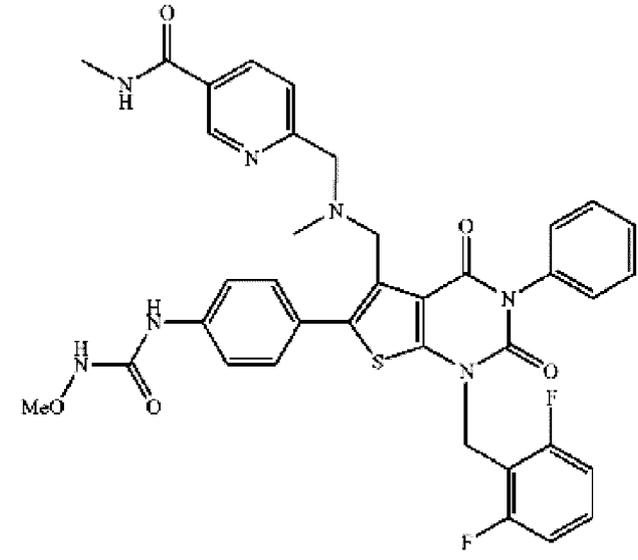
		<p>1-ильная форма (2)</p> <p>^1H-ЯМР (CDCl_3) δ: 2,01 (3H, c), 3,51 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,8-4,0 (2H, м), 4,6-4,7 (2H, м), 4,8-4,9 (2H, м), 5,30 (2H, c), 6,65-6,75 (1H, м), 6,85-7,0 (2H, м), 7,1-7,7 (1H, м), 8,68 (1H, c).</p>
8		<p>^1H-ЯМР (CDCl_3) δ: 2,11 (3H, c), 2,65 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,30 (3H, 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).</p>

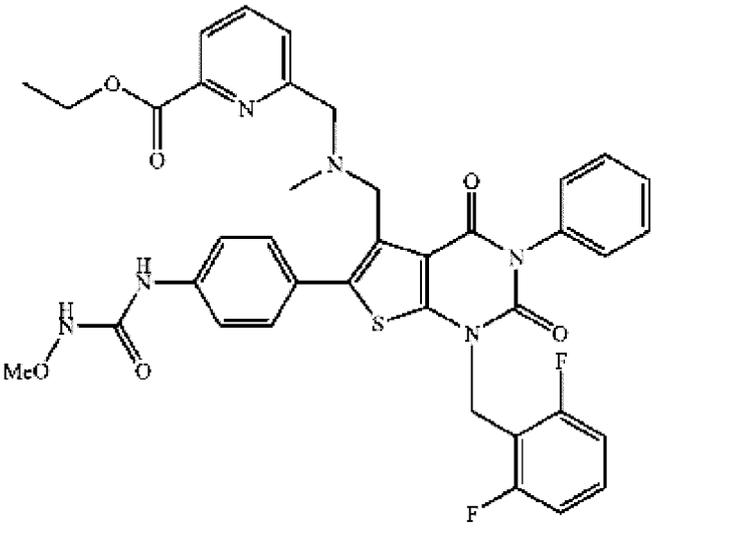
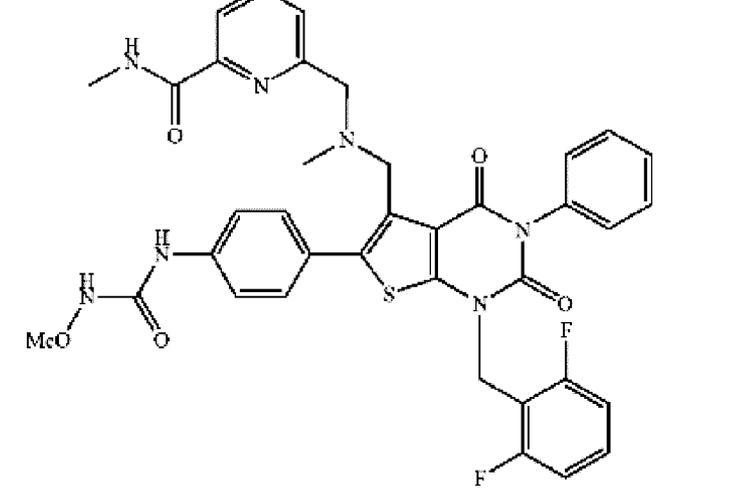
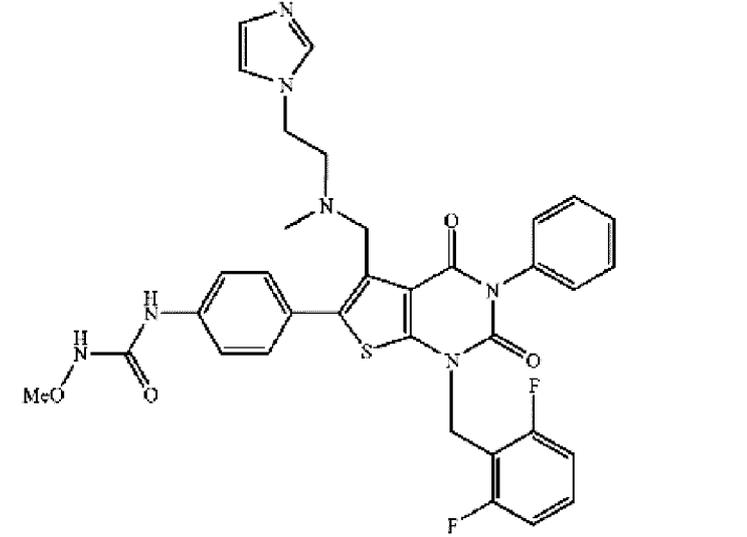
9		<p>2-ильная форма (1)</p> <p>^1H-ЯМР (CDCl_3) δ: 2,10 (3H, шир. с), 2,55-2,65 (2H, м), 3,31 (3H, с), 3,4-3,5 (2H, м), 3,76 (2H, с), 3,82 (3H, с), 4,62 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 5,02 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 5,27 (2H, с), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,13 (1H, с), 7,25-7,4 (1H, м), 7,5-7,65 (5H, м), 8,43 (1H, с).</p>
10		<p>1-ильная форма (2)</p> <p>^1H-ЯМР (CDCl_3) δ: 2,07 (3H, с), 2,55-2,65 (2H, м), 3,30 (3H, с), 3,4-3,5 (2H, м), 3,74 (2H, с), 3,82 (3H, с), 4,55-4,65 (2H, м), 4,8-4,9 (2H, м), 5,30 (2H, с), 6,93 (2H, т, $J=7,8$ Гц), 7,10 (1H, с), 7,2-7,4 (1H, м), 7,5-7,65 (5H, м), 8,69 (1H, с).</p>

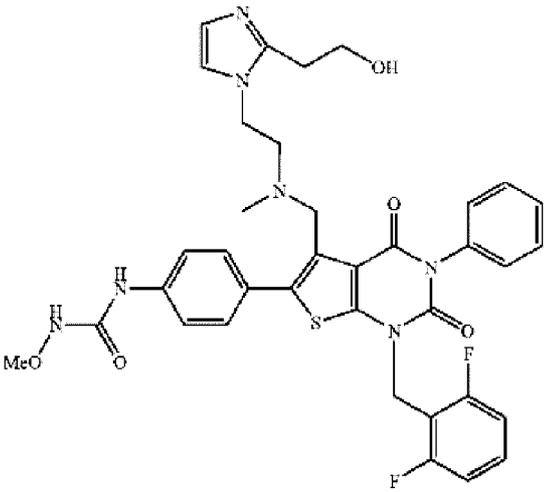
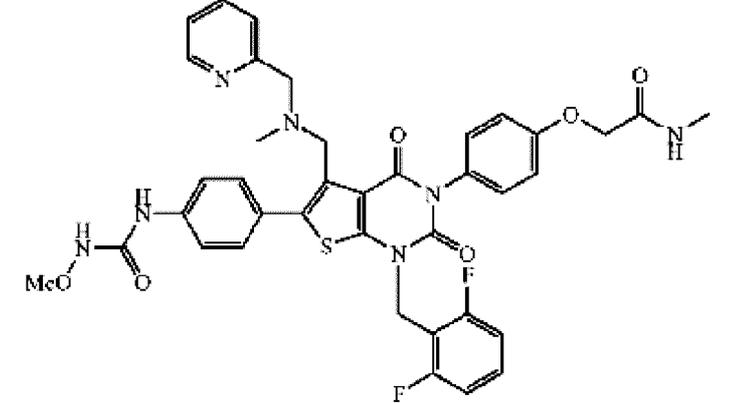
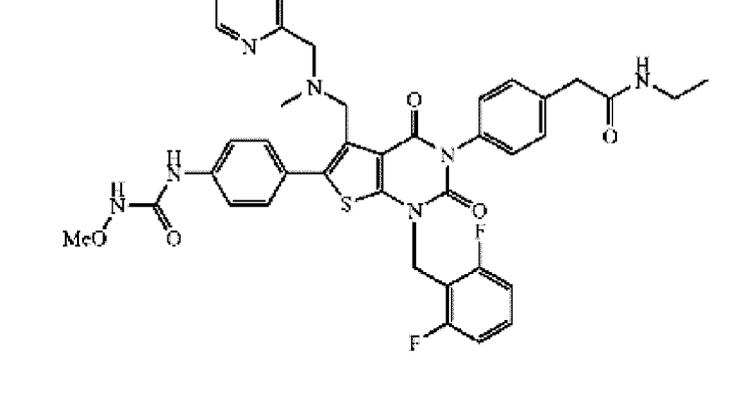
11	 	<p>2-ильная форма (1)</p> <p>^1H-ЯМР (CDCl_3) δ: 2,23 (3H, c), 3,00 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 3,78 (2H, c), 3,82 (3H, c), 4,45 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 5,37 (2H, c), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 6,85-6,95 (1H, м), 7,11 (1H, c), 7,2-7,6 (12H, м).</p> <p>1-ильная форма (2)</p> <p>^1H-ЯМР (CDCl_3) δ: 2,14 (3H, c), 2,82 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,80 (2H, c), 3,82 (3H, c), 4,39 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 5,37 (2H, c), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 6,85-6,95 (1H, м), 7,14 (1H, c), 7,2-7,55 (11H, м), 7,63 (1H, c).</p>
12		<p>^1H-ЯМР (CDCl_3) δ: 2,20 (3H, c), 2,85 (4H, c), 3,82 (5H, c), 5,37 (2H, c), 6,93 (2H, т, $J=8,2$ 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, $J=4,0$ Гц).</p>

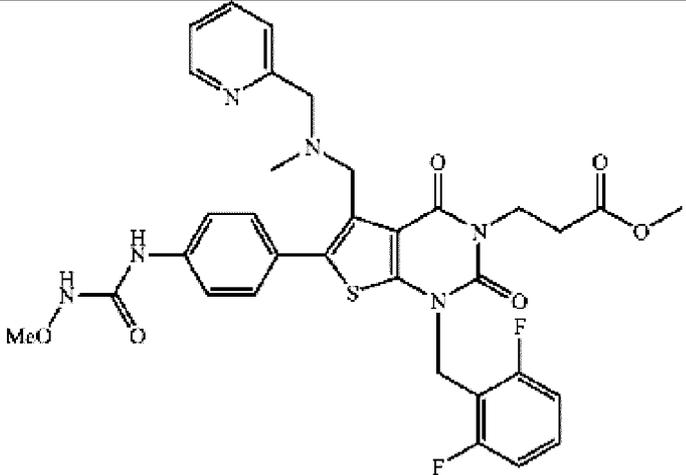
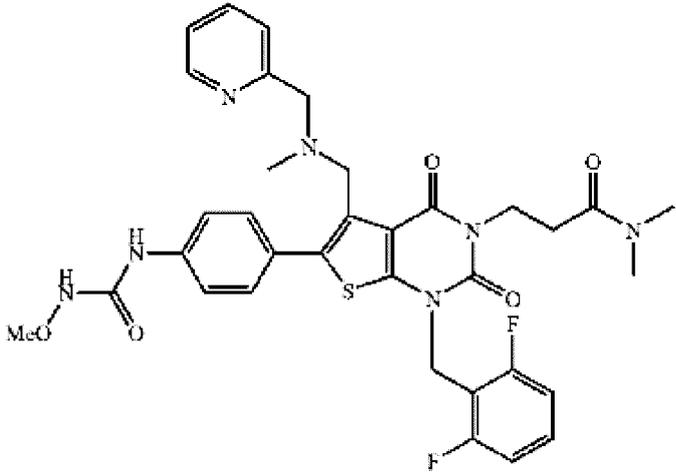
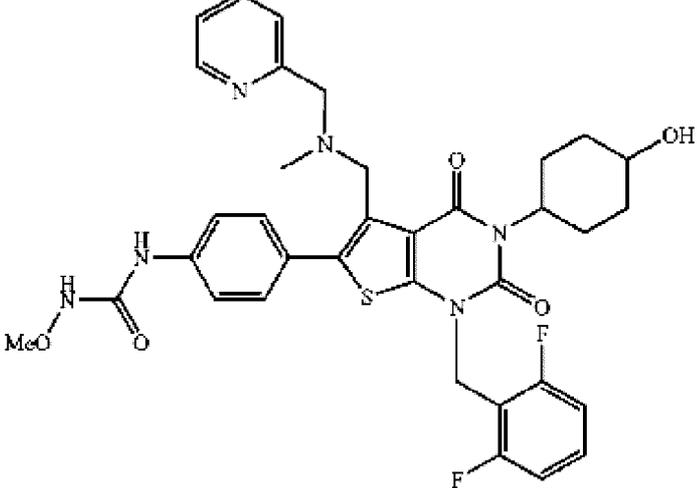
13		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,18 (3H, c), 2,68 (4H, c), 3,83 (5H, c), 5,37 (2H, c), 6,85-7,0 (5H, m), 7,16 (1H, c), 7,2-7,65 (10H, m), 8,35-8,4 (2H, m).
14		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,10 (3H, c), 3,71 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,99 (2H, c), 5,36 (2H, c), 6,92 (2H, t, $J=8,2$ Гц), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15 (1H, c), 7,2-7,35 (4H, m), 7,4-7,65 (9H, m), 8,4-8,5 (1H, m).
15		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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, m), 8,4-8,5 (1H, m).

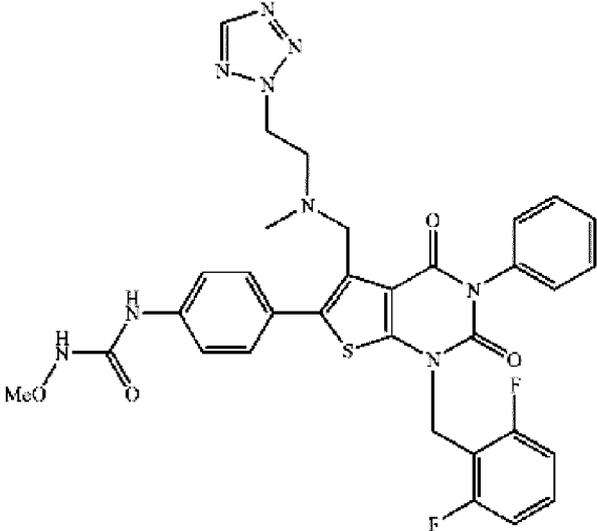
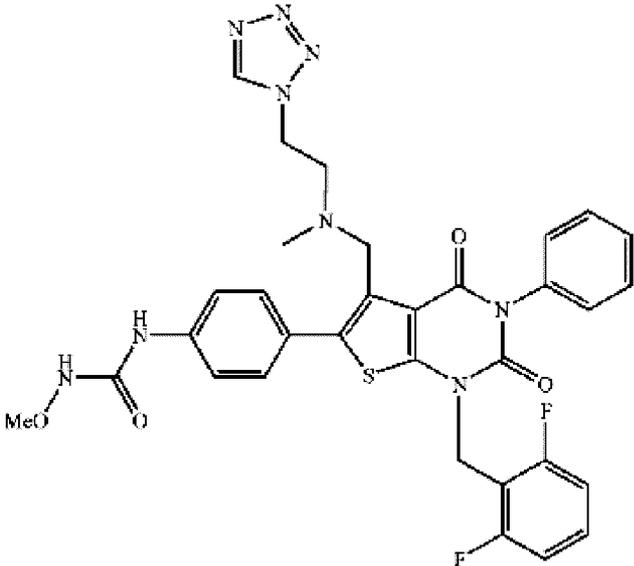
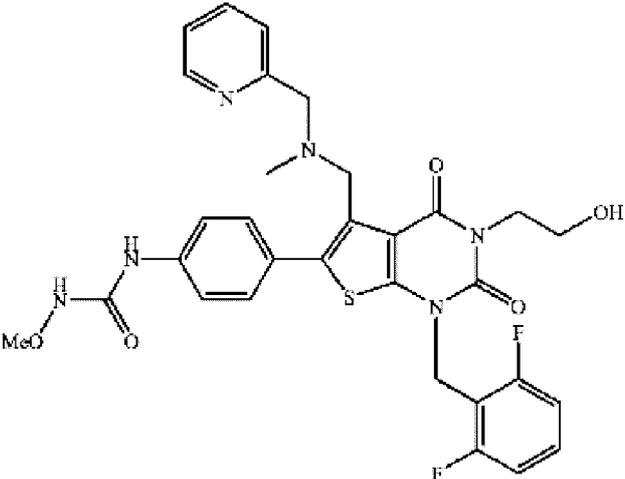
16		^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2,19 (3H, c), 2,85 (4H, c), 3,82 (5H, c), 5,36 (2H, c), 6,9 -7,55 (13H, м), 7,60 (1H, c), 8,4-8,45 (1H, м).
17		^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2,21 (3H, c), 2,8-2,9 (4H, м), 3,82 (5H, c), 5,34 (2H, шир. c), 6,85-7,75 (13H, м), 7,60 (1H, c), 7,85-7,95 (1H, м), 8,4-8,5 (1H, м), 8,65-8,75 (1H, м).
18		^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 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).

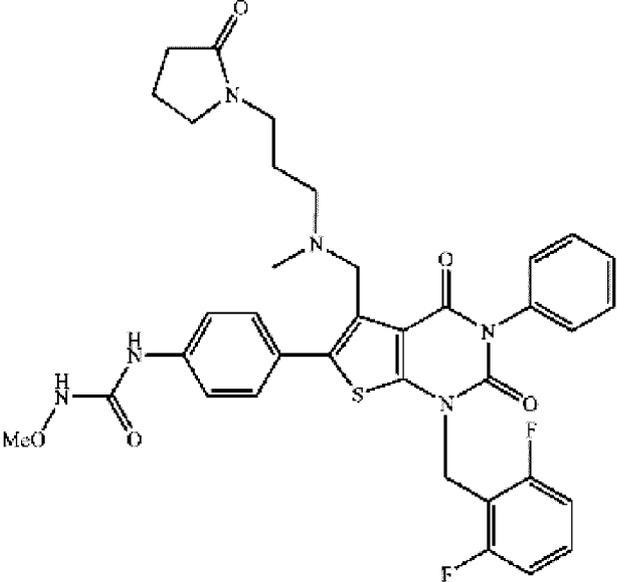
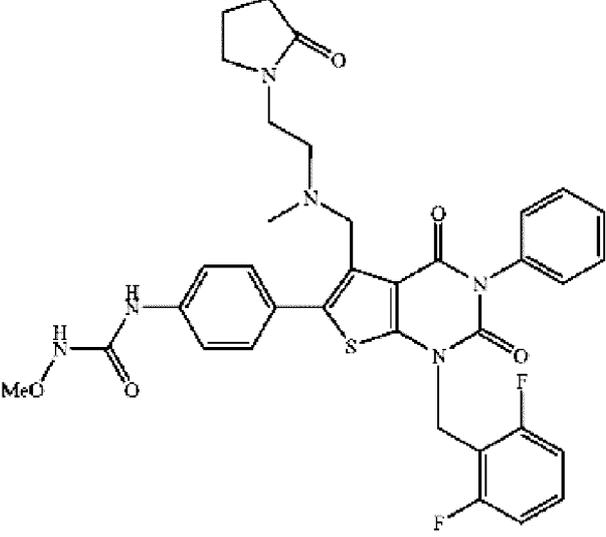
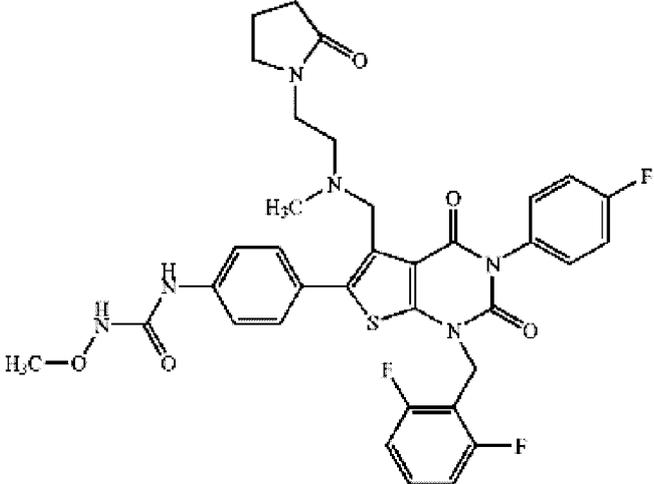
19		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,13 (3H, c), 3,72 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,97 (2H, c), 4,05-4,1 (1H, m), 4,65-4,75 (2H, m), 5,37 (2H, c), 6,93 (2H, t, $J=8,2$ Гц), 6,9-7,05 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,7 (12H, m).
20		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,09 (3H, c), 3,76 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,93 (3H, c), 3,99 (2H, c), 5,35 (2H, c), 6,92 (2H, t, $J=8,2$ Гц), 7,26 (1H, c), 7,2-7,6 (11H, m), 7,64 (1H, c), 8,05-8,15 (1H, m), 9,0-9,05 (1H, c).
21		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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, m), 6,92 (2H, t, $J=8,0$ Гц), 7,15-7,6 (12H, m), 7,71 (1H, c), 7,9-8,0 (1H, m), 8,80-8,85 (1H, m).

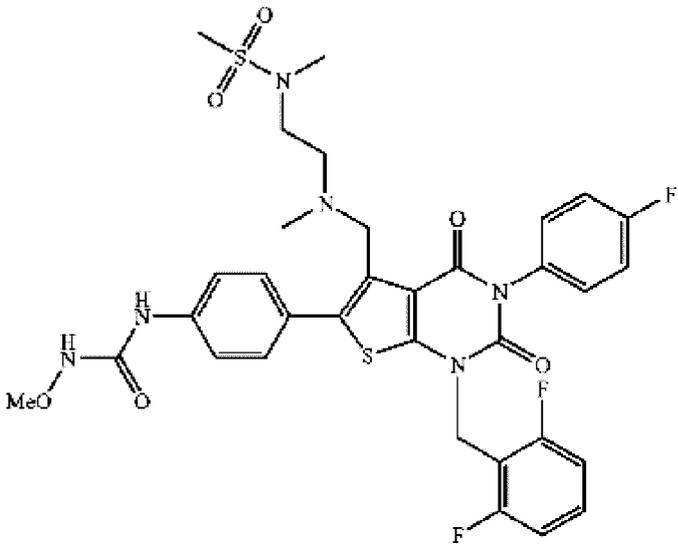
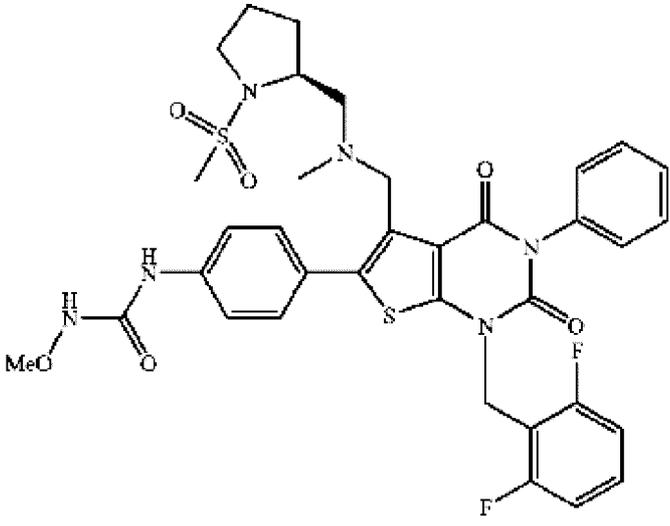
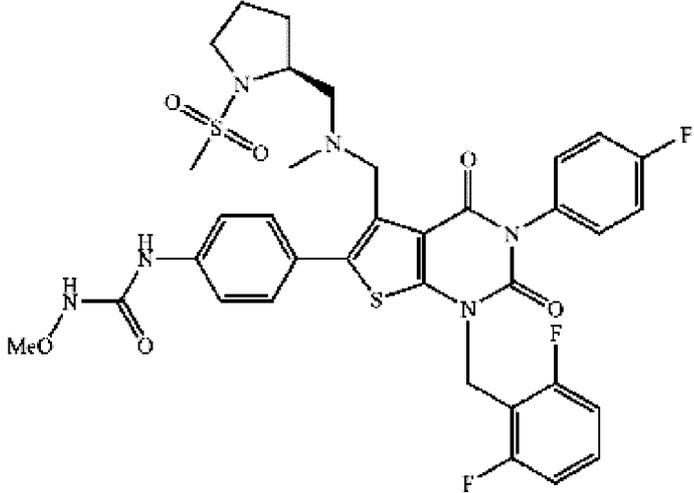
22		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,40 (3H, т, $J=7,2$ Гц), 2,10 (3H, с), 3,79 (2H, с), 3,83 (3H, с), 4,01(2H, с), 4,43 (2H, к, $J=7,2$ Гц), 5,35 (2H, с), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,15 (1H, с), 7,2-7,7 (13H, м), 7,88 (1H, д, $J=7,4$ Гц).
23		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,13 (3H, с), 2,95 (3H, д, $J=5,2$ Гц), 3,74 (2H, с), 3,84 (3H, с), 3,99 (2H, с), 5,36 (2H, с), 6,93 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,15-7,7 (13H, м), 7,9-8,1 (3H, м).
24		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,17 (3H, с), 2,6-2,8 (2H, м), 3,80 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,9-4,0 (2H, м), 5,38 (2H, с), 6,78 (1H, с), 6,85-7,0 (3H, м), 7,2-7,6 (12H, м), 7,71 (1H, с).

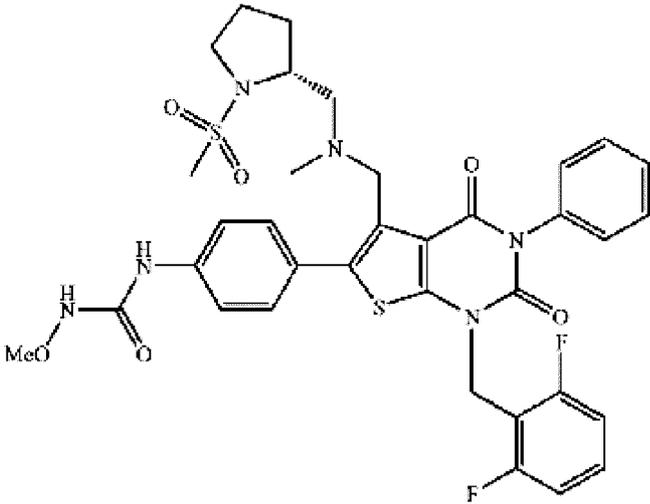
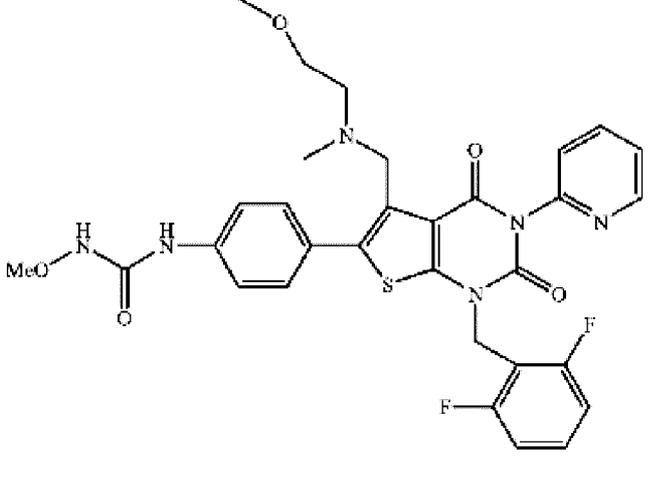
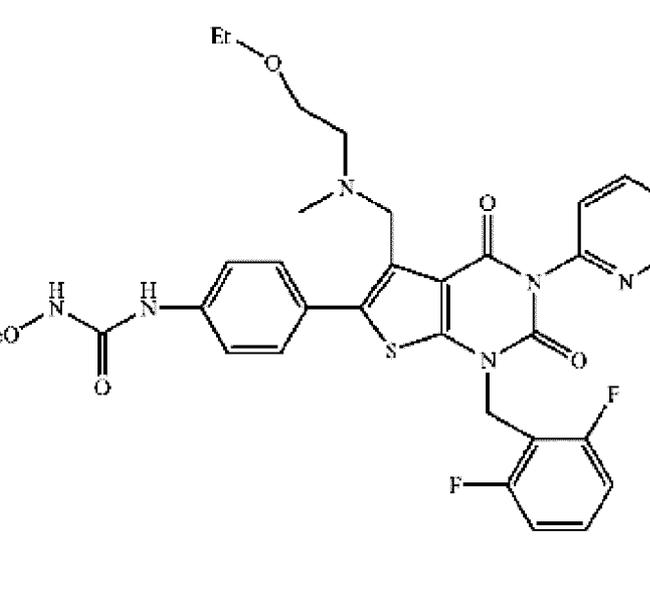
25		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,9-2,1 (2H, м), 2,16 (3H, с), 2,6-2,8 (4H, м), 3,78 (2H, с), 3,83 (2H, с), 3,9-4,0 (2H, м), 5,38 (2H, с), 6,70 (1H, с), 6,80 (1H, с), 6,94 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 7,2-7,6 (11H, м), 7,73 (1H, с).
26		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,09 (3H, с), 2,93 (3H, д, $J=4,8$ Гц), 3,72 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,97 (2H, с), 4,55 (2H, с), 5,35 (2H, с), 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10 (3H, т, $J=7,2$ Гц), 2,10 (3H, с), 3,2-3,4 (2H, м), 3,64 (2H, с), 3,72 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,98 (2H, с), 5,36 (2H, с), 5,45-5,55 (1H, м), 6,93 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 7,0-7,1 (1H, м), 7,16 (1H, с), 7,25-7,7 (12H, м), 8,44 (1H, д, $J=4,0$ Гц).

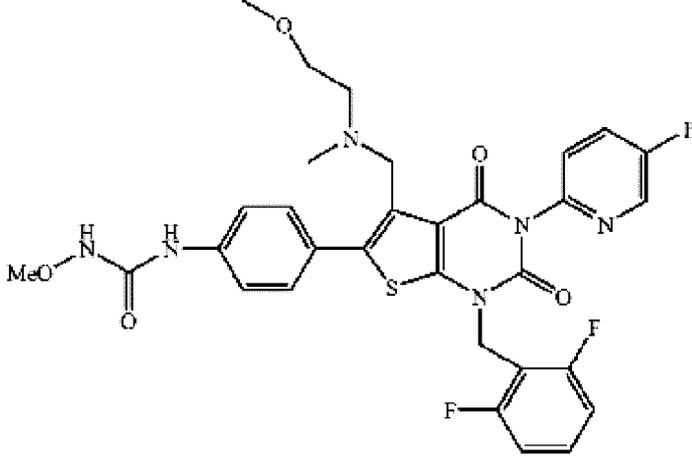
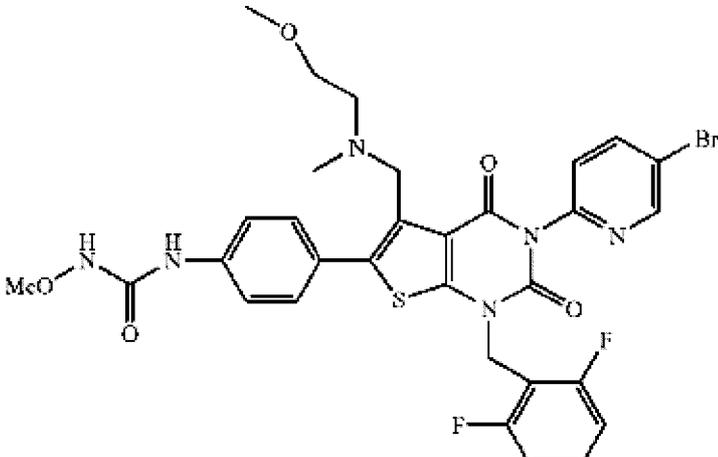
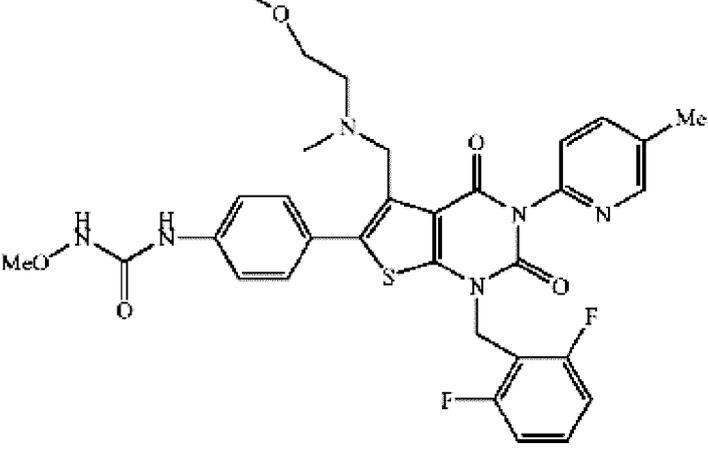
28		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,10 (3H, c), 2,65-2,8 (2H, м), 3,68 (3H, c), 3,72 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,98 (2H, c), 4,3-4,5 (2H, м), 5,31 (2H, c), 6,91 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 7,0-7,4 (5H, м), 7,45-7,65 (5H, м), 8,4-8,5 (1H, м).
29		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,09 (3H, c), 2,75 (3H, д, $J=7,8$ 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,4-1,8 (4H, м), 2,0-2,1 (2H, м), 2,12 (3H, c), 2,55-2,75 (2H, м), 3,73 (2H, c), 3,7-3,8 (1H, м), 3,82 (3H, c), 3,98 (2H, c), 4,9-5,1 (1H, шир. м), 5,29 (2H, c), 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).

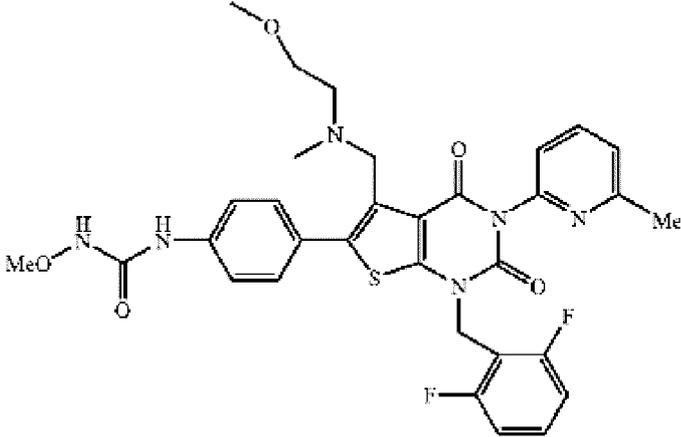
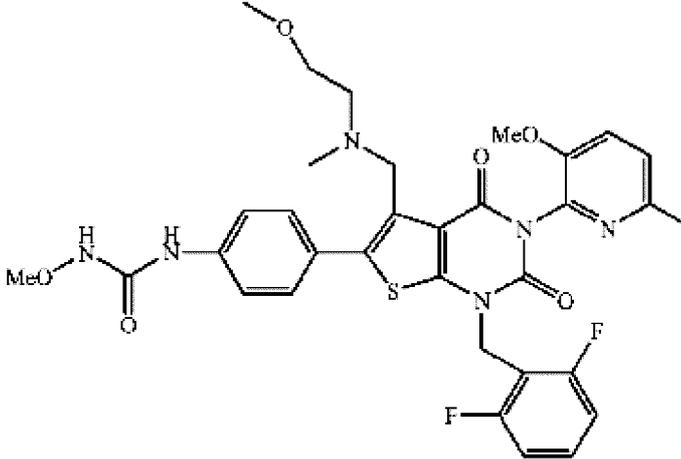
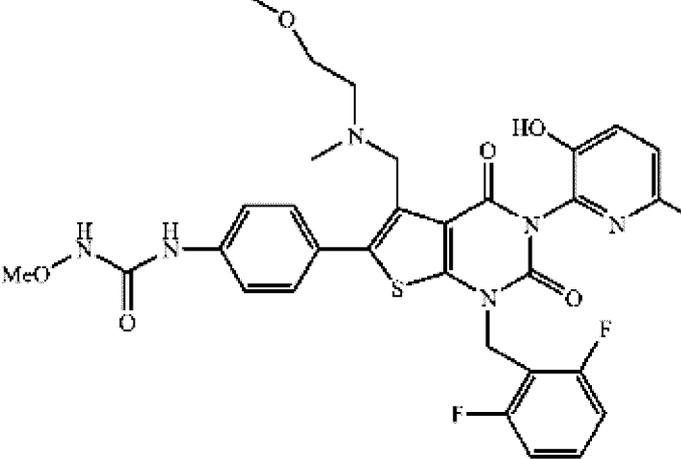
31	 	<p>2-ильная форма (1)</p> <p>^1H-ЯМР (CDCl_3) δ: 2,25 (3H, c), 3,04 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,78 (2H, c), 3,83 (3H, c), 4,66 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 5,38 (2H, c), 6,94 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 7,16 (1H, c), 7,2-7,6 (10H, м), 7,64 (1H, c), 8,30 (1H, c).</p> <p>1-ильная форма (2)</p> <p>^1H-ЯМР (CDCl_3) δ: 2,02 (3H, c), 2,7-2,8 (2H, м), 3,78 (2H, c), 3,83 (3H, c), 4,4-4,5 (2H, м), 5,38 (2H, c), 6,92 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 7,17 (1H, c), 7,25-7,65 (10H, м), 7,66 (1H, c).</p>
32		<p>^1H-ЯМР (CDCl_3) δ: 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).</p>

33		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,5-1,7 (2H, м), 1,8-2,0 (2H, м), 2,05 (3H, с), 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, с), 3,83 (3H, с), 5,37 (2H, с), 6,93 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 7,15 (1H, с), 7,2-7,6 (10H, м), 7,67 (1H, с).
34		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,7-1,85 (2H, м), 2,14 (3H, с), 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, с), 3,83 (3H, с), 5,38 (2H, с), 6,93 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 7,18 (1H, с), 7,25-7,7 (11H, м).
35		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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).

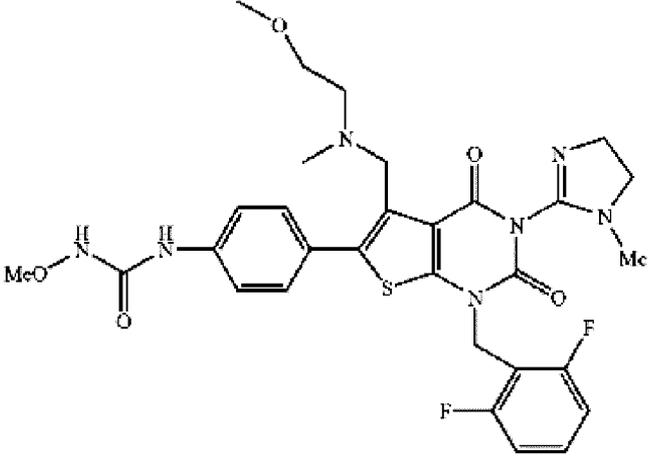
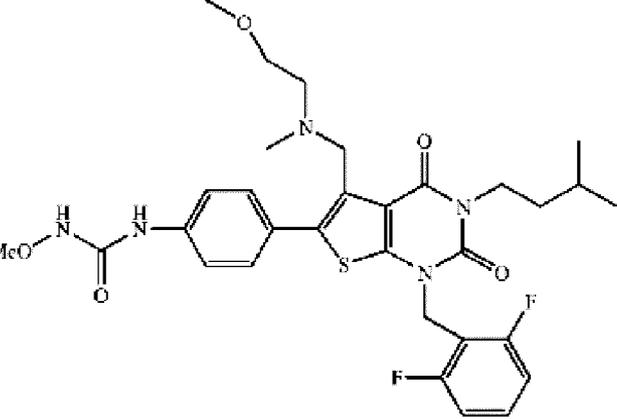
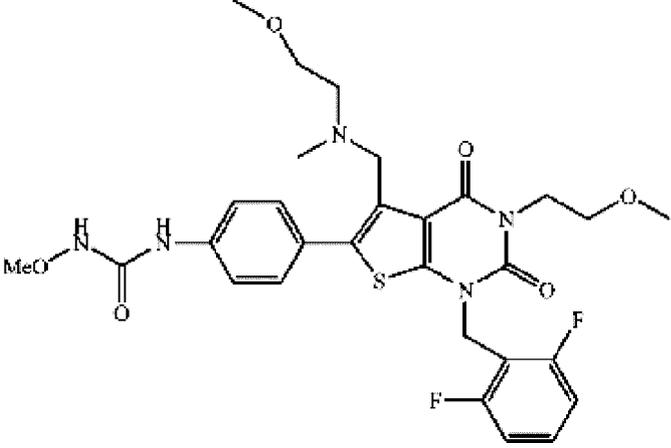
36		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,13 (3H, c), 2,55 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,70 (3H, c), 2,71 (3H, c), 3,15 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,81 (2H, c), 3,83 (3H, c), 5,37 (2H, c), 6,93 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,1-7,7 (11H, м).
37		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,7-1,85 (4H, м), 2,08 (3H, c), 2,2-2,4 (1H, м), 2,5-2,65 (1H, м), 2,72 (3H, c), 3,15-3,3 (2H, м), 3,7-3,9 (3H, м), 3,83 (3H, c), 5,37 (2H, c), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,13 (1H, c), 7,2-7,7 (11H, м).
38		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,7-1,85 (4H, м), 2,09 (3H, c), 2,25-2,35 (1H, м), 2,55 -2,65 (1H, м), 2,71 (3H, c), 3,15-3,3 (2H, м), 3,65-3,7 (2H, м), 3,74 (1H, д, $J=12,0$ Гц), 3,83 (3H, c), 3,87 (1H, д, $J=12,0$ Гц), 5,36 (2H, c), 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, c).

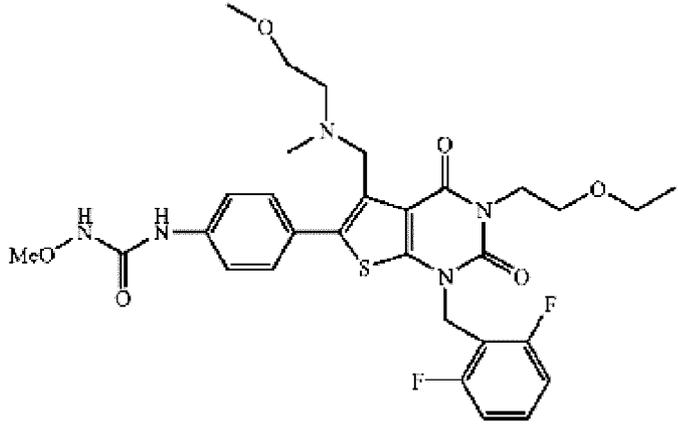
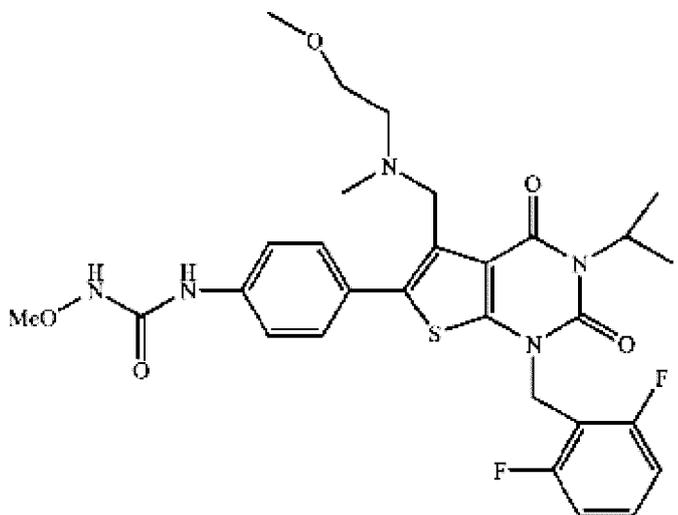
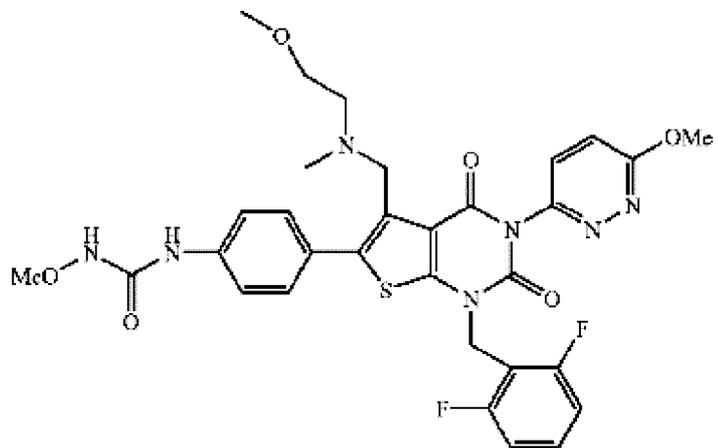
39		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,7-1,85 (4H, м), 2,08 (3H, с), 2,2-2,4 (1H, м), 2,5-2,65 (1H, м), 2,72 (3H, с), 3,15-3,3 (2H, м), 3,7-3,9 (3H, м), 3,83 (3H, с), 5,37 (2H, с), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,13 (1H, с), 7,2-7,7 (11H, м).
40		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,15 (3H, с), 2,62 (2H, т, $J=5,9$ 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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).

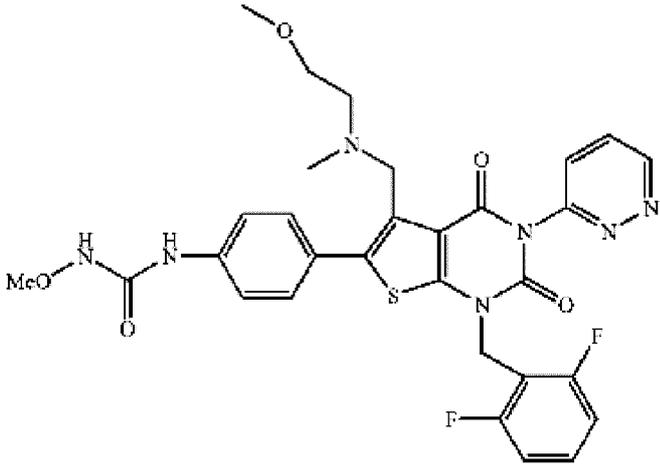
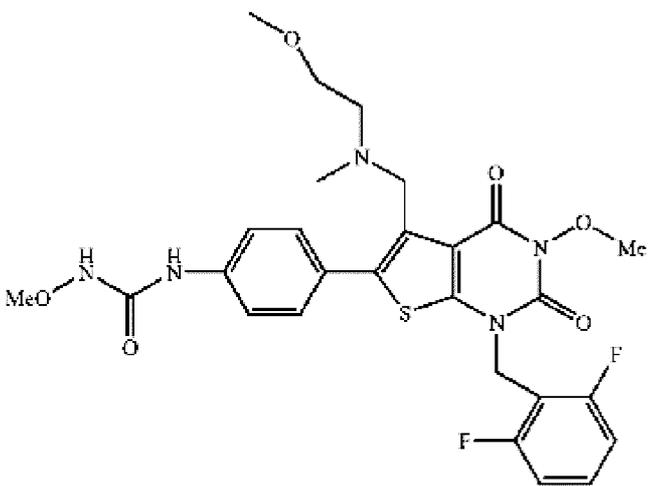
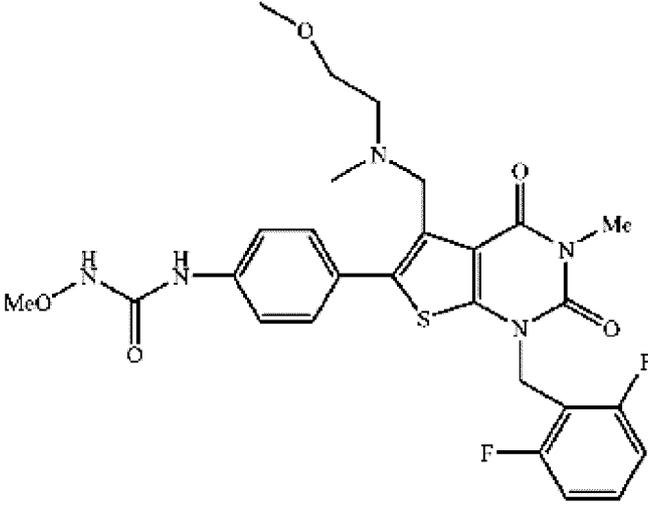
42		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,13 (3H, c), 2,62 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,26 (3H, c), 3,41 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,80 (2H, шир. c), 3,82 (3H, c), 5,33 (2H, шир. c), 6,92 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 7,19 (1H, c), 7,28-7,38 (2H, м), 7,52-7,63 (6H, м), 8,51 (1H, д, $J=3,0$ Гц).
43		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,13 (3H, c), 2,62 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,26 (3H, c), 3,41 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 3,78 (2H, шир. c), 3,80 (3H, c), 5,32 (2H, шир. c), 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, c), 7,54 (2H, д, $J=9,0$ Гц), 7,60 (2H, д, $J=9,0$ Гц), 7,64 (1H, c), 7,98 (1H, дд, $J=2,7$ Гц, 8,4 Гц), 8,72 (1H, д, $J=2,7$ Гц).
44		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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).

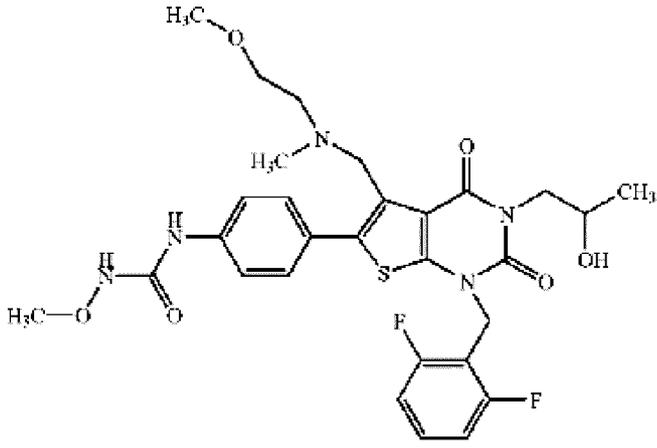
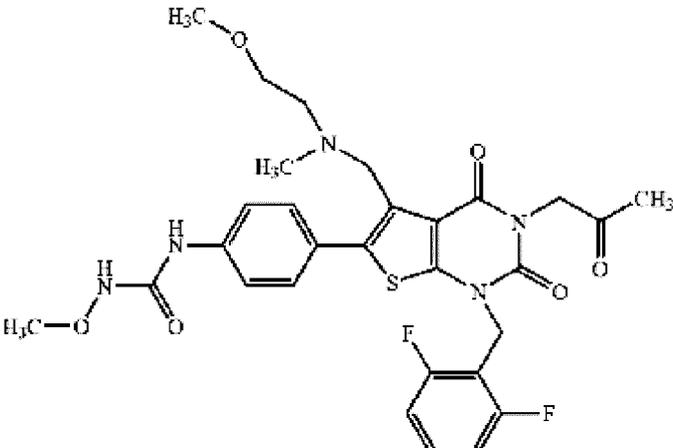
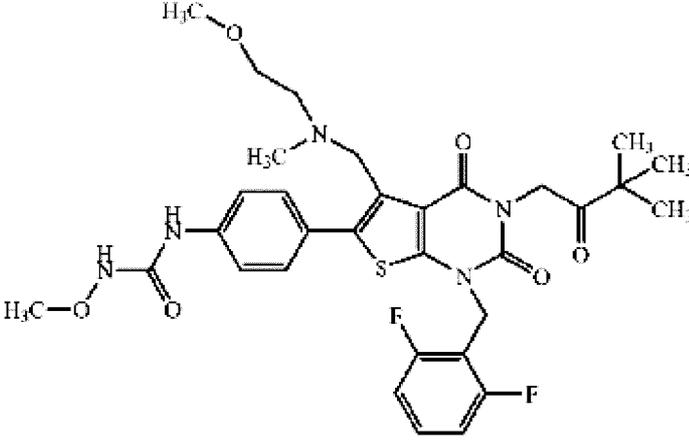
45		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,15 (3H, c), 2,60 (3H, c), 2,62 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,27 (3H, c), 3,41 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,66-3,94 (2H, м), 3,81 (3H, c), 5,15 (1H, д, $J=15,3$ Гц), 5,48 (1H, д, $J=15,3$ Гц), 6,91 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 7,16 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,25 (1H, 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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).

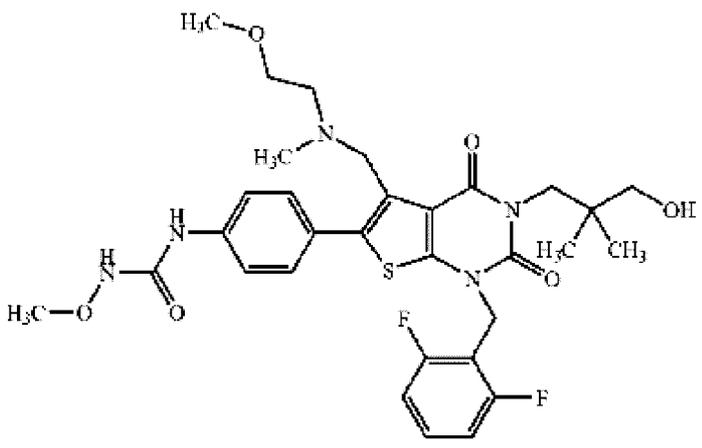
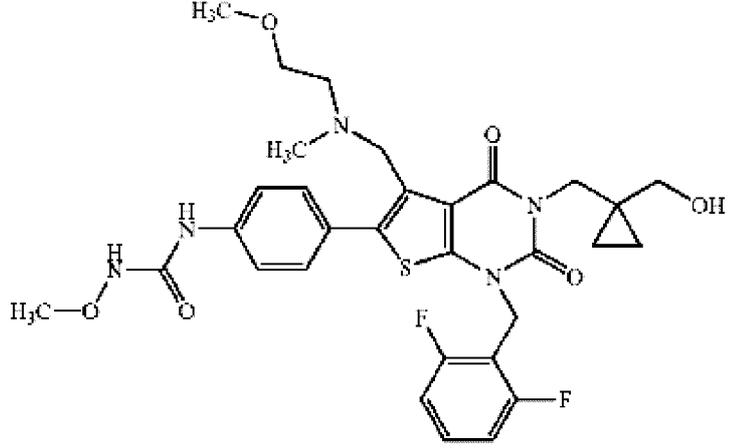
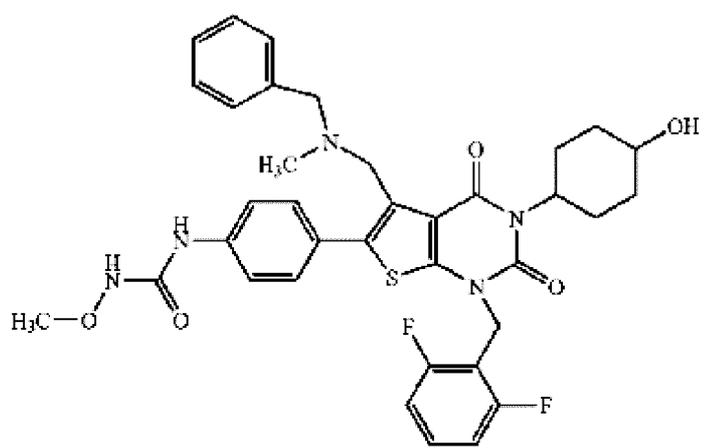
52		<p>м).</p> <p>¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,15 (3H, с), 2,61 (2H, дт, J=1,8 Гц, 6,90 Гц), 3,27 (3H, с), 3,40 (2H, дт, J=1,8 Гц, 6,0 Гц), 3,53 (3H, с), 3,75 (1H, д, J=12,3 Гц), 3,80 (3H, с), 3,81 (1H, д, J=12,3 Гц), 5,12 (1H, д, J=15,9 Гц), 5,57 (1H, д, J=15,9 Гц), 6,91 (2H, т, J=8,1 Гц), 6,99 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,14 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,28 (1H, с), 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, с).</p>
53		<p>¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 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).</p>
54		<p>¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 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).</p>

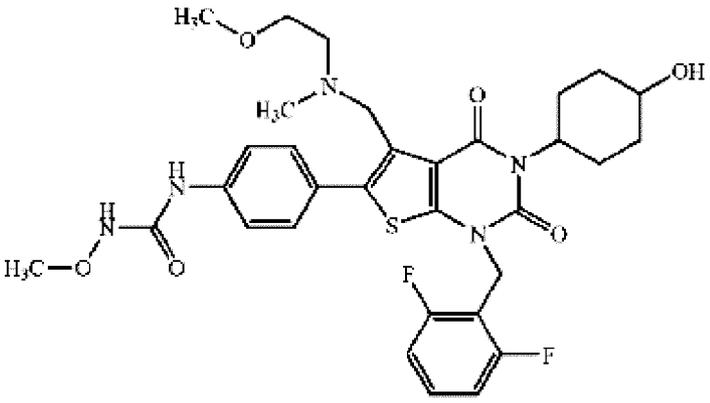
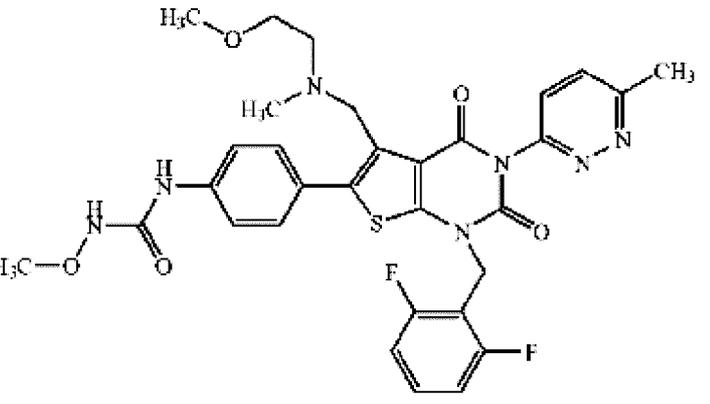
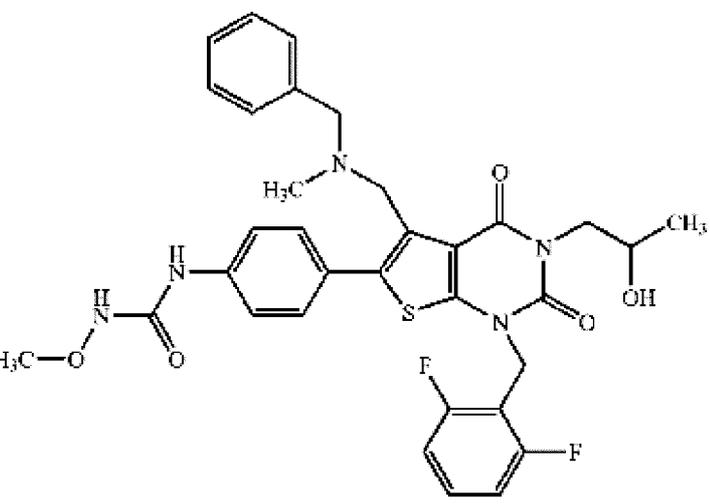
55		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,15 (3H, т, $J=6,9$ Гц), 2,14 (3H, с), 2,66 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,30 (3H, с), 3,45 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,54 (2H, к, $J=6,9$ Гц), 3,69 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,81 (3H, с), 3,84 (2H, с), 4,29 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 5,32 (2H, с), 6,89 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 7,17 (1H, с), 7,23-7,34 (1H, м), 7,52 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,57 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,60 (1H, м).
56		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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).

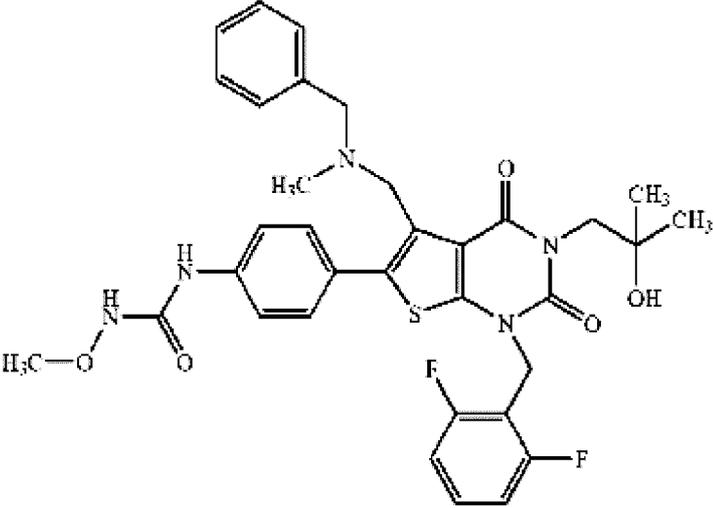
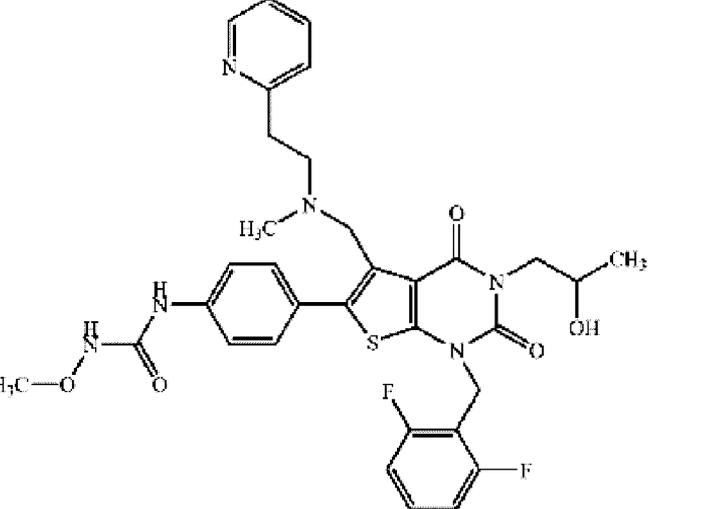
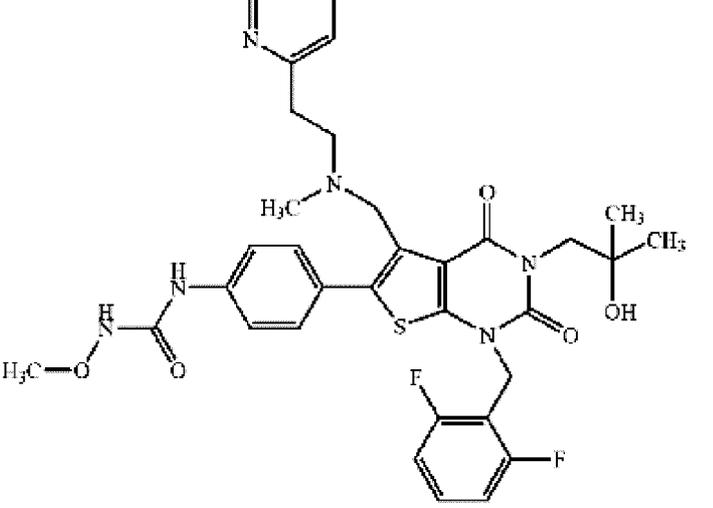
58		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,12 (3H, c), 2,61 (2H, т, $J=5,7$ Гц), 3,26 (3H, c), 3,39 (2H, т, $J=5,7$ Гц), 3,78 (2H, шир. c), 3,82 (3H, c), 5,34 (2H, шир. c), 6,93 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 7,26 (1H, c), 7,29-7,37 (1H, м), 7,53-7,61 (5H, м), 7,67 (1H, c), 7,69 (1H, дд, $J=4,8$ Гц), 8,4 Гц), 9,28 (1H, дд, $J=1,8$ Гц, 4,8 Гц).
59		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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).

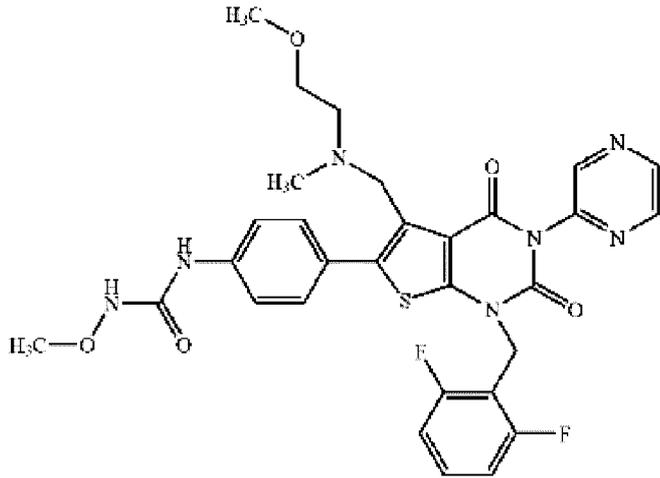
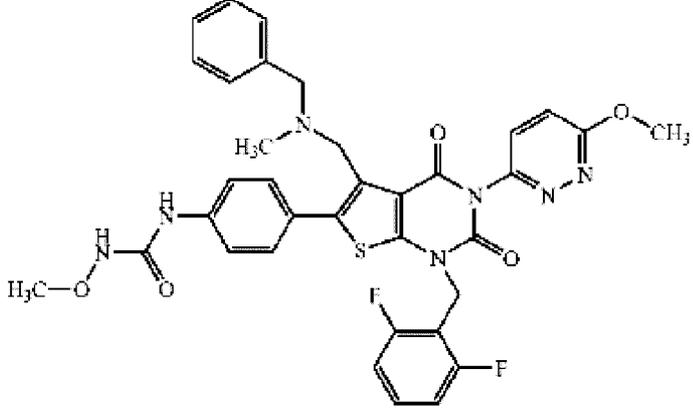
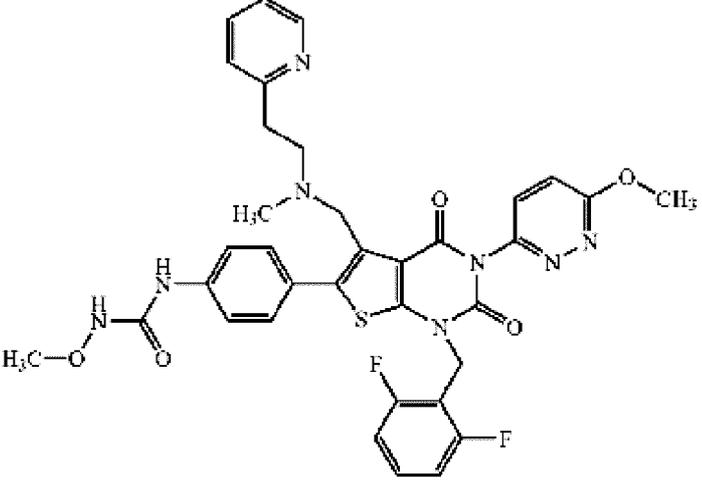
61		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, д, $J=5,6$ Гц), 2,12 (3H, с), 2,64 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 2,9-3,05 (1H, м), 3,30 (3H, с), 3,45 (2H, д, $J=5,8$ Гц), 3,82 (5H, с), 4,05-4,25 (1H, м), 4,18 (2H, с), 5,34 (2H, с), 6,91 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,2-7,4 (1H, м), 7,5-7,6 (3H, м), 7,63 (1H, с).
62		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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).

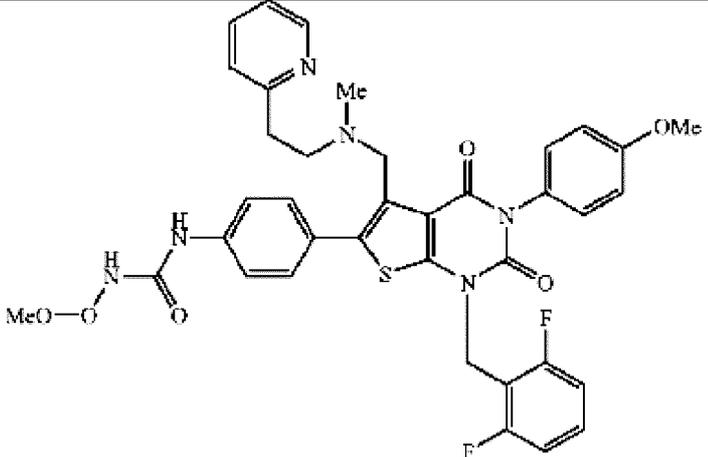
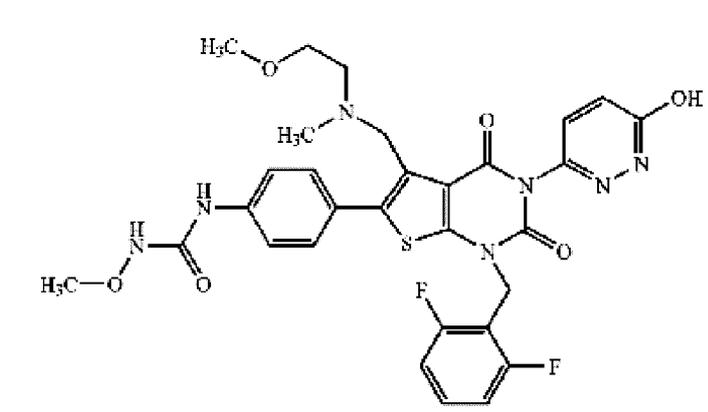
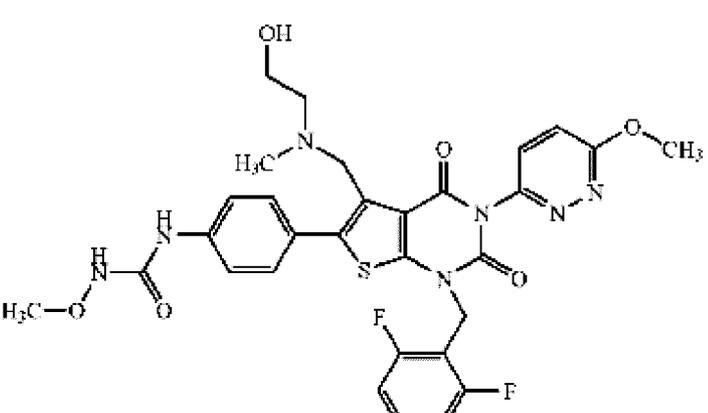
64		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,12 (3H, c), 2,65 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,31 (3H, c), 3,45 (2H, д, $J=6,0$ Гц), 3,82 (5H, c), 4,75-4,85 (2H, м), 5,36 (2H, c), 6,92 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,13 (1H, c), 7,2-7,35 (1H, м), 7,55-7,6 (4H, м), 7,62 (1H, c).
65		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,04 (9H, c), 2,12 (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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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).

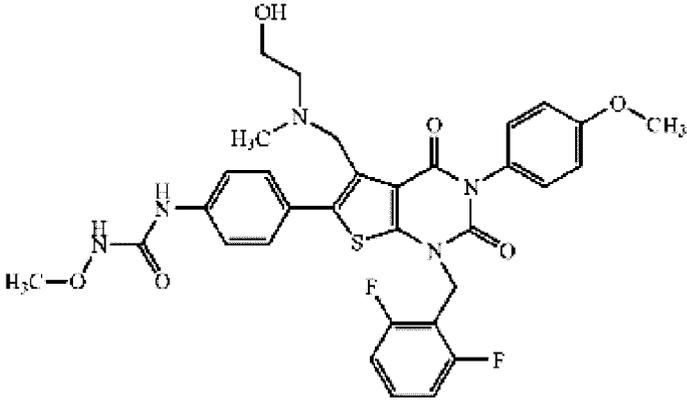
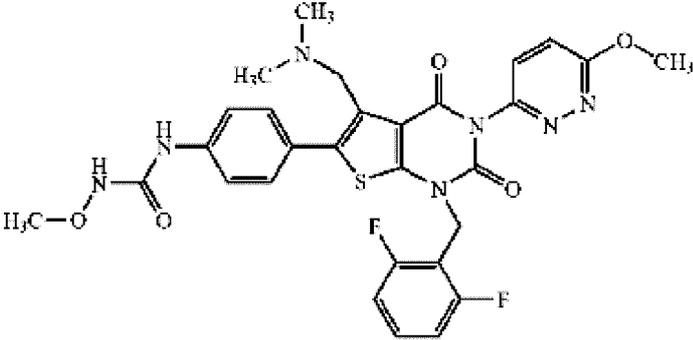
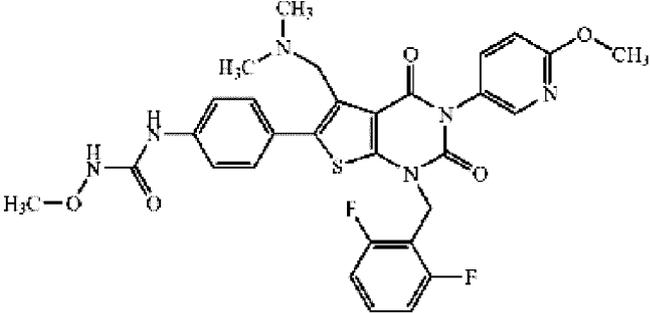
67		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (6H, c), 2,13 (3H, c), 2,64 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,13 (2H, c), 3,30 (3H, c), 3,45 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,82 (5H, c), 3,95-4,15 (2H, шир.м), 5,1-5,5 (2H, шир.), 6,91 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 7,14 (1H, c), 7,2-7,4 (1H, м), 7,5-7,6 (4H, м), 7,61 (1H, c).
68		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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		^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 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		^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 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		^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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		^1H ЯМР (CDCl_3) δ 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, шн), 7,46-7,51 (5H, м), 7,61 (1H, c), 8,42 (1H, д, $J=5,7$ Гц).
80		^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 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		^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 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		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,99 (3H, c), 2,45-2,55 (2H, м), 3,5-3,6 (2H, м), 3,79 (2H, c), 3,82 (3H, c), 3,83 (3H, c), 5,36 (2H, c), 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, c).
83		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 2,15 (6H, c), 3,6-3,8 (2H, м), 3,82 (3H, c), 4,18 (3H, c), 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, c).
84		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 2,13 (6H, c), 3,68 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,96 (3H, c), 5,36 (2H, c), 6,8-7,0 (3H, м), 7,13 (1H, c), 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-гидроксипропанидамидаид, 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 β 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, секретируемого 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 β 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 деэтерифицируется *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 деэтерифицируется *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 деэтерифицируется *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.

Несмотря на пригодность терапии прикрытия, периодическое введение эстрогена и/или прогестина может быть связано с неблагоприятными побочными эффектами (см., например, Activella® Physician Insert, Novo Nordisk Inc. (Принстон, Нью-Джерси), декабрь 2006 г., описание которого в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Настоящее раскрытие частично основано на неожиданном и подходящем открытии того, что терапию прикрытия можно безопасно назначать пациентам, таким как пациенты, страдающие эстрогензависимым заболеванием, описанным в данном документе, в течение продолжительных периодов лечения при введении в комбинация с антагонистом GnRH (особенно соединение тиено[3,4d]пиримидина, такое 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).

Влияние терапии антагонистами GnRH на липиды в сыворотке

Настоящее раскрытие основано, по меньшей мере частично, на открытии того, что антагонисты GnRH, особенно тиено[3,4d]пиримидиновые соединения, такие 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 его фармацевтически приемлемая соль (например, его холиновая соль), могут быть введены пациенту с эстрогензависимым заболеванием в течение продолжительных периодов времени, не вызывая значительного повышения уровней липидов в сыворотке. Композиции и способы по данному изобретению, таким образом, обеспечивают благоприятный эффект, заключающийся в способности облегчать симптомы и основную патологию эстрогензависимого заболевания, не вызывая повышения уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности-холестерина.

Кроме того, композиции и способы по данному изобретению также можно применять для мониторинга концентрации одного или более эндогенных липидов сыворотки у пациента в течение периода лечения, в течение которого пациенту периодически вводят антагонист GnRH. Например, в некоторых вариантах реализации данного изобретения предложен способ, в котором пациента периодически лечат

антагонистом GnRH в течение периода лечения (например, период лечения продолжительностью не менее 1 года) для лечения или облегчения симптомов эстрогензависимого заболевания, такого как эндометриоз, миома матки, аденомиоз или ректовагинальный эндометриоз. В некоторых вариантах реализации способ включает контроль уровня общего холестерина у пациента во время периода лечения. Способ может дополнительно включать установление того, что у пациента не наблюдается повышения (например, значительного повышения) общего холестерина. относительно измерения общего холестерина пациента, полученного до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). Например, способ может включать мониторинг уровня общего холестерина у пациента через от около 6 недель до около 52 недели (например, через около 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недель, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения общего холестерина (например, на более чем 20% (например, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения общего холестерина более чем на 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%)) относительно измерения общего холестерина пациента, полученного до периода лечения и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения).

В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента во время периода лечения. Способ может дополнительно включать определение, что у пациента не наблюдается повышения (например, значительного повышения) уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). Например, способ может включать мониторинг уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента через от около 6 недель до около 52 недель (например, через около 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности (например, на более чем 40% (например, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности на более чем 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%)) относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения).

В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента через от около 6 недель до около 52 недель (например, через около 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл (например, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл, 159 мг/дл, 158 мг/дл, 157 мг/дл, 156 мг/дл, 155 мг/дл, 154 мг/дл, 153 мг/дл, 152 мг/дл, 151 мг/дл, 150 мг/дл, 149 мг/дл, 148 мг/дл, 147 мг/дл, 146 мг/дл, 145 мг/дл, 144 мг/дл, 143 мг/дл, 142 мг/дл, 141 мг/дл, 140 мг/дл, 139 мг/дл, 138 мг/дл, 137 мг/дл, 136 мг/дл, 135 мг/дл, 134 мг/дл, 133 мг/дл, 132 мг/дл, 131 мг/дл или 130 мг/дл) и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения).

В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента через от около 6 недель до около 52 недель (например, через около 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 160 мг/дл (например, от уровня менее чем 160 мг/дл, 159 мг/дл, 158 мг/дл, 157 мг/дл, 156 мг/дл, 155 мг/дл, 154 мг/дл, 153 мг/дл, 152 мг/дл, 151 мг/дл, 150 мг/дл, 149 мг/дл, 148 мг/дл, 147 мг/дл, 146 мг/дл, 145 мг/дл, 144 мг/дл, 143 мг/дл, 142 мг/дл, 141 мг/дл, 140 мг/дл, 139 мг/дл, 138 мг/дл, 137 мг/дл, 136 мг/дл, 135 мг/дл, 134 мг/дл, 133 мг/дл, 132 мг/дл, 131 мг/дл или 130 мг/дл) до уровня более чем 190 мг/дл, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения).

В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности в период лечения. Способ может дополнительно включать определение, что у пациента не наблюдается увеличения (например, значительного увеличения) их отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности относительно измерения их отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученному до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности через от около 6 недель до около 52 недель (например, через около 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36

недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента не наблюдается увеличения отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности (например, на более чем 40% (например, 5 5 устанавливая, что у пациента не наблюдается увеличения отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности на более чем 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%)) относительно измерения их отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, 10 полученному до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения).

В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента во время периода лечения. Способ может дополнительно включать определение того, что у 15 пациента не наблюдается повышения (например, значительного повышения) уровня триглицеридов в сыворотке относительно измерения уровня триглицеридов пациента, полученного до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента через от около 6 недель до около 52 20 недель (например, через около 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) 25 лечения антагонистом GnRH, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке (например, на более чем 50% (например, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%)) относительно 30 измерения уровня триглицеридов пациента, полученного до периода лечения, и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения).

В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента во время периода лечения, устанавливая, что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл и продолжая вводить (например, периодически) 35 антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента через от около 6 недель до около 52 недель (например, через около 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 40 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH, устанавливая,

что у пациента нет повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения).

5 В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента во время периода лечения, устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке от уровня менее чем 300 мг/дл до уровня более чем 500 мг/дл и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения). В некоторых вариантах реализации способ включает мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента через от около 6 недель до около 52 недель (например, через около
10 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 недель, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели) лечения антагонистом GnRH,
15 устанавливая, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке от уровня менее чем 300 мг/дл до уровня более чем 500 мг/дл и продолжая вводить (например, периодически) антагонист GnRH пациенту в течение периода лечения (например, в течение оставшейся части периода лечения).

Анализы, которые можно использовать для оценки уровня общего холестерина, холестерина-липопротеинов низкой плотности, холестерина-липопротеинов высокой плотности и/или триглицеридов у
20 пациента (например, в образце, таком как образец сыворотки крови, полученный из пациента описаны, например, в патентах США №№ 9 051 599, 5 814 472 и 5 215 886, описание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки, так как оно относится к композициям и способам обнаружения липидов.

25 **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
30 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
35 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 агониста GnRH пациенту, (ii) снижение маточной кровопотери после введения агониста GnRH
40 пациенту, (iii) устранение обильных менструальных кровотечений после введения агониста GnRH пациенту и (iv) индукцию аменореи у пациента после введения агониста 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 агониста GnRH пациенту, (ii) уменьшение объема одного или более узлов эндометриоза (например, ректовагинальных узлов эндометриоза) после введения агониста GnRH пациенту, (iii) уменьшение поражения кишечника одним или более узлами эндометриоза III типа после введения агониста GnRH пациенту, (iv) уменьшение тазовой боли после введения агониста GnRH пациенту; (v) уменьшение дисменореи после введения агониста GnRH пациенту; (vi) уменьшение диспареунии после введения агониста GnRH пациенту; (vii) уменьшение дисхезии после введения агониста GnRH пациенту; (viii) уменьшение маточных кровотечений после введения агониста GnRH пациенту; (ix) достижение аменореи после введения агониста GnRH пациенту; и (x) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое улучшением балла опросника профиля здоровья пациента при эндометриозе (EHP-30) после введения агониста GnRH пациенту и/или посредством положительной оценки общего впечатления пациента об изменениях (PGIC) после введения агониста 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 агониста GnRH пациенту, (ii) уменьшение объема матки после введения агониста GnRH пациенту, (iii) уменьшение толщины переднего и/или заднего отдела миометрия матки после введения агониста GnRH пациенту, (iv) уменьшение тазовой боли после введения агониста GnRH пациенту; (v) уменьшение дисменореи после введения агониста GnRH пациенту; (vi) уменьшение диспареунии после введения агониста GnRH пациенту; (vii) уменьшение дисхезии после введения агониста GnRH пациенту; (viii) уменьшение болезненности матки после введения агониста GnRH пациенту; (ix) уменьшение маточных кровотечений после введения агониста GnRH пациенту; (x) достижение аменореи после введения агониста GnRH пациенту; (xi) уменьшение диаметра переходной зоны аденомиоза после введения агониста GnRH пациенту; и (xii) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое улучшением балла EHP-30 пациента после введения агониста GnRH пациенту и/или с помощью положительного балла PGIC после введения агониста 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&V для использования в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, изображен в Таблице 4 ниже.

Таблица 4. Иллюстративный пример опросника mB&V 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 в/или умеренно сниженная работоспособность
 Тяжелая 3 = Невозможность работать или заниматься обычной повседневной деятельностью в течение 1 или более полных дней в/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 (A + B + C)	
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 менструаций

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 (A + B + C + 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

характеристичних піки

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"/>				
Не могли выполнять работу по дому из-за боли.	<input type="checkbox"/>				
3. Тяжело стоять из-за боли.	<input type="checkbox"/>				
4. Тяжело сидеть из-за боли.	<input type="checkbox"/>				
5. Тяжело ходить из-за боли.	<input type="checkbox"/>				
6. Сложно заниматься спортом или заниматься досугом из-за боли.	<input type="checkbox"/>				
7. Потери аппетита и/или невозможность съесть что-нибудь из-за боли.	<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"/>				
9. Вынуждены были прилечь из-за боли.	<input type="checkbox"/>				
10. Не смогли сделать то, что вы хотели сделать из-за боли.	<input type="checkbox"/>				
11. Чувствовали, что не в состоянии справиться с болью.	<input type="checkbox"/>				
12. Вообще плохо себя чувствовали.	<input type="checkbox"/>				
В. Чувствовали разочарование из-за того, что ваши симптомы не улучшаются.	<input type="checkbox"/>				
14. Чувствовали разочарование из-за невозможности контролировать свои симптомы.	<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"/>				
16. Чувствовали, что ваши симптомы управляют вашей жизнью.	<input type="checkbox"/>				
17. Чувствовали, что ваши симптомы отнимают у вас возможность жить.	<input type="checkbox"/>				
18. Чувствовали себя подавленной.	<input type="checkbox"/>				
19. Вам хотелось плакать.	<input type="checkbox"/>				
20. Чувствовали себя несчастной.	<input type="checkbox"/>				
21. У вас были перепады настроения.	<input type="checkbox"/>				
22. Были вспыльчивой или раздражительной.	<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 агрессивны.	<input type="checkbox"/>				
24. Чувствовали себя неспособной рассказать людям о своих чувствах и ощущениях.	<input type="checkbox"/>				
25. Чувствовали, что окружающие не понимают, что вы испытываете.	<input type="checkbox"/>				
26. Чувствовали, что окружающим кажется, будто вы просто неете.	<input type="checkbox"/>				
27. Чувствовали себя одинокой.	<input type="checkbox"/>				
28. Расстраивались из-за невозможности носить одежду, которая вам нравится.	<input type="checkbox"/>				
29. Чувствовали, что болезнь выдает на вашу внешность.	<input type="checkbox"/>				
30. Вам не хватало уверенности	<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 момента начала исследования мое общее состояние таково:

- 1** **Очень сильно улучшилось**
- 2** **Сильно улучшилось**
- 3** **Улучшилось в минимальной степени**
- 4** **Без изменений**
- 5** **Ухудшилось в минимальной степени**
- 6** **Сильно ухудшилось**
- 7** **Очень сильно 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, агонисты GnRH, описанные в данном документе, могут быть приготовлены для перорального введения, помимо других путей. Типичные непероральные способы введения агонистов GnRH, описанные в данном документе, включают, помимо прочего, внутривенное введение, парентеральное введение, подкожное введение, внутримышечное введение и внутрикожное введение.

В некоторых вариантах реализации агонист 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, агонист 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 мг, 45

5 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 агонист 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 агонист 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.

15 Антагонисты GnRH, описанные в данном документе, можно вводить пациенту множество раз в течение периода лечения, такого как период лечения, составляющий по меньшей мере 52 недели, как описано в данном документе.

Фармацевтические композиции

20 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-тетрагидротисено[3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или его фармацевтически приемлемая соль, такая как его холиновая соль), может дополнительно содержать подходящий разбавитель, носитель или эксципиент.

25 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. Обычные процедуры и ингредиенты для выбора и приготовления подходящих составов описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2012, 22^e изд.) и в The United States Pharmacopeia: The National Formulary (2015, USP 38 NF 33).

30 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.

35 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.

40 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.

5

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.

10

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.

20

Пример 1. Терапия антагонистами GnRH облегчает симптомы эстрогензависимого заболевания, не вызывая значительной потери минеральной плотности костной ткани, даже при применении в течение длительного периода лечения.

Объект

Эндометриоз, эстрогензависимое гинекологическое заболевание, определяемое как наличие эндометриоподобной ткани вне матки, является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, которым страдает около 1 из 10 женщин репродуктивного возраста. Хроническая воспалительная реакция, вызванная эктопическими клетками эндометрия, приводит к различным болевым симптомам, включая дисменорею (DYS), неменструальную тазовую боль (NMPP), общую тазовую боль (OPP), диспареунию и дисхезию. Полное подавление эстрогена (E2) может уменьшить эстроген-ассоциированную боль (EAP), но также может привести к существенной потере минеральной плотности костей (BMD). Цель экспериментов, описанных в данном примере, заключалась в оценке эффектов длительного лечения антагонистом GnRH у пациентов, страдающих эстрогензависимым заболеванием, таким как эндометриоз.

30

35

Способы

В данном примере описаны результаты фазы 2b, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, многоцентрового 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-

40

тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты периодически в течение 52-недельного периода лечения. Через 52 недели лечения у пациентов наблюдали за тяжестью симптомов заболевания и минеральной плотностью костей.

5 Участниками были женщины в возрасте от 18 до 45 лет с хирургически подтвержденным эндометриозом и среднетяжелым или тяжелым ЭАР. Женщины с остеопорозом или другими метаболическими заболеваниями костей в анамнезе были исключены. Определенным субъектам, завершившим первоначальный 24-недельный период лечения, было предложено продолжить фазу продления лечения, в результате чего общая продолжительность лечения составила до 52 недель. Субъекты, завершившие 52-недельный курс лечения, составили набор пациентов для анализа продления лечения (TEAS).

10 Пациенты были рандомизированы в группы (i) 50 мг/день, 75, мг/день, 100 мг/день или 200 мг/день 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, вводимой в виде соли холина, или (ii) соответствующего плацебо. Пациентов, включенных в когорту плацебо, переводили на 100 мг/день 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 на неделю 12.

15 Пациентов, получавшие 75 мг/день соединения (VI), разделяли на две группы: получавших фиксированную дозу (FD) соединения (VI) 75 мг/день в течение 52-недельного периода лечения, и получавших титрованную дозу (TD) 75 мг/день соединения (VI) в течение первых 12 недель периода лечения, затем суточную дозу 50 мг, 75 мг или 100 мг соединения в зависимости от концентрации E2 в сыворотке 20 каждого пациента через 4 или 8 недель лечения. Дозы, начиная с 12-й недели, для пациентов в когорте 75 мг/день TD определяли в соответствии со следующим графиком:

Таблице 7. Схема дозирования для пациентов в когорте 75 мг/день TD

Исходная суточная доза соединения (VI)	Средняя концентрация E2 в сыворотке на 4 или 8 неделе исследования Период лечения	Новая суточная доза соединения (VI) с 12-й недели и далее
75 мг/день	< 20 пг/мл	50 мг/день
75 мг/день	20 – 50 пг/мл	75 мг/день
75 мг/день	> 50 пг/мл	100 мг/день

25 Пациентов, которых лечили 200 мг/день соединения на 24-й неделе периода лечения, переводили на 100 мг/день в течение последних 24 недель исследования.

30 ЭАР оценивали с помощью опросников в ежедневном электронном дневнике. Средние 28-дневные баллы тазовой боли рассчитывали каждый месяц до 12 месяцев и сравнивали с исходным уровнем. Эффективность оценивали как долю пациентов, у которых наблюдали не менее 30% снижение ОРР на 12 неделе. Также оценивали DYS, NMPP, диспареунию и дисхезию.

Конечные точки качества жизни включали измерение сложности повседневной деятельности каждого пациента, общее впечатление пациента об изменениях (PGIC) и оценку профиля здоровья эндометриоза-30 (ENP-30).

35 Другой целью данного исследования было отслеживание изменений у пациентов уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности-холестерина (LDL-C), липопротеинов высокой плотности-холестерина (HDL-C) и триглицеридов в сыворотке, а также отношение липопротеинов низкой плотности-холестерина к липопротеинам высокой плотности-холестерину (LDL-C/HDL-C) на протяжении всего периода

лечения. Соответственно, пациентов оценивали на предмет изменений вышеуказанных липидов в сыворотке в различные моменты времени на протяжении всего исследования. Пациенты не должны были голодать для анализа липидов сыворотки, за исключением исходного уровня.

5 Пациентам не требовалось принимать добавки кальция или витамина D. Пациентам было разрешено использовать анальгетики для лечения тазовой боли.

BMD шейки бедра, всего тазобедренного и поясничного отделов позвоночника оценивали с помощью DXA в исходный момент времени, а также через 12 и 24 недели лечения. Чтение DXA-сканов и мониторинг качества сканирования, включая перекрестную калибровку между сайтами, были централизованы.

10 *Результаты*

Серия из $n = 327$ женщин-пациентов с клинически диагностированным эндометриозом была случайным образом распределена и пролечена в когортах, в которых пациентам вводили плацебо или агонист GnRH в количестве один раз в день. 50 мг/день, 100 мг/день, 75 мг/день (FD или TD), или 200 мг/день. Из них 253 субъекта (77,1%) завершили начальную 24-недельную терапию, из которых 176 субъектов участвовали в 15 фазе продления лечения, в результате чего в общей сложности непрерывное лечение длилось 52 недели. 108 человек (60,0%) завершили полный курс лечения продолжительностью 52 недели.

Исходные характеристики рандомизированных и пролеченных субъектов проиллюстрированы в Таблице 8 ниже.

20 Таблица 8. Демография и исходные характеристики

	Плацебо (N=53)	50 мг (N=49)	75 мг FD (N=56)	75 мг TD (N=58)	100 мг (N=51)	200 мг (N=56)
Средний возраст – годы (диапазон)	32 (22-45)	31 (22-43)	33 (18-45)	31,5 (21-45)	33 (22-44)	31 (19-45)
Среднее BMI – кг/м² (SD)	27 (7,6)	26 (7,7)	26 (6,0)	27 (7,2)	26 (6,0)	25 (5,5)
Раса: % Белая, % Черная	92,5, 7,5	95,9, 4,1	91,1, 10,7	86,2, 13,8	94,1, 7,8	94,6, 7,1
Средний балл OPP (0-3 VRS) (SD)	1,8 (0,46)	1,7 (0,49)	1,7 (0,47)	1,7 (0,49)	1,8 (0,46)	1,7 (0,51)
Средний балл DYS (0-3 VRS) (SD)	2,1 (0,44)	2,1 (0,39)	2,1 (0,43)	2,1 (0,45)	2,1 (0,40)	2,1 (0,42)
Средний балл NMPP (0-3 VRS) (SD)	1,7 (0,50)	1,5 (0,56)	1,6 (0,53)	1,5 (0,56)	1,7 (0,50)	1,6 (0,58)
Средний балл диспареунии (0-3 VRS) (SD)	1,7 (0,80)	1,4 (0,82)	1,7 (0,86)		1,7 (0,89)	1,6 (0,84)
Средний балл дисхезии (0-10 NRS) (SD)	5,9 (2,40)	4,6 (2,84)	5,8 (2,51)		5,9 (2,65)	5,4 (2,56)
Средний уровень HDL-C (мг/дл) (SD)	59 (15)	67 (19)	67 (19)	66 (15)	64 (15)	65 (15)

Средний уровень LDL-C (мг/дл) (SD)	109 (31)	103 (24)	107 (30)	106 (29)	104 (25)	102 (22)
Средний уровень триглицеридов (мг/дл) (SD)	105 (64)	101 (97)	96 (47)	105 (67)	107 (72)	96 (60)
Отношение среднего уровня LDL-C к среднему уровню HDL-C	2,0 (0,82)	1,7 (0,68)	1,8 (0,74)	1,7 (0,76)	1,7 (0,59)	1,6 (0,51)

Терапевтические эффекты лечения антагонистами GnRH

Через 52 недели непрерывного приема один раз в день прием агониста GnRH прекращали.

5 Пациенты, получавшие 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксibenзилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновую кислоту, показали устойчивое уменьшение общей тазовой боли, дисменореи, менеструальной тазовой боли, диспареунии и дисхезии, а также улучшение качества жизни. Например, у пациентов, получавших антагонист GnRH, наблюдалось общее снижение общей тазовой боли, как проиллюстрировано в Таблице 9 ниже, для пациентов, получавших 75 мг/день или 200 мг/день агониста GnRH. В данной таблице показана доля пациентов, у которых после прекращения лечения антагонистами GnRH наблюдали снижение общей оценки тазовой боли более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем по шкале VRS.

15 Таблица 9. 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 52 недели лечения антагонистом GnRH	69,2%	82,4%

20 В дополнение к устойчивому снижению симптоматики заболевания у пациентов, получавших агонист GnRH в течение всего 52-недельного периода лечения, не наблюдали значительного снижения минеральной плотности костей. В Таблице 10 ниже показано среднее изменение минеральной плотности кости по сравнению с исходным уровнем, измерение до лечения после завершения 52-недельного периода лечения для пациентов, получавших 75 мг/день или 200 мг/день агониста GnRH. Все измерения минеральной плотности костной ткани, проиллюстрированные ниже, получали путем оценки минеральной плотности костной ткани в позвоночнике каждого пациента.

25 Таблица 10. Минеральная плотность костей после 52-недельного периода лечения

Минеральная плотность костей (среднее изменение в % от исходного уровня)		
Доза (один раз в день)	75 мг	200 мг
Через 52 недели лечения антагонистом GnRH	-1,139%	-2,188%

Таблица 11 ниже и ФИГ. 3–11 и 17 представлены результаты 52-недельного непрерывного лечения 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксibenзилокси)4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислотой у пациентов всех групп лечения. Как

проиллюстрировано в Таблице 11, после 12 недель лечения у пациентов наблюдали существенное снижение симптоматики, включая OPP, DYS и NMPP, особенно при дозах 75 мг/день и выше по сравнению с плацебо. Данные эффекты обычно сохранялись или усиливались в сроки 24 и 52 недели. Пациенты в группе лечения 200 мг/день демонстрировали особенно сильное улучшение показателей диспареунии и дисхезии на 12-й неделе, которое сохранялось или увеличивалось на 24-й и 52-й неделе.

Средние баллы OPP за 4 недели от исходного уровня до 52-й недели проиллюстрированы на ФИГ. 1. Как проиллюстрировано на этом рисунке, показатели боли в целом уменьшались с течением времени, причем наибольшее снижение наблюдали в группе, принимавшей 200 мг/день, а самое низкое — в группе, принимавшей плацебо. Снижение баллов по шкале боли продолжалось после 12-й недели и было относительно стабильным через неделю 24.

Средние потери BMD, оцененные в поясничном отделе позвоночника, для каждой лечебной группы через 24 недели и 52 недели непрерывного лечения антагонистом GnRH представлены на ФИГ. 2. Как показано на фигуре, через 23 недели лечения потери BMD обычно составляли менее 1% при дозах 50 мг/день, 75 мг/день и 100 мг/день и составляли 2,6% для дозы 200 мг/день группы лечения день, в пределах безопасного предела 5%. Аналогичную картину наблюдали через 52 недели непрерывного лечения. Изменения BMD в бедре и тазобедренном суставе были аналогичны изменениям, наблюдаемым в поясничном отделе позвоночника, но в целом были меньше.

Таблица 11. Оценка боли через 12 недель (12 недель), 24 недели (24 недели) и 52 недели (52 недели) непрерывного лечения антагонистами GnRH

		Плацебо [‡]	50 мг	75 мг	100 мг	200 [†] /100 мг
N	12 недель	53	49	56	51	56
	24 недели		40	48	39	44
	52 недели		30	36	22	30
% ответивших OPP	12 недель	34,5	49,4	61,5*	56,4*	56,3*
	24 недели		52,5	70,8	66,7	77,3
	52 недели		66,7	69,2	53,8	82,4
% ответивших DYS	12 недель	28,5	43,3	68,2*	68,6*	78,9*
	24 недели		47,5	58,3	82,1	84,1
	52 недели		50	69,2	69,2	64,7
% ответивших NMPP	12 недель	37,1	46,2	58,5*	61,5*	47,7
	24 недели		50	72,9	64,1	72,7
	52 недели		66,7	69,2	53,8	76,5
Диспареуния Среднее (SD) изменение по сравнению с исходным уровнем (CFB)	12 недель	-0,4 (0,9)	-0,6 (0,7)	-0,7 (0,8)	-0,7 (0,9)	-0,8 (1,1)*
	24 недели		-0,7 (0,8)	-0,7 (0,8)	-0,6 (0,8)	-1,0 (1,0)
	52 недели		-0,5 (1,1)	-0,9 (0,8)	-0,7 (1,1)	-0,9 (0,9)

Дисхезия Среднее (SD) CFB	12 недель	-0,7 (1,7)	-1,4 (1,7)	-2,1 (2,5)*	-2,0 (1,8)*	-1,7 (2,3)*
	24 недели		-1,5 (2,1)	-2,2 (2,5)	-2,0 (2,3)	-2,5 (2,6)
	52 недели		-2,3 (1,8)	-2,1 (2,9)	-2,9 (3,1)	-2,6 (2,7)

‡РВО только до 12 Вт; † Субъекты, рандомизированные в группу 200 мг, получали 100 мг с 24 по 52 неделю;

*p < 0,05 по сравнению с РВО.

5 Как проиллюстрировано в таблицах 9–11, у пациентов, которых лечили агонистом GnRH в течение годовичного периода лечения, наблюдали уменьшение общих симптомов тазовой боли без существенной потери минеральной плотности кости, так как средняя потеря минеральной плотности кости была менее чем 5%.

Уровни липидов в сыворотке

10 У пациентов, получавших агонист GnRH, наблюдали незначительное процентное увеличение уровня LDL-C, уровня HDL-C, отношения LDL-C/HDL-C и уровней триглицеридов в сыворотке, которые больше не повышались через 24 недели и 52 недели непрерывного лечения. За исключением отношения LDL-C/HDL-C наибольшее увеличение наблюдали в когорте 200 мг/день. В данной группе после 24 недель лечения у пациентов в среднем наблюдали повышение уровня HDL-C на около 8%, повышение уровня LDL-C на 10% и

15 повышение уровня триглицеридов в сыворотке на 24% по сравнению с исходным уровнем. После 52 недель лечения у пациентов в среднем наблюдали повышение уровня HDL-C на около 4%, повышение уровня LDL-C на 10% и повышение уровня триглицеридов в сыворотке на 32% по сравнению с исходным уровнем.

20 Примечательно, что для забора крови не требовалось голодания, за исключением скрининга. Это могло повлиять на результаты триглицеридов, о чем свидетельствует увеличение на 20% в группе плацебо на 12-й неделе.

Во всех группах лечения процент женщин с уровнями холестерина LDL-C выше 160 мг/дл или уровнями триглицеридов в сыворотке выше 200 мг/дл в большинстве моментов времени составлял менее чем 10%.

25 Сдвиг уровней LDL-C от ≤ 130 мг/дл в начале исследования до ≥ 190 мг/дл на неделе 24 или 52. Сдвиг уровня LDL-C от ≤ 160 мг/дл в начале исследования до ≥ 190 мг/дл отмечали у одного субъекта в группе 100 мг/день на 24-й неделе и у одного субъекта в группе плацебо/100 мг на неделе 52. У одного субъекта в когорте 75 мг TD наблюдали изменение уровня триглицеридов в сыворотке от ≤ 300 мг/дл в начале исследования до > 500 мг/дл на неделю 24. Не наблюдали такого повышения уровня триглицеридов в сыворотке на неделю 52.

30 Общие эффекты лечения антагонистом GnRH на уровни липидов в сыворотке пациентов в ходе данного исследования суммированы в Таблице 12 ниже и на ФИГ. 12–16.

Таблица 12. Влияние лечения антагонистами GnRH на уровень липидов в сыворотке крови

	Плацебо Когорта	50 мг Когорта	75 мг FD Когорта	Когорта 75 мг TD	Когорта 100 мг	Когорта 200 мг
Пациенты с уровнем LDL-C > 160 мг/дл – N (%)						
Исходный уровень	3 (5,5)	0 (0)	2 (3,4)	4 (7,1)	2 (3,8)	0 (0)
Неделя 24	4 (7,3)	1 (2,0)	2 (3,4)	4 (7,1)	3 (5,8)	1 (1,8)
Пациенты, продемонстрировавшие повышение уровня LDL-C от ≤ 130-160 мг/дл до ≥ 190 мг/дл – N (%)						

Неделя 24	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)
Пациенты с уровнем триглицеридов в сыворотке > 200 мг/дл – N (%)						
Исходный уровень	4 (7,3)	2 (4,1)	2 (3,4)	6 (10,7)	5 (9,6)	4 (7,0)
Неделя 24	4 (7,3)	5 (10,2)	2 (3,4)	4 (7,1)	5 (9,6)	3 (5,3)
Пациенты, продемонстрировавшие повышение уровня триглицеридов в сыворотке от < 300 мг/дл до > 500 мг/дл – N (%)						
Неделя 24	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)
TEAS	N=29	N=30	N=36	N=29	N=22	N=30
Пациенты с уровнем LDL-C > 160 мг/дл – N (%)						
Неделя 52	5 (17,2)	1 (3,3)	4 (11,1)	2 (6,9)	0 (0)	0 (0)
Пациенты, продемонстрировавшие повышение уровня LDL-C от < 160 мг/дл до > 190 мг/дл – N (%)						
Неделя 52	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Пациенты с уровнем триглицеридов в сыворотке > 200 мг/дл – N (%)						
Неделя 52	6 (20,7)	3 (10,0)	1 (2,8)	1 (3,4)	2 (9,1)	1 (3,3)
Пациенты, продемонстрировавшие повышение уровня триглицеридов в сыворотке от < 300 мг/дл до > 500 мг/дл – N (%)						
Неделя 52	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Выводы

В совокупности результаты данных экспериментов демонстрируют, что пациенты, которым вводили антагонист GnRH, представленный формулой (VI), в течение продолжительного годового периода лечения демонстрируют устойчивое облегчение симптомов эстрогензависимого заболевания. Пациентки, которым вводили соединение в дозе от 75 мг/день до 200 мг/день, демонстрировали особенно существенное уменьшение общей тазовой боли, дисменореи, диспареунии, дисхезии и неменструальной тазовой боли.

Пациенты, прошедшие 52 недели лечения соединением (VI), в целом демонстрировали уменьшение боли, связанной с эндометриозом, после 24 недели лечения, и это снижение сохранялось при продолжении лечения до завершения годового периода лечения. Аналогичным образом, показатели качества жизни, оцениваемые по баллам пациентов по шкале PGIC, трудностям при выполнении повседневных действий и баллам EHR-30, проиллюстрировали устойчивые улучшения после 52 недель лечения.

Преимущественно, пациенты, получавшие агонист GnRH в течение длительного периода лечения, не демонстрировали значительного снижения минеральной плотности костей, поскольку средняя потеря минеральной плотности костей в конце 52-недельного периода лечения оставалась в пределах безопасного предела 5%.

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 агониста 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 агонист GnRH представляет собой соединение (VI) или его холиновую соль, соединение можно вводить в дозе 200 мг.

Антагонист GnRH можно вводить пациенту периодически в течение периода лечения, например, 52 или более недель (например, период лечения продолжительностью 52 недель, 53 недели, 54 недели, 55 недель, 56 недель, 57 недель, 58 недель, 59 недель, 60 недель, 61 неделю, 62 недели, 63 недели, 64 недели, 65 недель, 66 недель, 67 недель, 68 недель, 69 недель, 70 недель, 71 неделю, 72 недели, 73 недели, 74 недели, 75 недель, 76 недель, 77 недель, 78 недель, 79 недель, 80 недель, 81 неделю, 82 недели, 83 недели, 84 недели, 85 недель, 86 недель, 87 недель, 88 недель, 89 недель, 90 недель, 91 неделю, 92 недели, 93 недели, 94 недели, 95 недель, 96 недель, 97 недель, 98 недель, 99 недель, 100 недель, 101 неделю, 102 недели, 103 недели, 104 недели, 105 недель, 106 недель, 107 недель, 108 недель, 109 недель, 110 неделю, 112 недель, 113 недель, 114 недель, 115 недель, 116 недель, 117 недель, 118 недель, 119 недель, 120 недель, 121 неделю, 122 недели, 123 недели, 124 недели, 125 недель, 126 недель, 127 недель, 128 недель, 129 недель, 130 недель, 131 неделю, 132 недели, 133 недели, 134 недели, 135 недель, 136 недель, 137 недель, 138 недель, 139 недель, 140 недель, 141 неделю, 142 недели, 143 недели, 144 недели, 145 недель, 146 недель, 147 недель, 148 недель, 149 недель, 150 недель, или более). 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. Затем врач может определить, что у пациента не наблюдается существенного снижения минеральной плотности костей. Например, врач может установить, что по окончании периода лечения у пациента наблюдается потеря минеральной плотности костной ткани не более чем на 5% (например, снижение минеральной плотности костной ткани от 0,1% до 5% например, потеря минеральной плотности костной ткани 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%).

Чтобы определить реакцию пациента на агонист 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 в качестве показателя 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 агониста GnRH пациенту, и/или (ii) улучшение общего самочувствия пациента, определяемое улучшением показателей анкеты профиля здоровья пациента при эндометриозе (EHP-30) после введения агониста GnRH пациенту и/или посредством положительной оценки общего впечатления пациента об изменениях (PGIC) после введения агониста 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 агониста GnRH пациенту, (ii) уменьшение объема одного или более узлов эндометриоза (например, ректовагинальных узлов эндометриоза) после введения агониста GnRH пациенту, (iii) уменьшение поражения кишечника одним или более узлами эндометриоза III типа после введения агониста GnRH пациенту, (iv) уменьшение тазовой боли после введения агониста GnRH пациенту; (v) уменьшение дисменореи после введения агониста GnRH пациенту; (vi) уменьшение диспареунии после введения агониста GnRH пациенту; (vii) уменьшение дисхезии

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

Пример 3. Антагонист GnRH, представленный формулой (VI), обеспечивает устойчивое снижение симптоматики миомы матки и может быть безопасно введен пациентам в течение продолжительных периодов лечения.

10 *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 агониста GnRH, представленного формулой (VI), в данном документе, у пациентов, страдающих миомой матки.

20

Способы

В данном примере описаны результаты двух двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых, многоцентровых клинических испытаний фазы 3 на людях, предпринятых для оценки эффективности агониста 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-тетрагидротиено [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 β 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 13 ниже.

Таблица 13. Демографические и исходные характеристики

	PRIMROSE 1	PRIMROSE 2

	Плацебо	100 мг	200 мг + АВТ	Плацебо	100 мг	200 мг + АВТ
	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 ²): 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)
Нб < 10 г/дл: n (%)	26 (25,2)	31 (33,0)	31 (30,4)	14 (13,7)	21 (21,6)	24 (24,5)
Нб < 12 г/дл: n (%)*	76 (73,8)	68 (72,3)	72 (70,6)	51 (50,0)	61 (62,9)	56 (57,1)
МВL** (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 (Нб) менее 12,0 г/дл.

** Менструальную кровопотерю (МВL) характеризовали как «тяжелую», если общая потеря крови за менструальный цикл превышала 80 мл, как оценивалось с помощью метода щелочного гематина, описанного в данном документе.

5

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.

10

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).

15

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

20

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 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 80 мл и снижение менструальной кровопотери на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем.

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 ≤ 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 ≤ 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 18-21.

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 22, 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).

Эффективность соединения (VI) в исследованиях PRIMROSE 1 и PRIMROSE 2 обобщены в Таблице 14 ниже.

Таблица 14. 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* <ul style="list-style-type: none"> • Время до снижения менструальной кровопотери (≤ 80 мл и снижение $\geq 50\%$ от исходного уровня) до 24 недели • Количество дней маточного кровотечения за последние 28 дней до недели 24 	<p>$p = 0,002$ $p = 0,001$</p>	<p>$p < 0,001$ $p < 0,001$</p>	<p>$p < 0,001$ $p < 0,001$</p>	<p>$p < 0,001$ $p < 0,001$</p>
Аменорея <ul style="list-style-type: none"> • Процент на неделю 24 • Время до аменореи до недели 24 	<p>$p = 0,009$ $p = 0,007$</p>	<p>$p < 0,001$ $p < 0,001$</p>	<p>$p < 0,001$ $p < 0,001$</p>	<p>$p < 0,001$ $p < 0,001$</p>
Улучшение при анемии Уровень гемоглобина на 24 неделе у субъектов с анемией ⁺	<p>$p = 0,019$</p>	<p>$p = 0,002$</p>	<p>$p < 0,001$</p>	<p>$p < 0,001$</p>
Уменьшение боли Изменение по сравнению с исходным баллом по шкале боли через неделю 24	<p>$p < 0,001$</p>	<p>$p = 0,002$</p>	<p>$p < 0,001$</p>	<p>$p < 0,001$</p>
Уменьшение объема <ul style="list-style-type: none"> • Изменение объема миомы по сравнению с исходным уровнем на неделе 24 • Изменение объема матки по сравнению с исходным уровнем на неделе 24 	<p>$p = 0,149$ $p = 0,014$</p>	<p>$p = 0,055$ $p = 0,003$</p>	<p>$p = 0,671$ $p = 0,223$</p>	<p>$p = 0,008$ $p < 0,001$</p>
Улучшение качества жизни Изменение по сравнению с исходным уровнем качества жизни (QoL) по шкале тяжести симптомов (среднее значение)	<p>$p = 0,002$</p>	<p>$p = 0,004$</p>	<p>$p < 0,001$</p>	<p>$p < 0,001$</p>

LS)				
-----	--	--	--	--

+ 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
- 10 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.

- 25 Другие варианты осуществления находятся в пределах формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

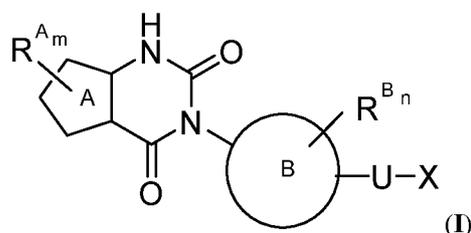
1. Способ лечения эстрогензависимого заболевания у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что эстрогензависимое заболевание представляет собой миому матки.
3. Способ уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
4. Способ индуцирования аменореи у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
5. Способ уменьшения объема одной или более миом матки у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
6. Способ сохранения или повышения уровня гемоглобина у пациента-человека, у которого диагностирована миома матки, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
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, у которого диагностирован эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
9. Способ уменьшения тазовой боли у пациента-человека, у которого диагностирован эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
10. Способ уменьшения дисменореи у пациента-человека, у которого диагностирован эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.

11. Способ уменьшения диспареунии у пациента-человека, у которого диагностирован эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
- 5 12. Способ уменьшения дисхезии у пациента-человека, у которого диагностирован эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
13. Способ уменьшения маточных кровотечений у пациента-человека, у которого диагностирован эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
- 10 14. Способ индуцирования аменореи у пациента-человека, у которого диагностирован эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
15. Способ по п. 1, отличающийся тем, что эстрогензависимое заболевание представляет собой аденомиоз.
- 15 16. Метод уменьшения объема матки у пациента-человека, у которого диагностирован аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
- 20 17. Способ уменьшения толщины передней и/или задней области миометрия матки у пациента-человека с диагнозом аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения имеющий продолжительность по меньшей мере 52 недели.
18. Способ уменьшения тазовой боли у пациента-человека, у которого диагностирован аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
- 25 19. Способ уменьшения дисменореи у пациента-человека, у которого диагностирован аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
- 30 20. Способ уменьшения диспареунии у пациента-человека, у которого диагностирован аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
21. Способ уменьшения дисхезии у пациента-человека, у которого диагностирован аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
- 35 22. Способ уменьшения болезненности матки у пациента-человека, у которого диагностирован аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.

23. Способ уменьшения маточного кровотечения у пациента-человека, у которого диагностирован аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
24. Способ индуцирования аменореи у пациента-человека, у которого диагностирован аденомиоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
25. Способ по п. 1, отличающийся тем, что эстрогензависимое заболевание представляет собой ректовагинальный эндометриоз.
26. Способ уменьшения объема одного или более ректовагинальных узлов эндометриоза у пациента-человека, у которого диагностировано наличие ректовагинальных узлов эндометриоза, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
27. Способ уменьшения объема одного или более ректовагинальных узлов эндометриоза типа III у пациента-человека, у которого диагностировано наличие ректовагинальных узлов эндометриоза, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
28. Способ уменьшения тазовой боли у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
29. Способ уменьшения дисменореи у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
30. Способ уменьшения диспареунии у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
31. Способ уменьшения дисхезии у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.
32. Способ уменьшения маточных кровотечений у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.

33. Способ индуцирования аменореи у пациента-человека, у которого диагностирован ректовагинальный эндометриоз, включающий периодическое введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 52 недели.

5 34. Способ по любому из пп. 1–33, отличающийся тем, что агонист GnRH представляет собой соединение, представленное формулой (I)



где кольцо А 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, 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;

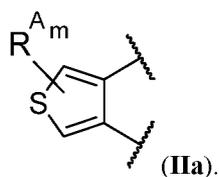
X представляет собой группу, представленную $-S-L-Y$, $-O-L-Y$, $-CO-L-Y$ или $-SO_2-L-Y$, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

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;

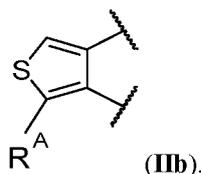
или его фармацевтически приемлемую соль.

35. Способ по п. 34, где кольцо А представляет собой тиафеновое кольцо, представленное формулой (IIIa)



36. Способ по п. 34 или 35, где m равно 1.

5 37. Способ по п. 36, где кольцо А представляет собой необязательно замещенное тиафеновое кольцо, представленное формулой (IIIb)

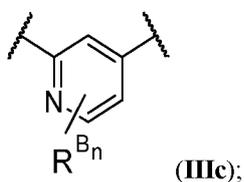
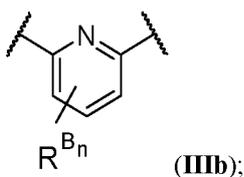
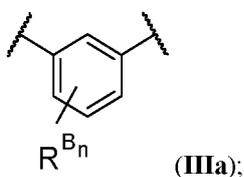


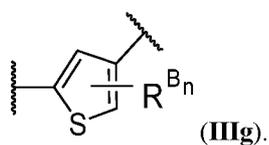
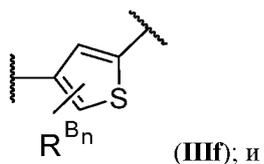
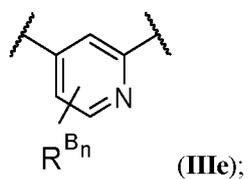
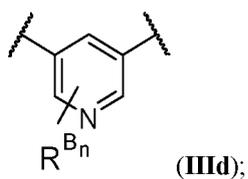
10 38. Способ по любому из пп. 34–37, где каждый R^A независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу, $COOW^1$ или $CONW^2W^3$, где от W^1 до W^3 независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W^2 и W^3 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы.

39. Способ по п. 38, где каждый R^A представляет собой $COOH$ или ее фармацевтически приемлемую соль.

15 40. Способ по любому из пп. 34–39, где кольцо В представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиафеновое кольцо.

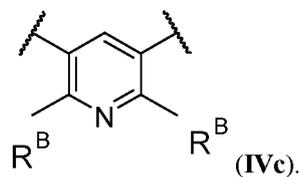
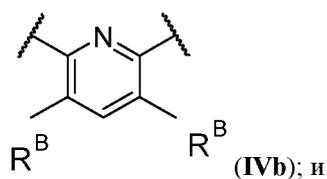
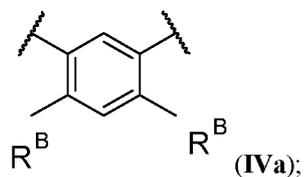
41. Способ по п. 40, где кольцо В представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:





5 42. Способ по любому из пп. 34–41, где n равно 2.

43. Способ по п. 42, где кольцо В представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:

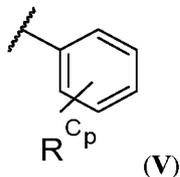


10 44. Способ по любому из пп. 34–43, где каждый R^B независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW^4 , где каждый W^4 независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу.

45. Способ по п. 44, где каждый R^B независимо представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома, метильную группу или метоксигруппу.

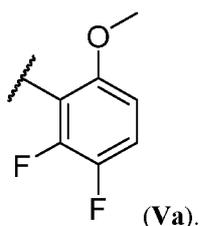
15 46. Способ по любому из пп. 34–45, где U представляет собой простую связь.

47. Способ по любому из пп. 34–46, где X представляет собой группу, представленную —O—L—Y.
48. Способ по любому из пп. 34–47, где L представляет собой метиленовую группу.
49. Способ по любому из пп. 34–48, где Y представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (V)

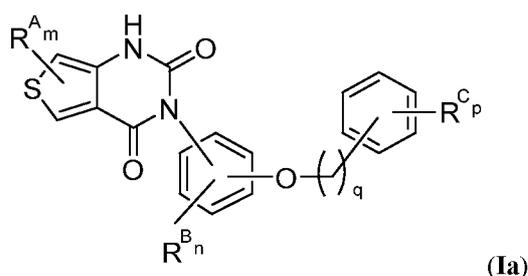


- 5 где каждый R^C независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW⁹, где каждый W⁹ независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; и
- p представляет собой целое число от 0 до 3.

- 10 50. Способ по п. 49, где Y представляет собой замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (Va)



51. Способ по п. 34, где соединение представлено формулой (Ia)



- 15 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, OW¹, SW¹, COW¹, COOW¹, NHCOW¹, NHCONW²W³, NW²W³, CONW²W³ или
- 20 SO₂NW²W³, где от W¹ до W³ независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W² и W³ 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;

5 p равно целому числу от 0 до 2;

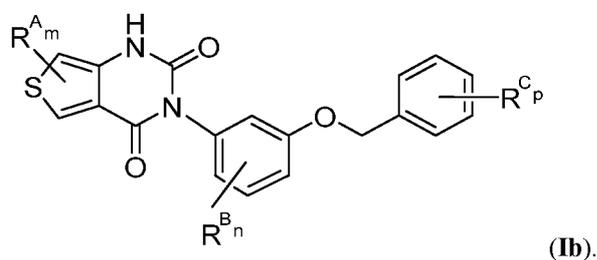
q равно целому числу от 0 до 3;

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

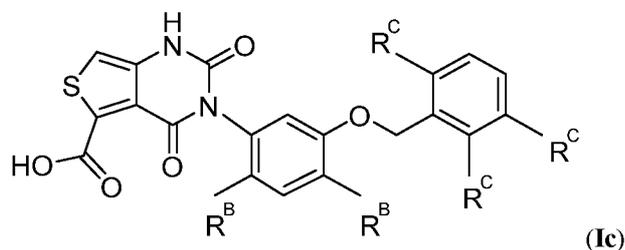
10 r равно целому числу от 0 до 3;

или его фармацевтически приемлемой солью.

52. Способ по п. 35, где соединение представлено формулой (Ib)



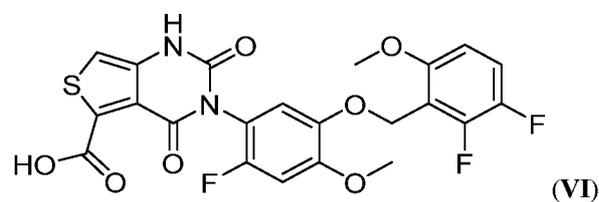
53. Способ по п. 36, где соединение представлено формулой (Ic)



15

или его фармацевтически приемлемой солью.

54. Способ по любому из пп. 34–53, где соединение представлено формулой (VI)



или его фармацевтически приемлемой солью.

20 55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что соединение представляет собой холиновую соль соединения, представленного формулой (VI).

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что соединение находится в кристаллическом состоянии.

57. Способ по п. 56, 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 $26,2^\circ 2\theta$.
58. Способ по п. 56 или 57, отличающийся тем, что соединение 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.
59. Способ по любому из пп. 56–58, отличающийся тем, что соединение демонстрирует пики ^{19}F твердотельного ЯМР сосредоточены при около -151,8 м. д., -145,2 м. д. и -131,6 м. д.
60. Способ по любому из пп. 34–59, отличающийся тем, что соединение перорально вводят пациенту.
61. Способ по любому из пп. 34–60, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту один или более раз в день, неделю или месяц во время периода лечения.
62. Способ по п. 61, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту один или более раз в сутки во время периода лечения.
63. Способ по п. 62, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту один раз в сутки во время периода лечения.
64. Способ по любому из пп. 61–63, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве от около 25 мг в день до около 400 мг в день во время периода лечения.
65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве от около 35 мг до около 65 мг в день во время периода лечения.
66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве около 50 мг в день во время периода лечения.
67. Способ по п. 64, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве от около 60 мг в день до около 90 мг в день во время периода лечения.
68. Способ по п. 67, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве около 75 мг в день во время периода лечения.
69. Способ по п. 64, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве от около 85 мг до около 115 мг в день во время периода лечения.
70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве около 100 мг в день во время периода лечения.
71. Способ по п. 64, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве от около 185 мг до около 215 мг в день во время периода лечения.

72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве около 200 мг в день во время периода лечения.
73. Способ по любому из пп. 1–33, отличающийся тем, что агонист GnRH представляет собой элаголикс, релуголикс, опиголикс (ASP1707), BAY-784 или SK-2706.
- 5 74. Способ по п. 73, отличающийся тем, что агонист GnRH представляет собой элаголикс.
75. Способ по п. 74, отличающийся тем, что агонист GnRH перорально вводят пациенту.
76. Способ по п. 74 или 75, отличающийся тем, что агонист GnRH вводят пациенту один или более раз в день, неделю или месяц во время периода лечения.
- 10 77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что агонист GnRH вводят пациенту один или более раз в сутки во время периода лечения.
78. Способ по п. 77, отличающийся тем, что агонист GnRH вводят пациенту один раз в сутки во время периода лечения.
79. Способ по любому из пп. 74–78, отличающийся тем, что агонист GnRH вводят пациенту в количестве от около 100 мг до около 600 мг в день во время периода лечения.
- 15 80. Способ по п. 79, отличающийся тем, что агонист GnRH вводят пациенту в количестве около 150 мг в день во время периода лечения.
81. Способ по п. 79, отличающийся тем, что агонист GnRH вводят пациенту в количестве около 300 мг в день во время периода лечения.
- 20 82. Способ по п. 79, отличающийся тем, что агонист GnRH вводят пациенту в количестве около 400 мг в день во время периода лечения, необязательно, при этом агонист GnRH вводят пациенту в двух суточных дозах 200 мг на дозу во время периода лечения.
83. Способ по п. 79, отличающийся тем, что агонист GnRH вводят пациенту в количестве около 600 мг в день во время периода лечения, необязательно, при этом агонист GnRH вводят пациенту в двух суточных дозах 300 мг на дозу во время периода лечения.
- 25 84. Способ по п. 73, отличающийся тем, что агонист GnRH представляет собой релуголикс.
85. Способ по п. 84, отличающийся тем, что агонист GnRH перорально вводят пациенту.
86. Способ по п. 84 или 85, отличающийся тем, что агонист GnRH вводят пациенту один или более раз в день, неделю или месяц во время периода лечения.
- 30 87. Способ по п. 86, отличающийся тем, что агонист GnRH вводят пациенту один или более раз в сутки во время периода лечения.
88. Способ по п. 87, отличающийся тем, что агонист GnRH вводят пациенту один раз в сутки во время периода лечения.

89. Способ по любому из пп. 84–88, отличающийся тем, что агонист GnRH вводят пациенту в количестве от около 10 мг до около 60 мг в день во время периода лечения.
90. Способ по п. 89, отличающийся тем, что агонист GnRH вводят пациенту в количестве от около 20 мг до около 50 мг в день во время периода лечения.
- 5 91. Способ по п. 90, отличающийся тем, что агонист GnRH вводят пациенту в количестве около 40 мг в день во время периода лечения.
92. Способ по любому из пп. 1–91, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 13 месяцев.
93. Способ по п. 92, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 14 месяцев.
- 10 94. Способ по п. 93, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 15 месяцев.
95. Способ по п. 94, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 16 месяцев.
- 15 96. Способ по п. 95, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 17 месяцев.
97. Способ по п. 96, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 18 месяцев.
98. Способ по п. 97, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 19 месяцев.
- 20 99. Способ по п. 98, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 20 месяцев.
100. Способ по п. 99, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 21 месяц.
- 25 101. Способ по п. 100, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 22 месяца.
102. Способ по п. 101, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 23 месяца.
103. Способ по п. 102, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 24 месяца.
- 30 104. Способ по любому из пп. 1–91, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере от около 12 месяцев до около 60 месяцев.

105. Способ по п. 104, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере от около 12 месяцев до около 48 месяцев.
106. Способ по п. 105, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере от около 12 месяцев до около 36 месяцев.
- 5 107. Способ по п. 106, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере от около 12 месяцев до около 24 месяцев.
108. Способ по любому из пп. 1–91, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере около 12 месяцев.
109. Способ по любому из пп. 1–91, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере около 18 месяцев.
- 10 110. Способ по любому из пп. 1–91, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере около 24 месяца.
111. Способ по любому из пп. 1–91, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере около 30 месяцев.
- 15 112. Способ по любому из пп. 1–91, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере около 36 месяцев.
113. Способ по любому из пп. 1–91, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере около 42 месяца.
114. Способ по любому из пп. 1–91, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере около 48 месяцев.
- 20 115. Способ по любому из пп. 1–91, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере около 54 месяца.
116. Способ по любому из пп. 1–91, отличающийся тем, что период лечения имеет продолжительность по меньшей мере около 60 месяцев.
- 25 117. Способ по любому из пп. 1–116, отличающийся тем, что пациенту периодически назначают терапию прикрытия во время периода лечения.
118. Способ по п. 117, отличающийся тем, что терапию прикрытия вводят пациенту один или более раз в сутки во время периода лечения.
119. Способ по п. 118, отличающийся тем, что терапию прикрытия вводят пациенту один раз в сутки, одновременно с агонистом GnRH во время периода лечения.
- 30 120. Способ по п. 118, отличающийся тем, что терапию прикрытия вводят пациенту один раз в сутки, до введения антагониста GnRH, во время периода лечения.

121. Способ по п. 118, отличающийся тем, что терапию прикрытия вводят пациенту один раз в сутки с последующим введением антагониста GnRH во время периода лечения.
122. Способ по п. 121, отличающийся тем, что терапию прикрытия вводят пациенту в виде фармацевтической композиции, содержащей агонист GnRH.
- 5 123. Способ по любому из пп. 117–122, отличающийся тем, что терапия прикрытия содержит эстроген.
124. Способ по п. 123, отличающийся тем, что эстроген выбран из группы, состоящей из β 17-эстрадиола, этинилэстрадиола и конъюгированных эстрогенов.
125. Способ по п. 124, отличающийся тем, что эстроген представляет собой β 17-эстрадиол.
- 10 126. Способ по п. 125, отличающийся тем, что β 17-эстрадиол вводят пациенту в количестве около 1,0 мг/день во время периода лечения.
127. Способ по п. 125, отличающийся тем, что β 17-эстрадиол вводят пациенту в количестве около 0,5 мг/день во время периода лечения.
128. Способ по п. 124, отличающийся тем, что эстроген представляет собой этинилэстрадиол.
- 15 129. Способ по п. 128, отличающийся тем, что этинилэстрадиол вводят пациенту в количестве около 5,0 мкг/день во время периода лечения.
130. Способ по п. 128, отличающийся тем, что этинилэстрадиол вводят пациенту в количестве около 2,5 мкг/день во время периода лечения.
131. Способ по п. 124, отличающийся тем, что эстроген представляет собой конъюгированный эстроген.
- 20 132. Способ по п. 131, отличающийся тем, что конъюгированный эстроген вводят пациенту в количестве около 0,625 мг/день во время периода лечения.
133. Способ по п. 131, отличающийся тем, что конъюгированный эстроген вводят пациенту в количестве около 0,45 мг/день во время периода лечения.
- 25 134. Способ по п. 131, отличающийся тем, что конъюгированный эстроген вводят пациенту в количестве около 0,3 мг/день во время периода лечения.
135. Способ по любому из пп. 117–134, отличающийся тем, что терапия прикрытия содержит прогестин.
136. Способ по п. 135, отличающийся тем, что прогестин выбран из группы, состоящей из норэтиндрона или его сложного эфира, прогестерона, норгестимата, медроксипрогестерона и дроспиренона.
- 30 137. Способ по п. 136, отличающийся тем, что прогестин представляет собой норэтиндрон или норэтиндрон ацетат.

138. Способ по п. 137, отличающийся тем, что норэтиндрон или норэтиндронацетат вводят пациенту в количестве около 1,0 мг/день во время периода лечения.
139. Способ по п. 137, отличающийся тем, что норэтиндрон или норэтиндронацетат вводят пациенту в количестве около 0,5 мг/день во время периода лечения.
- 5 140. Способ по п. 137, отличающийся тем, что норэтиндрон или норэтиндронацетат вводят пациенту в количестве около 0,1 мг/день во время периода лечения.
141. Способ по п. 136, отличающийся тем, что прогестин представляет собой прогестерон.
142. Способ по п. 141, отличающийся тем, что прогестерон вводят пациенту в количестве около 200 мг/день во время периода лечения.
- 10 143. Способ по п. 141, отличающийся тем, что прогестерон вводят пациенту в количестве около 100 мг/день во время периода лечения.
144. Способ по п. 136, отличающийся тем, что прогестин представляет собой норгестимат.
145. Способ по п. 144, отличающийся тем, что норгестимат вводят пациенту в количестве около 0,09 мг/день во время периода лечения.
- 15 146. Способ по п. 136, отличающийся тем, что прогестин представляет собой медроксипрогестерон.
147. Способ по п. 146, отличающийся тем, что медроксипрогестерон вводят пациенту в количестве около 5 мг/день во время периода лечения.
148. Способ по п. 146, отличающийся тем, что медроксипрогестерон вводят пациенту в количестве около 2,5 мг/день во время периода лечения.
- 20 149. Способ по п. 146, отличающийся тем, что медроксипрогестерон вводят пациенту в количестве около 1,5 мг/день во время периода лечения.
150. Способ по п. 136, отличающийся тем, что прогестин представляет собой дроспиренон.
151. Способ по п. 150, отличающийся тем, что дроспиренон вводят пациенту в количестве около 0,5 мг/день во время периода лечения.
- 25 152. Способ по п. 150, отличающийся тем, что дроспиренон вводят пациенту в количестве около 0,25 мг/день во время периода лечения.
153. Способ по любому из пп. 117–152, отличающийся тем, что терапия прикрытия содержит около 1,0 мг β 17-эстрадиола и около 0,5 мг норэтиндронацетата.
154. Способ по любому из пп. 117–152, отличающийся тем, что терапия прикрытия содержит около 0,5 мг β 17-эстрадиола и около 0,1 мг норэтиндронацетата.
- 30 155. Способ по любому из пп. 1–154, отличающийся тем, что пациент представляет собой женщину в пременопаузе в возрасте от около 18 до около 48 лет.

156. Способ по любому из пп. 1–155, отличающийся тем, что у пациента было определено наличие сывороточной концентрации фолликулостимулирующего гормона (FSH) около 20 МЕ/л или менее до введения антагониста GnRH пациенту.
- 5 157. Способ по любому из пп. 1–156, отличающийся тем, что у пациента был определен ректальный (тип II) и/или вагинальный (тип III) узла эндометриоза размером не менее 2 см до введения антагониста GnRH пациенту.
158. Способ по п. 157, отличающийся тем, что длину узла эндометриоза II и/или III типа оценивают с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI).
- 10 159. Способ по любому из пп. 1–158, отличающийся тем, что у пациента была определена ширина переходной зоны размером около 12 мм или более до введения антагониста GnRH пациенту.
160. Способ по п. 159, отличающийся тем, что ширину переходной зоны оценивают с помощью MRI.
161. Способ по любому из пп. 1–160, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение сывороточной концентрации лютеинизирующего гормона (LH), фолликулостимулирующего гормона (FSH) и/или β 17-эстрадиола (E2) после введения агониста GnRH пациенту.
- 15 162. Способ по п. 161, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение сывороточной концентрации LH, FSH и/или E2 в течение от около одного дня до около 36 недель от начала введения агониста GnRH пациенту.
163. Способ по любому из пп. 1, 2, 5–12, 15–22, 25–31 и 34–162, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение маточных кровотечений после введения пациенту агониста GnRH.
- 20 164. Способ по любому из пп. 3, 13, 23, 32 и 163, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение маточного кровотечения в течение от около одного дня до около 36 недель после начала введения агониста GnRH пациенту.
165. Способ по любому из пп. 3, 13, 23, 32, 163 и 164, отличающийся тем, что снижение маточных кровотечений оценивают щелочно-гематиновым методом.
- 25 166. Способ по любому из пп. 1–3, 5-13, 15-23, 25-32 и 34–165, отличающийся тем, что у пациента наблюдается аменорея после введения агониста GnRH пациенту.
167. Способ по любому из пп. 4, 14, 24, 33 и 166, отличающийся тем, что у пациента наблюдается аменорея в течение от около одного дня до около 36 недель после начала введения агониста GnRH пациенту.
- 30 168. Способ по любому из пп. 1–7, 9–25 и 28–167, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение объема одного или более ректовагинальных узлов эндометриоза после введения агониста GnRH пациенту.
169. Способ по любому из пп. 8, 26, 27 и 168, отличающийся тем, что у пациента наблюдают уменьшение объема одного или более ректовагинальных узлов эндометриоза в течение от около одного дня до около 36 недель после начала введения агониста GnRH пациенту.

170. Способ по любому из пп. 8, 26, 27, 168 и 169, отличающийся тем, что уменьшение объема одного или более узлов ректовагинального эндометриоза оценивают с помощью МРТ или TVUS.
171. Способ по любому из пп. 1–170, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение поражения кишечника одним или более узлами эндометриоза III типа после введения агониста GnRH пациенту.
5
172. Способ по п. 171, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение поражения кишечника одним или более узлами эндометриоза III типа в течение от около одного дня до около 36 недель после начала введения агониста GnRH пациенту.
173. Способ по любому из пп. 1–8, 10–17, 19–27 и 29–172, отличающийся тем, что у пациента
10 наблюдается уменьшение тазовой боли после введения агониста GnRH пациенту.
174. Способ по любому из пп. 9, 18, 28 и 173, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение тазовой боли в течение от около одного дня до около 36 недель после начала введения агониста GnRH пациенту.
175. Способ по любому из пп. 9, 18, 28, 173 и 174, отличающийся тем, что уменьшение тазовой боли
15 оценивают с помощью модифицированной шкалы Бибероглу и Бермана (mB&B), оценки по числовой шкале оценок (NRS) или по шкале вербальной оценки (VRS).
176. Способ по любому из пп. 1–9, 11–18, 20–28 и 39–175, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение дисменореи после введения агониста GnRH пациенту.
177. Способ по любому из пп. 10, 19, 29 и 176, отличающийся тем, что у пациента наблюдается
20 уменьшение дисменореи в течение от около одного дня до около 36 недель после начала введения агониста GnRH пациенту.
178. Способ по любому из пп. 10, 19, 29, 176 и 177, отличающийся тем, что снижение дисменорей оценивают по шкале mB&B, шкале NRS или шкале VRS.
179. Способ по любому из пп. 1–10, 12–19, 21–29 и 31–178, отличающийся тем, что у пациента
25 наблюдается уменьшение диспареунии после введения агониста GnRH пациенту.
180. Способ по любому из пп. 11, 20, 30 и 179, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение диспареунии в течение от около одного дня до около 36 недель от начала введения агониста GnRH пациенту.
181. Способ по любому из пп. 11, 20, 30, 179 и 180, отличающийся тем, что снижение диспареунии
30 оценивают по шкале mB&B, шкале NRS или шкале VRS.
182. Способ по любому из пп. 1–11, 13–20, 22–30 и 32–181, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение дисхезии после введения агониста GnRH пациенту.

183. Способ по любому из пп. 12, 21, 31 и 182, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение дисхезии в течение от около одного дня до около 36 недель после начала введения агониста GnRH пациенту.
184. Способ по любому из пп. 12, 21, 31, 182 и 183, отличающийся тем, что снижение дисхезии оценивают по шкале mB&B, шкале NRS или шкале VRS.
185. Способ по любому из пп. 1–15 и 17–184, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение объема матки после введения агониста GnRH пациенту.
186. Способ по любому из пп. 16 и 185, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение объема матки в течение от около одного дня до около 36 недель после начала введения агониста GnRH пациенту.
187. Способ по любому из пп. 16, 185 и 186, отличающийся тем, что уменьшение объема матки оценивается с помощью МРТ или трансвагинального УЗИ (TVUS).
188. Способ по любому из пп. 1–16 и 18–187, отличающийся тем, что у пациента наблюдается а уменьшение толщины переднего и/или заднего отдела миометрия матки после введения агониста GnRH пациенту.
189. Способ по любому из пп. 17 и 188, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение толщины переднего и/или заднего отдела миометрия матки в течение от около одного дня до около 36 недель после начала введения агониста GnRH пациенту.
190. Способ по любому из пп. 1–21 и 23–189, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение болезненности матки после введения агониста GnRH пациенту.
191. Способ по любому из пп. 22 и 190, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение болезненности матки в течение от около одного дня до около 36 недель после начала введения агониста GnRH пациенту.
192. Способ по любому из пп. 1–191, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение диаметра переходной зоны аденомиоза после введения агониста GnRH пациенту.
193. Способ по п. 192, отличающийся тем, что у пациента наблюдается уменьшение диаметра переходной зоны аденомиоза в течение от около одного дня до около 36 недель после начала введения агониста GnRH пациенту.
194. Способ по любому из пп. 1–193, отличающийся тем, что у пациента наблюдается улучшение балла опросника профиля здоровья при эндометриозе (EHP-30) после введения агониста GnRH пациенту.
195. Способ по п. 194, отличающийся тем, что у пациента наблюдается улучшение балла EHP-30 в течение от около одного дня до около 36 недель после начала введения агониста GnRH пациенту.
196. Способ по любому из пп. 1–195, отличающийся тем, что у пациента наблюдается положительная оценка общего впечатления пациента об изменениях (PGIC) после введения агониста GnRH пациенту.

197. Способ по п. 196, отличающийся тем, что у пациента наблюдается положительная оценка PGIC в течение от около одного дня до около 36 недель после начала введения агониста GnRH пациенту.
198. Способ по любому из пп. 1–197, дополнительно включающий мониторинг минеральной плотности костей пациента (BMD) в конце периода лечения.
- 5 199. Способ по п. 198, дополнительно включающий определение того, что у пациента не наблюдается снижения BMD на более чем 5% в конце периода лечения относительно измерения BMD пациента, полученного до или во время периода лечения.
- 10 200. Способ по любому из пп. 1–199, отличающийся тем, что у пациента не наблюдается снижения BMD на более чем 5% в конце периода лечения относительно измерения BMD пациента, полученного до или во время периода лечения.
201. Способ по п. 200, отличающийся тем, что у пациента не наблюдается снижения BMD на более чем 4% в конце периода лечения относительно измерения BMD пациента, полученного до или во время периода лечения.
- 15 202. Способ по п. 201, отличающийся тем, что у пациента не наблюдается снижения BMD на более чем 3% в конце периода лечения относительно измерения BMD пациента, полученного до или во время периода лечения.
203. Способ по п. 202, отличающийся тем, что у пациента не наблюдается снижения BMD на более чем 2% в конце периода лечения относительно измерения BMD пациента, полученного до или во время периода лечения.
- 20 204. Способ по п. 203, отличающийся тем, что у пациента не наблюдается снижения BMD на более чем 1% в конце периода лечения относительно измерения BMD пациента, полученного до или во время периода лечения.
205. Способ по любому из пп. 198–204, отличающийся тем, что BMD оценивают с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.
- 25 206. Способ по п. 205, отличающийся тем, что BMD оценивается в позвоночнике или бедре пациента.
207. Способ по любому из пп. 198–204, отличающийся тем, что BMD оценивают путем сравнения концентрации костноспецифической щелочной фосфатазы (BAP) в образце, выделенном от пациента после введения агониста GnRH, с концентрацией BAP в образце, выделенном от пациента до введения агониста GnRH.
- 30 208. Способ по любому из пп. 198–204, отличающийся тем, что BMD оценивают путем сравнения концентрации дезоксипиридинолина (DPD) в образце, выделенном от пациента после введения агониста GnRH, с концентрацией DPD в образце, выделенном от пациента до введения агониста GnRH.
209. Способ по любому из пп. 198–204, отличающийся тем, что BMD оценивают путем сравнения концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа (CTX) в образце, выделенном от пациента после

введения агониста GnRH, с концентрацией СТХ в образце, выделенном от пациента до введения агониста GnRH.

5 210. Способ по любому из пп. 198–204, отличающийся тем, что BMD оценивают путем сравнения концентрации N-концевого пептида проколлагена 1 (PINP) в образце, выделенном от пациента после введения агониста GnRH, с концентрацией PINP в образце, выделенном от пациента до введения агониста GnRH.

10 211. Способ по любому из пп. 1–210, отличающийся тем, что у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина более чем 10% через от около 6 недель до около 52 недели после введения антагониста GnRH во время периода лечения относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения.

212. Способ по любому из пп. 1–211, отличающийся тем, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности на более чем 10% через от около 6 недель до около 52 недели после введения антагониста GnRH во время периода лечения относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения.

15 213. Способ по любому из пп. 1–212, отличающийся тем, что у пациента не наблюдается повышения отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности более чем на 10% через от около 6 недель до около 52 недели после введения антагониста GnRH во время периода лечения относительно измерения у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученного до периода лечения.

20 214. Способ по любому из пп. 1–213, отличающийся тем, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл через от около 6 недель до около 52 недели после введения антагониста GnRH во время периода лечения.

25 215. Способ по любому из пп. 1–214, отличающийся тем, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности от уровня менее чем 160 мг/дл (например, от уровня менее чем 130 мг/дл) до уровня более чем 190 мг/дл через от около 6 недель до около 52 недели после введения антагониста GnRH во время периода лечения.

30 216. Способ по любому из пп. 1–215, где у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 30% через от около 6 недель до около 52 недели после введения антагониста GnRH во время периода лечения относительно измерения уровня триглицеридов в сыворотке пациента, полученного до периода лечения.

217. Способ по любому из пп. 1–216, отличающийся тем, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл через от около 6 недель до около 52 недели после введения антагониста GnRH во время периода лечения.

35 218. Способ по любому из пп. 1–217, отличающийся тем, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке от уровня менее чем 300 мг/дл до уровня более чем 500 мг/дл через от около 6 недель до около 52 недели после введения антагониста GnRH во время периода лечения.

219. Способ по любому из пп. 1–218, включающий:
- а) мониторинг уровня общего холестерина у пациента через от около 6 недель до около 52 недели после введения антагониста GnRH во время периода лечения;
 - б) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня общего холестерина на более чем 10% относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения; и
 - в) продолжение введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.
220. Способ по любому из пп. 1–219, включающий:
- а) мониторинг уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности у пациента через от около 6 недель до около 52 недели после введения антагониста GnRH во время периода лечения;
 - б) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности более чем на 10% относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения; и
 - в) продолжение введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.
221. Способ по любому из пп. 1–220, включающий:
- а) мониторинг у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности через от около 6 недель до около 52 недели после введения антагониста GnRH во время периода лечения;
 - б) определение, что у пациента не наблюдается повышения отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности более чем на 10% относительно измерения у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученного до периода лечения; и
 - в) продолжение введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.
222. Способ по любому из пп. 1–221, включающий:
- а) мониторинг уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности у пациента через от около 6 недель до около 52 недели после введения антагониста GnRH во время периода лечения;
 - б) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл; и
 - в) продолжение введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.
223. Способ по любому из пп. 1–222, включающий:
- а) мониторинг уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности у пациента через от около 6 недель до около 52 недели после введения антагониста GnRH во время периода лечения;
 - б) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 160 мг/дл (например, от уровня менее чем 130 мг/дл) до уровня более чем 190 мг/дл; и
 - в) продолжение введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.
224. Способ по любому из пп. 1–223, включающий:
- а) мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента через от около 6 недель до около 52 недели после введения антагониста GnRH во время периода лечения;

- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 30% относительно измерения уровня триглицеридов в сыворотке пациента, полученного до периода лечения; и
- c) продолжение введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

5 225. Способ по любому из пп. 1–224, включающий:

- a) мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента через от около 6 недель до около 52 недели после введения антагониста GnRH во время периода лечения;
- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл; и
- c) продолжение введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

10

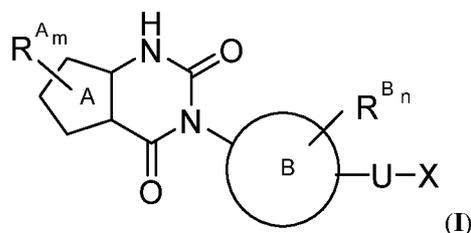
226. Способ по любому из пп. 1–224, включающий:

- a) мониторинг уровня триглицеридов в сыворотке крови пациента через от около 6 недель до около 52 недели после введения антагониста GnRH во время периода лечения;
- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке от уровня менее чем 300 мг/дл до уровня более чем 500 мг/дл; и
- c) продолжение введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

15

227. Набор, содержащий антагонист GnRH и листок-вкладыш, в котором пользователя набора инструктируют о введении агониста GnRH пациенту-человеку в соответствии со способом по любому из пп. 1–226.

20 228. Набор по п. 227, отличающийся тем, что агонист GnRH представляет собой соединение, представленное 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, OW¹, SW¹, COW¹, COOW¹, NHCOW¹, NHCONW²W³, NW²W³, CONW²W³ или SO₂NW²W³, где от W¹ до W³ независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W² и W³ 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^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;

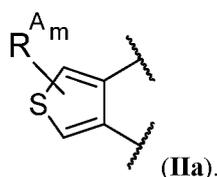
X представляет собой группу, представленную $-S-L-Y$, $-O-L-Y$, $-CO-L-Y$ или $-SO_2-L-Y$, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

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 его фармацевтически приемлемую соль.

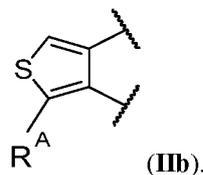
229. Набор по п. 228, где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо, представленное формулой (IIa)



20

230. Набор по п. 228 или 229, где m равно 1.

231. Набор по п. 230, где кольцо A представляет собой необязательно замещенное тиафеновое кольцо, представленное формулой (IIb)

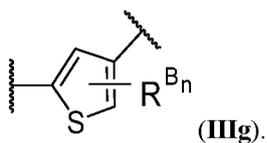
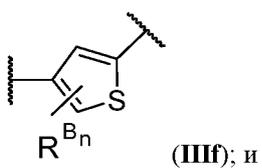
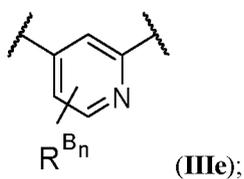
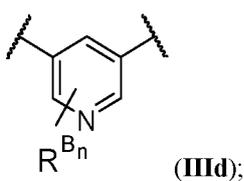
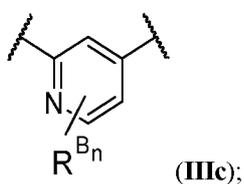
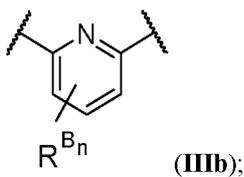
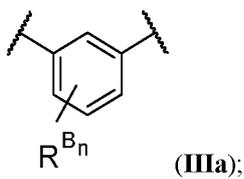


25 232. Набор по любому из пп. 228–231, где каждый R^A независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу, $COOW^1$ или $CONW^2W^3$, где от W^1 до W^3 независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W^2 и W^3 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы.

30 233. Набор по п. 232, где каждый R^A представляет собой $COOH$ или ее фармацевтически приемлемую соль.

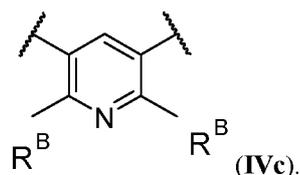
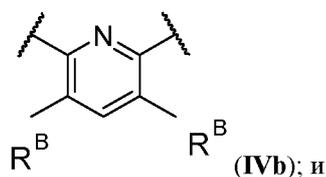
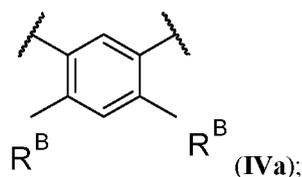
234. Набор по любому из пп. 228–233, где кольцо В представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиафеновое кольцо.

235. Набор по п. 234, где кольцо В представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



236. Набор по любому из пп. 228–235, где n равно 2.

237. Набор по п. 236, где кольцо В представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



238. Набор по любому из пп. 228–237, где 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.

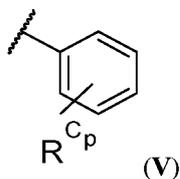
239. Набор по п. 238, где каждый R^B независимо представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома, метильную группу или метоксигруппу.

240. Набор по любому из пп. 228–239, где U представляет собой простую связь.

241. Набор по любому из пп. 228–240, где X представляет собой группу, представленную $—O—L—Y$.

242. Набор по любому из пп. 228–241, где L представляет собой метиленовую группу.

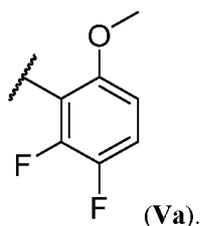
243. Набор по любому из пп. 228–242, где Y представляет собой обязательно замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (V)



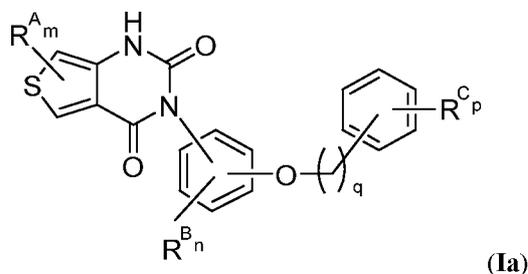
где каждый R^C независимо представляет собой атом галогена, обязательно замещенную низшую алкильную группу или OW^9 , где каждый W^9 независимо представляет собой атом водорода или обязательно замещенную низшую алкильную группу; и

p представляет собой целое число от 0 до 3.

244. Набор по п. 243, где Y представляет собой замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (Va)



245. Набор по п. 228, 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;

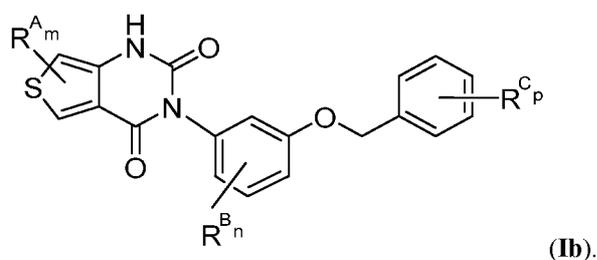
q равно целому числу от 0 до 3;

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

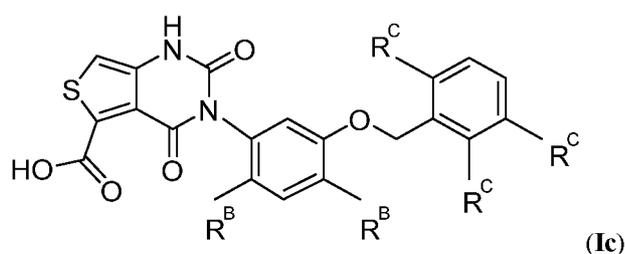
r равно целому числу от 0 до 3;

или его фармацевтически приемлемую соль.

246. Набор по п. 245, где соединение представлено формулой (Ib)

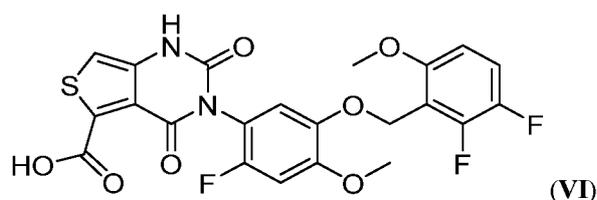


247. Набор по п. 246, где соединение представлено формулой **(Ic)**



или его фармацевтически приемлемой солью.

5 248. Набор по любому из пп. 228–247, где соединение представлено формулой **(VI)**



или его фармацевтически приемлемой солью.

249. Набор по п. 248, отличающийся тем, что соединение представляет собой холиновую соль соединения, представленного формулой **(VI)**.

10 250. Набор по п. 227, отличающийся тем, что агонист GnRH представляет собой элаголикс, релуголикс, опиголикс (ASP1707), BAY-784 или SK-2706.

251. Способ лечения эстрогензависимого заболевания или облегчения одного или более симптомов эстрогензависимого заболевания у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий:

- 15
- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
 - b) определение, что у пациента не наблюдается значительного повышения уровня общего холестерина относительно измерения общего уровня холестерина пациента, полученного до периода лечения, необязательно, при этом установление происходит от около 6 недель до около 52 недель после начала периода лечения, и
 - 20 c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

252. Способ лечения эстрогензависимого заболевания или облегчения одного или более симптомов эстрогензависимого заболевания у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение того, что у пациента не наблюдается значительного увеличения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности относительно измерения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности у пациента, полученного до периода лечения, при этом необязательно установление происходит от около 6 недели до около 52 недели после начала периода лечения, и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

253. Способ лечения эстрогензависимого заболевания или облегчения одного или более симптомов эстрогензависимого заболевания у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение того, что у пациента не наблюдается значительного увеличения коэффициента разделения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности относительно измерения у пациента отношения холестерина-липопротеинов низкой плотности к холестерину-липопротеинам высокой плотности, полученного до периода лечения, при этом установление происходит от около 6 недель до около 52 недель после начала периода лечения, и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

254. Способ лечения эстрогензависимого заболевания или облегчения одного или более симптомов эстрогензависимого заболевания у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности до уровня более чем 160 мг/дл, необязательно, при этом установление происходит от около 6 недель до около 52 недель после начала периода лечения, и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

255. Способ лечения эстрогензависимого заболевания или облегчения одного или более симптомов эстрогензависимого заболевания у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня холестерина-липопротеинов низкой плотности от уровня менее чем 160 мг/дл (например, от уровня менее чем 130 мг/дл) до уровня более чем 190 мг/дл, необязательно, при этом установление происходит от около 6 недель до около 52 недель после начала периода лечения, и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

256. Способ лечения эстрогензависимого заболевания или облегчения одного или более симптомов эстрогензависимого заболевания у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,

- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке более чем на 30% относительно измерения уровня триглицеридов в сыворотке пациента, полученного до периода лечения, необязательно, при этом установление происходит от около 6 недель до около 52 недель после начала периода лечения, и
- 5 c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

257. Способ лечения эстрогензависимого заболевания или облегчения одного или более симптомов эстрогензависимого заболевания у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий:

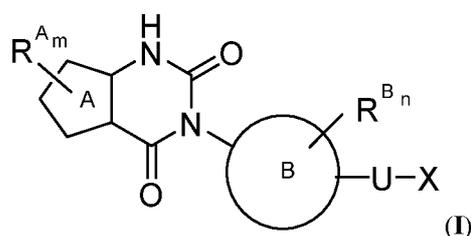
- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- 10 b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке до уровня более чем 200 мг/дл, необязательно, при этом установление происходит от около 6 недель до около 52 недель после начала периода лечения, и
- c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

258. Способ лечения эстрогензависимого заболевания у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий:

- a) периодического введения пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH в течение периода лечения,
- b) определение, что у пациента не наблюдается повышения уровня триглицеридов в сыворотке от уровня менее чем 300 мг/дл до уровня более чем 500 мг/дл, необязательно, при этом установление происходит от около 6 недель до около 52 недель после начала периода лечения, и
- 20 c) продолжение периодического введения антагониста GnRH пациенту на оставшийся период лечения.

259. Способ по любому из пп. 251–258, отличающийся тем, что эстрогензависимое заболевание представляет собой миому матки, эндометриоз, аденомиоз или ректовагинальный эндометриоз.

260. Способ по любому из пп. 251–259, отличающийся тем, что агонист GnRH представляет собой соединение, представленное 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, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу, OW¹, SW¹, COW¹, COOW¹, NHCOW¹, NHCONW²W³, NW²W³, CONW²W³ или SO₂NW²W³, где от W¹ до W³ независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W² и W³ могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно

30

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

- 5 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;

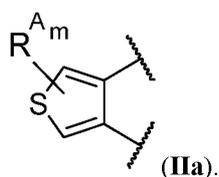
- 10 U представляет собой простую связь;

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;

- 15 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

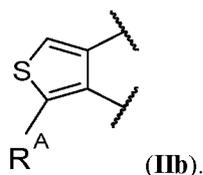
- 20 Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу; или его фармацевтически приемлемую соль.

261. Способ по п. 260, где кольцо А представляет собой тиафеновое кольцо, представленное формулой (IIa)



- 25 262. Способ по п. 260 или 261, где m равно 1.

263. Способ по п. 262, где кольцо А представляет собой необязательно замещенное тиафеновое кольцо, представленное формулой (IIb)



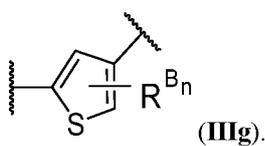
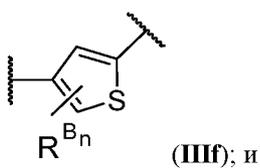
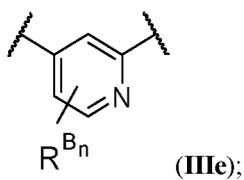
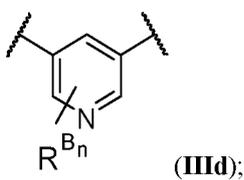
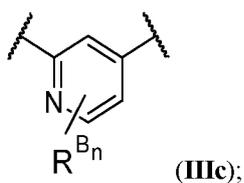
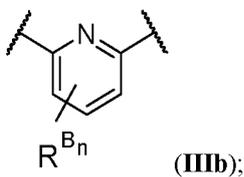
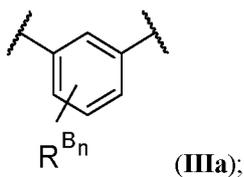
- 30 264. Способ по любому из пп. 260–263, где каждый R^A независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу, $COOW^1$ или $CONW^2W^3$, где от W^1 до W^3 независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W^2 и W^3

могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы.

265. Способ по п. 264, где каждый R^A представляет собой $COOH$ или ее фармацевтически приемлемую соль.

5 266. Способ по любому из пп. 260–265, где кольцо В представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиафеновое кольцо.

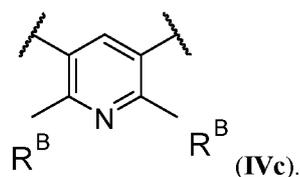
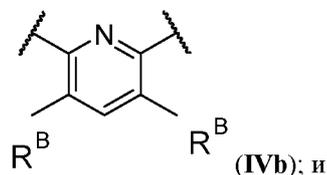
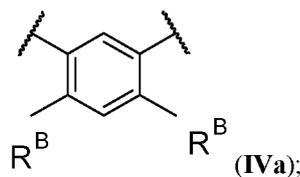
267. Способ по п. 266, где кольцо В представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



10

15 268. Способ по любому из пп. 260–267, где n равно 2.

269. Способ по п. 268, где кольцо В представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



5 270. Способ по любому из пп. 260–269, 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.

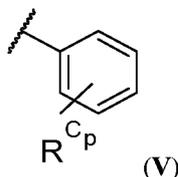
271. Способ по п. 270, где каждый R^B независимо представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома, метильную группу или метоксигруппу.

10 272. Способ по любому из пп. 260–271, где U представляет собой простую связь.

273. Способ по любому из пп. 260–272, где X представляет собой группу, представленную $—O—L—Y$.

274. Способ по любому из пп. 260–273, где L представляет собой метиленовую группу.

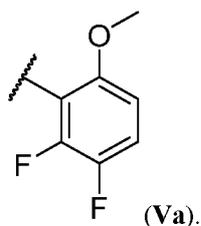
15 275. Способ по любому из пп. 260–274, где Y представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (V)



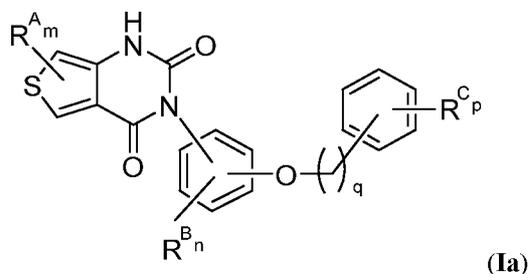
где каждый R^C независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW^9 , где каждый W^9 независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; и

20 p представляет собой целое число от 0 до 3.

276. Способ по п. 275, где Y представляет собой замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (Va)



277. Способ по п. 260, 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;

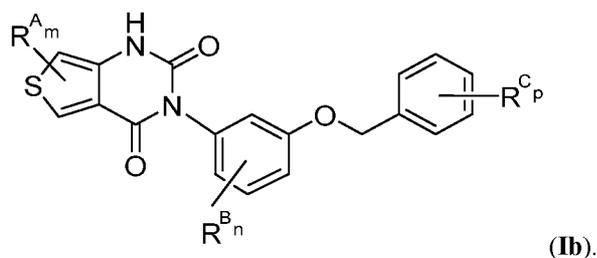
q равно целому числу от 0 до 3;

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

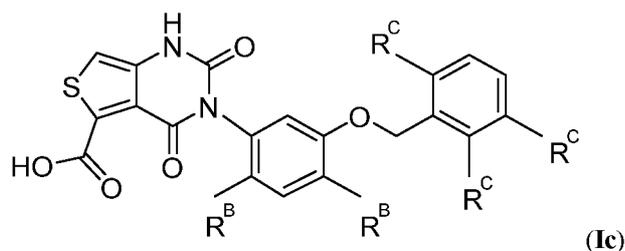
r равно целому числу от 0 до 3;

или его фармацевтически приемлемой солью.

278. Способ по п. 277, где соединение представлено формулой (Ib)

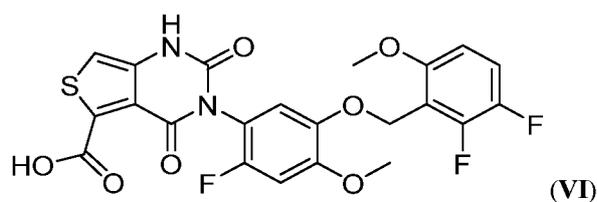


279. Способ по п. 278, где соединение представлено формулой (Ic)



или его фармацевтически приемлемой солью.

5 280. Способ по любому из пп. 260–279, где соединение представлено формулой (VI)



или его фармацевтически приемлемую соль.

281. Способ по п. 280, отличающийся тем, что соединение представляет собой холиновую соль соединения, представленного формулой (VI).

10 282. Способ по п. 281, отличающийся тем, что соединение находится в кристаллическом состоянии.

283. Способ по п. 282, 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 $26,2^\circ 2\theta$.

15 284. Способ по п. 282 или 283, отличающийся тем, что соединение 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.

285. Способ по любому из пп. 282-284, отличающийся тем, что соединение демонстрирует пики ^{19}F твердотельного ЯМР сосредоточены при около -151,8 м. д., -145,2 м. д. и -131,6 м. д.

20 286. Способ по любому из пп. 260-285, отличающийся тем, что соединение перорально вводят пациенту.

287. Способ по любому из пп. 260–286, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту один или более раз в день, неделю или месяц во время периода лечения.
288. Способ по п. 287, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту один или более раз в сутки во время периода лечения.
- 5 289. Способ по п. 288, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту один раз в сутки во время периода лечения.
290. Способ по любому из пп. 287–289, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве от около 25 мг в день до около 400 мг в день во время периода лечения.
291. Способ по п. 290, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве от около 10 35 мг до около 65 мг в день во время периода лечения.
292. Способ по п. 291, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве около 50 мг в день во время периода лечения.
293. Способ по п. 290, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве от около 60 мг в день до около 90 мг в день во время периода лечения.
- 15 294. Способ по п. 293, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве около 75 мг в день во время периода лечения.
295. Способ по п. 290, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве от около 85 мг до около 115 мг в день во время периода лечения.
296. Способ по п. 295, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве около 100 20 мг в день во время периода лечения.
297. Способ по п. 290, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве от около 185 мг до около 215 мг в день во время периода лечения.
298. Способ по п. 297, отличающийся тем, что соединение вводили пациенту в количестве около 200 мг в день во время периода лечения.
- 25 299. Способ по любому из пп. 251–298, отличающийся тем, что установление происходит от около 6 недель до около 52 недель после начала периода лечения.
300. Способ по любому из пп. 251–298, отличающийся тем, что установление происходит от около 6 недель до около 48 недель после начала периода лечения.
301. Способ по любому из пп. 251–298, отличающийся тем, что установление происходит от около 6 30 недель до около 44 недель после начала периода лечения.
302. Способ по любому из пп. 251–298, отличающийся тем, что установление происходит от около 6 недель до около 42 недель после начала периода лечения.

335. Способ по любому из пп. 251–298, отличающийся тем, что установление происходит через около 42 недели после начала периода лечения.

336. Способ по любому из пп. 251–298, отличающийся тем, что установление происходит через около 44 недели после начала периода лечения.

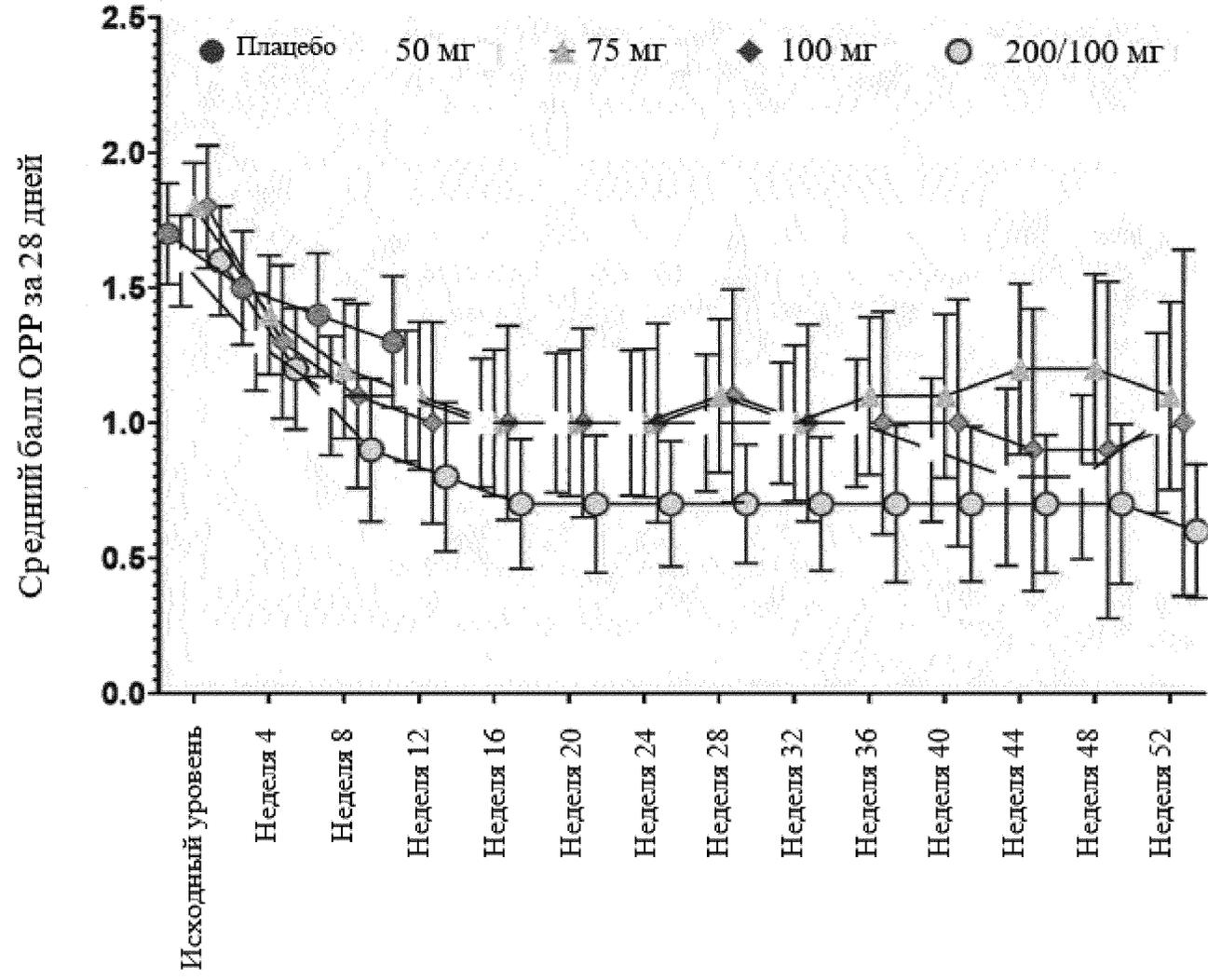
5 337. Способ по любому из пп. 251–298, отличающийся тем, что установление происходит через около 46 недель после начала периода лечения.

338. Способ по любому из пп. 251–298, отличающийся тем, что установление происходит через около 48 недель после начала периода лечения.

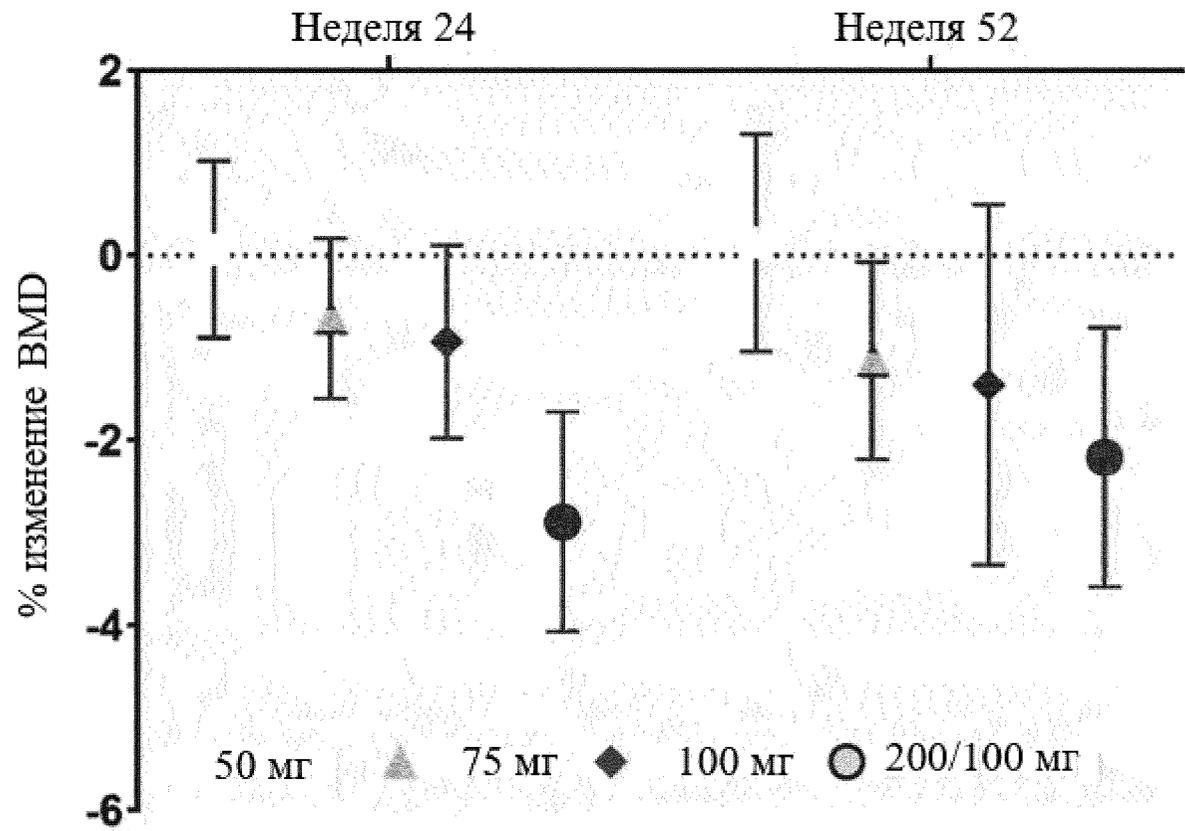
10 339. Способ по любому из пп. 251–298, отличающийся тем, что установление происходит через около 50 недель после начала периода лечения.

340. Способ по любому из пп. 251–298, отличающийся тем, что установление происходит через около 52 недели после начала периода лечения.

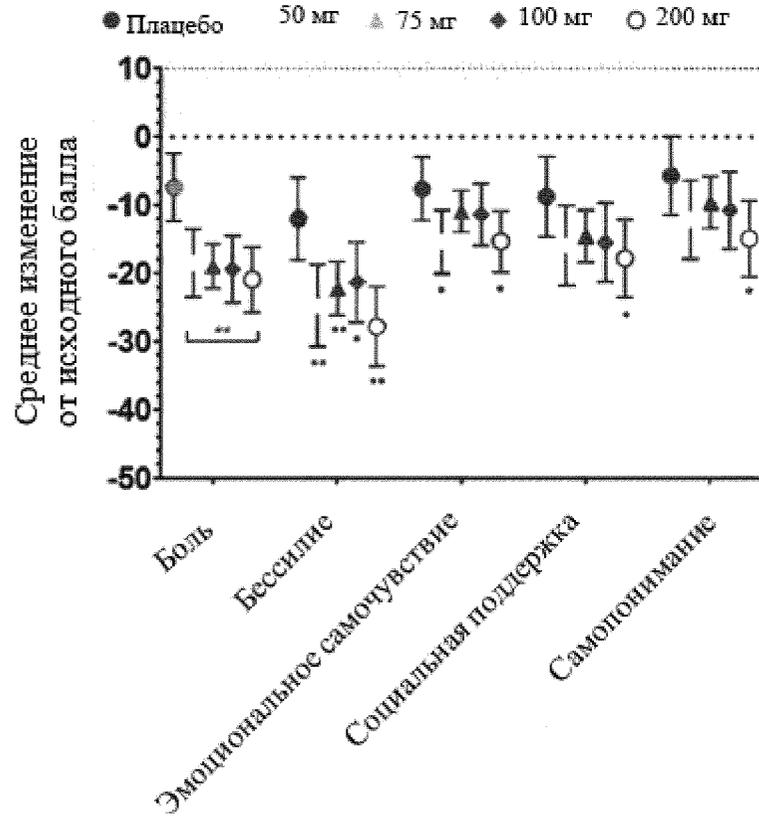
Фиг. 1



Фиг. 2

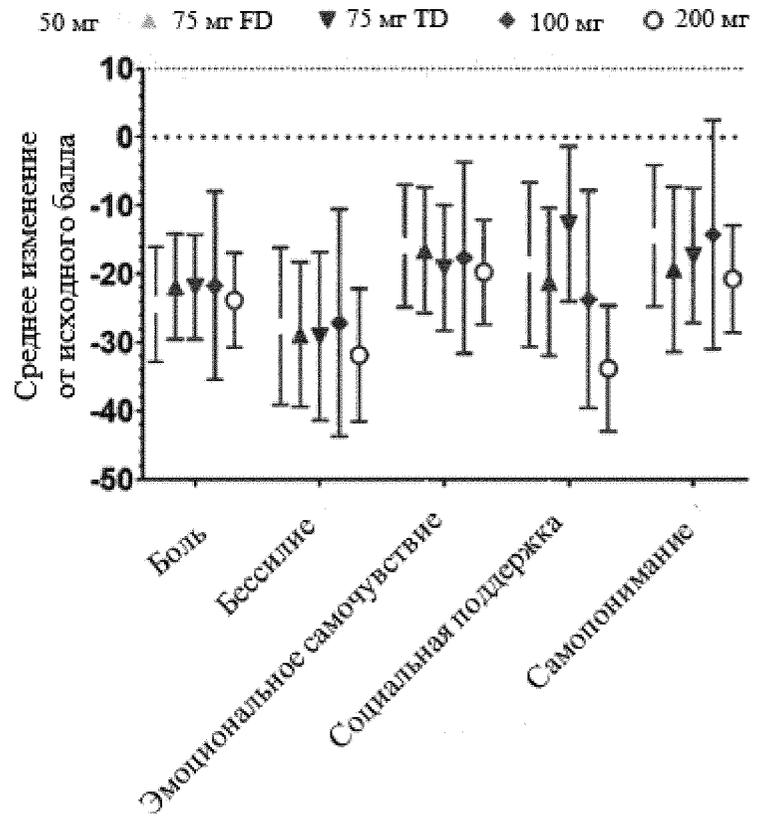


Фиг. 3А



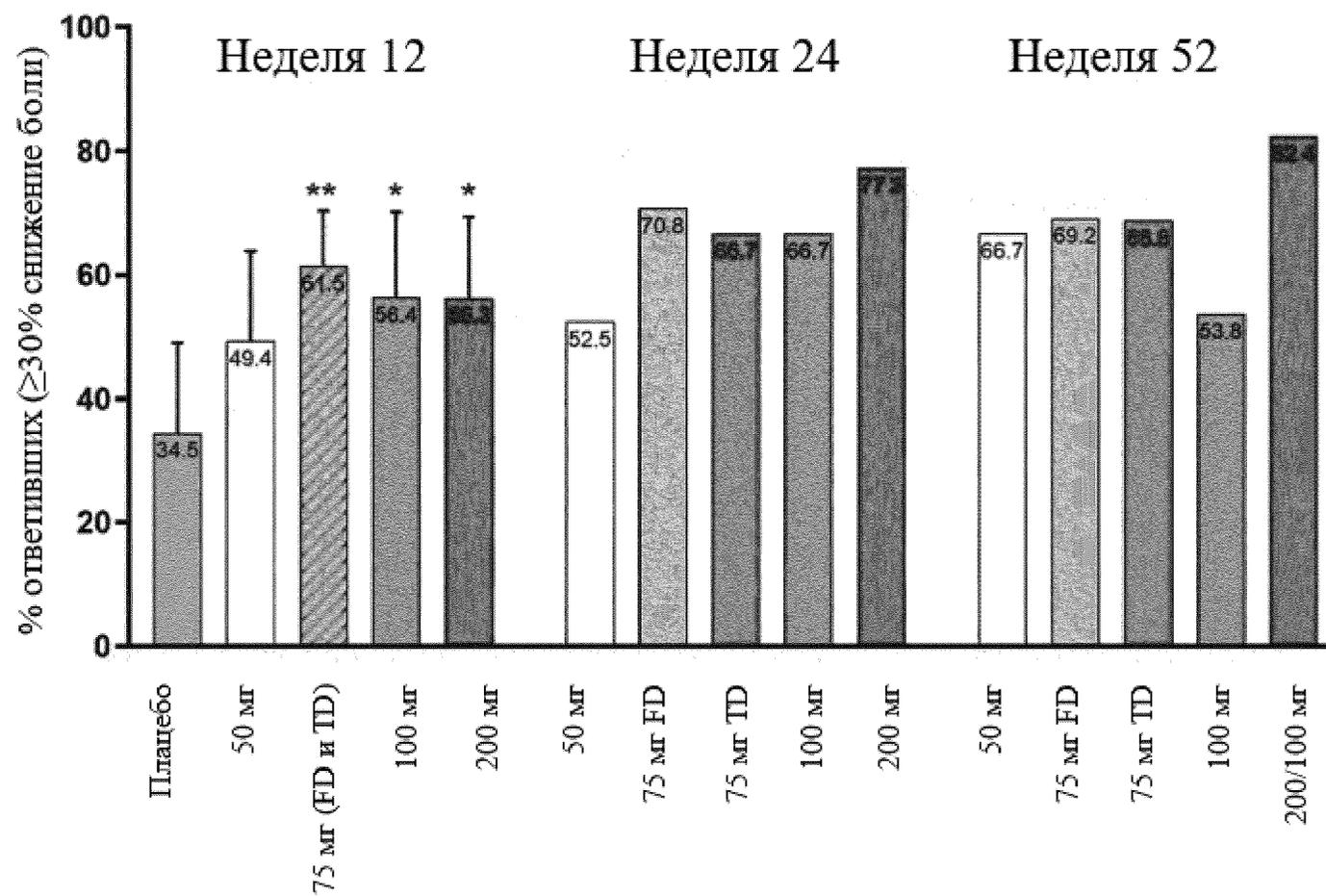
Неделя 12

Фиг. 3В

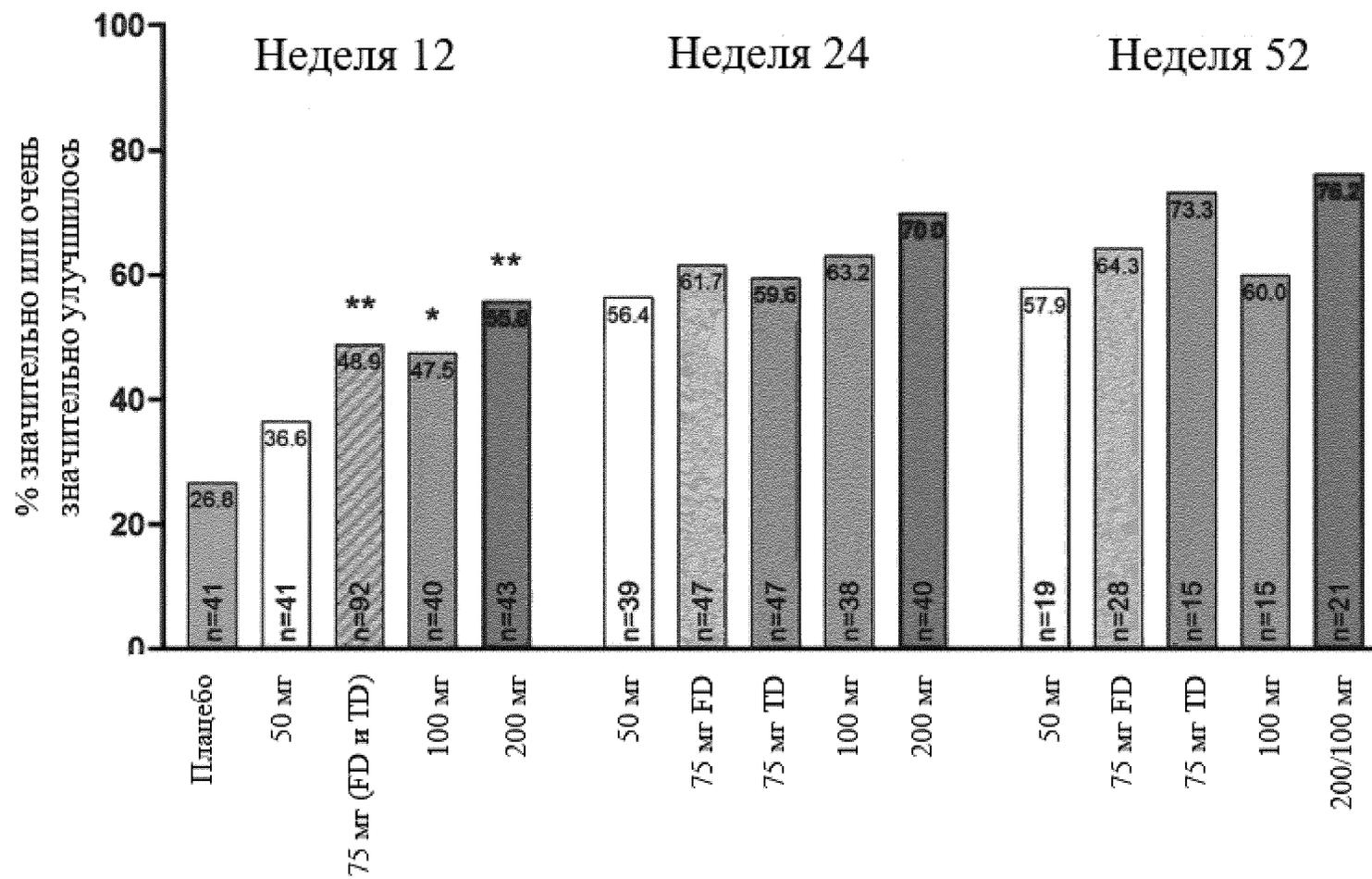


Неделя 52

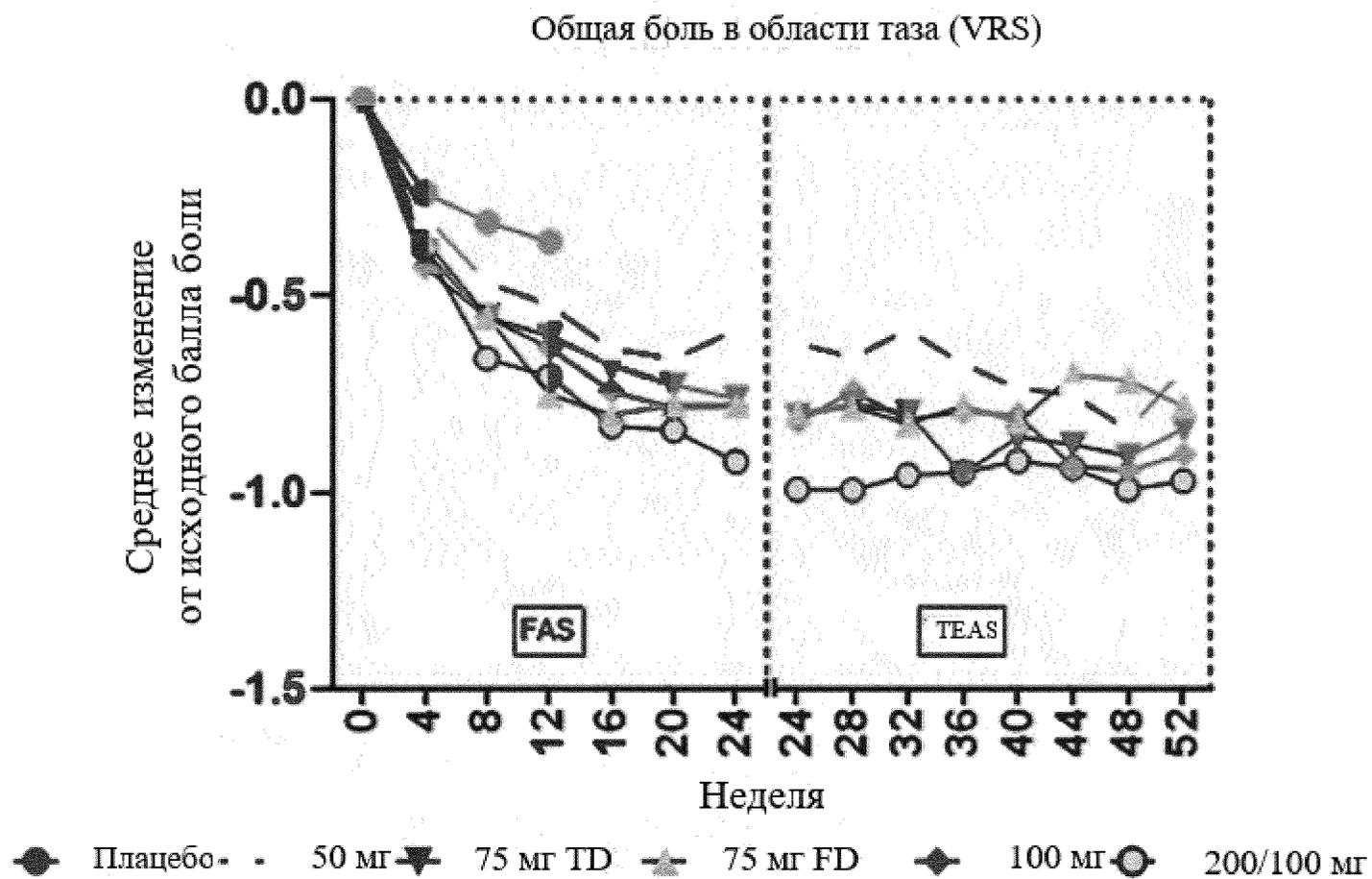
Фиг. 4



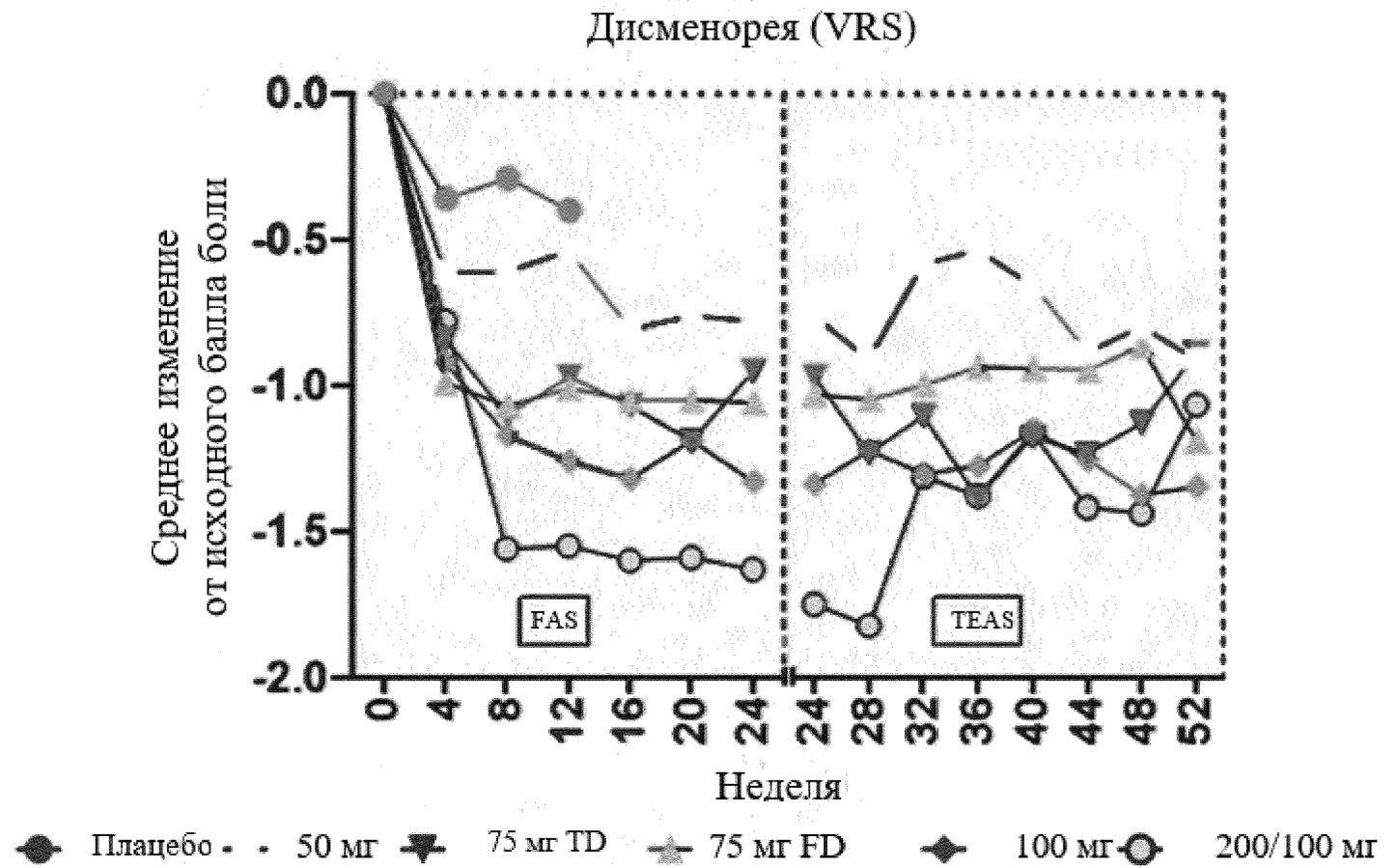
Фиг. 5



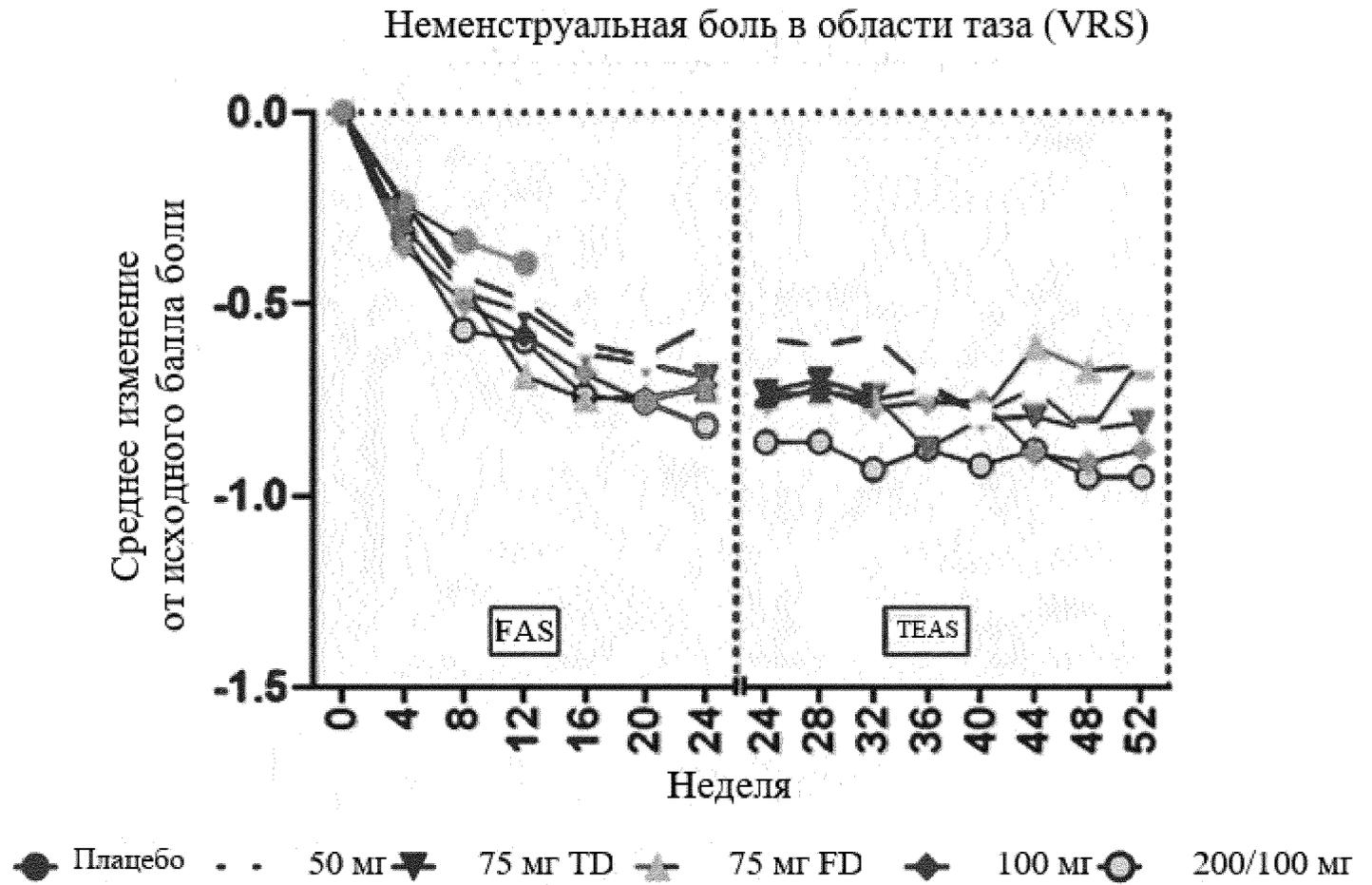
Фиг. 6



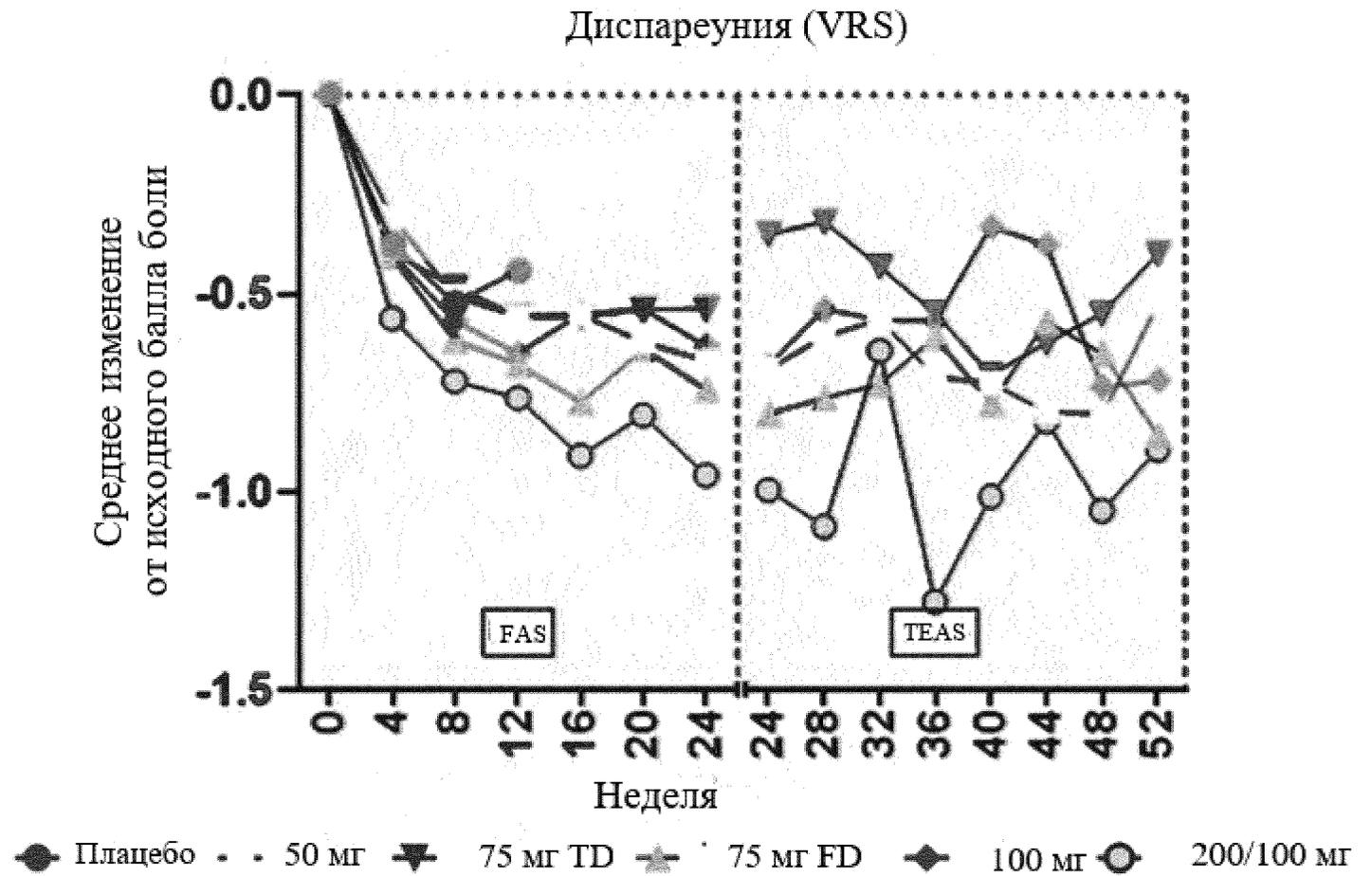
Фиг. 7



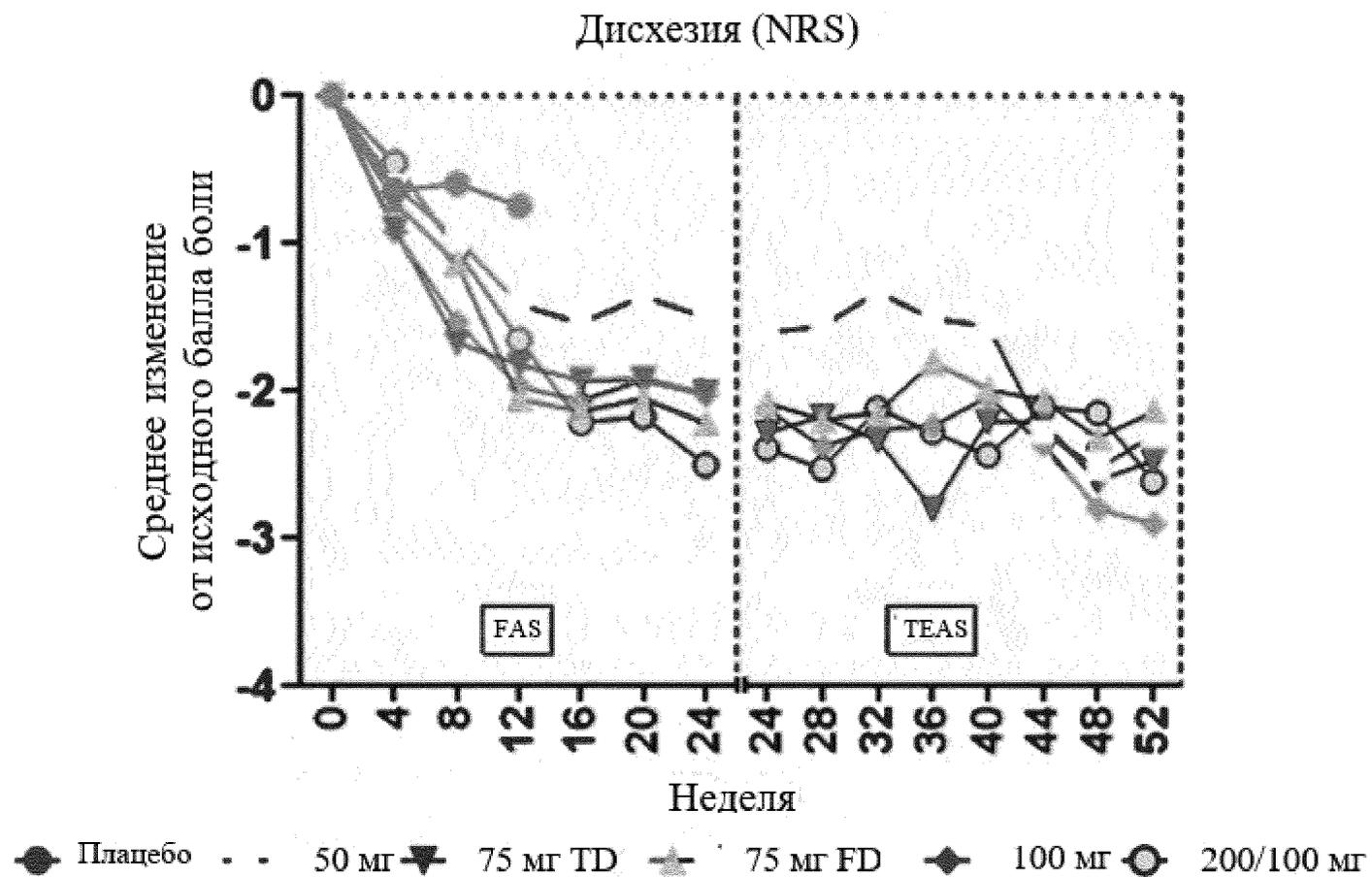
Фиг. 8



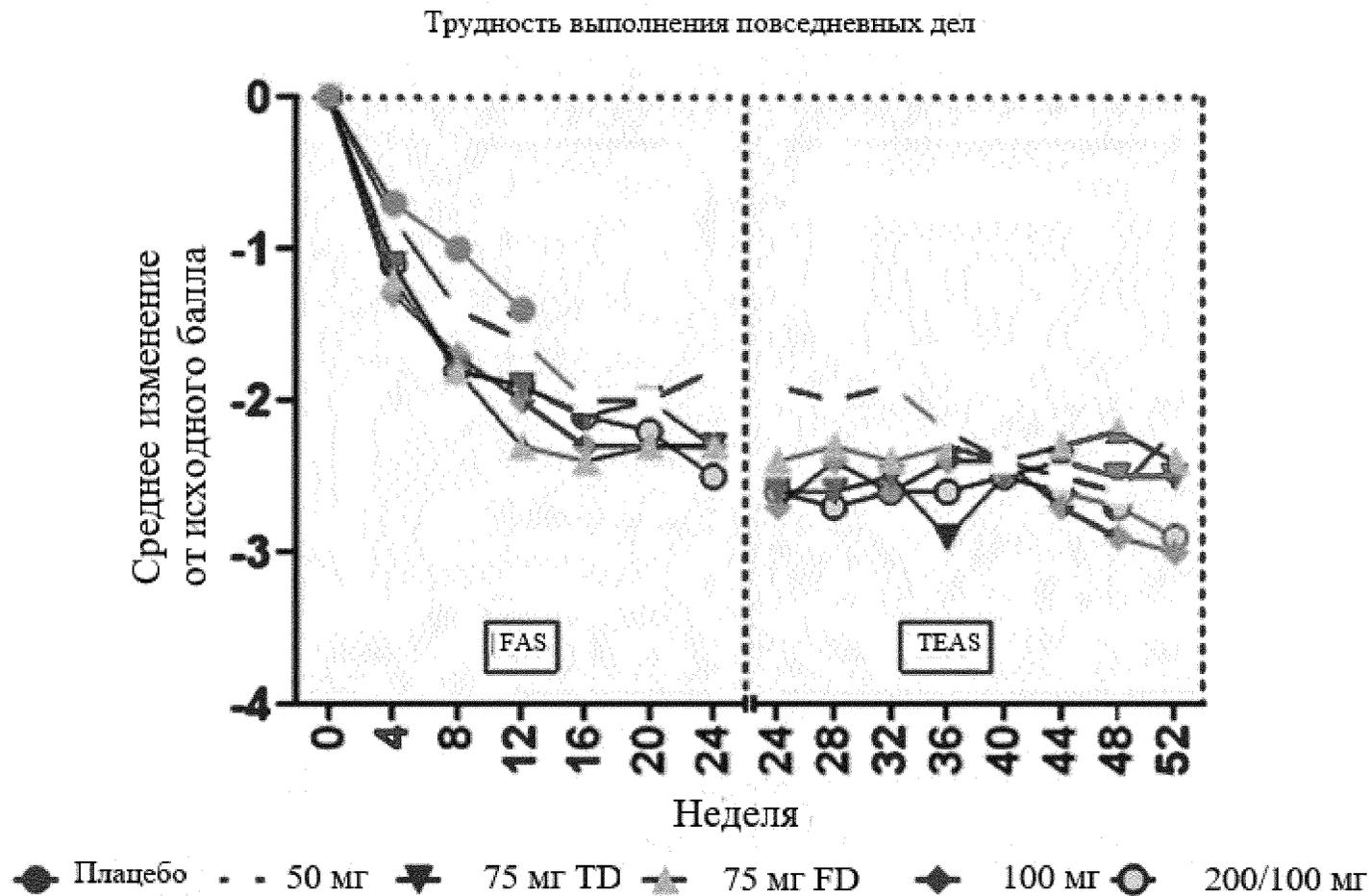
Фиг. 9



Фиг. 10

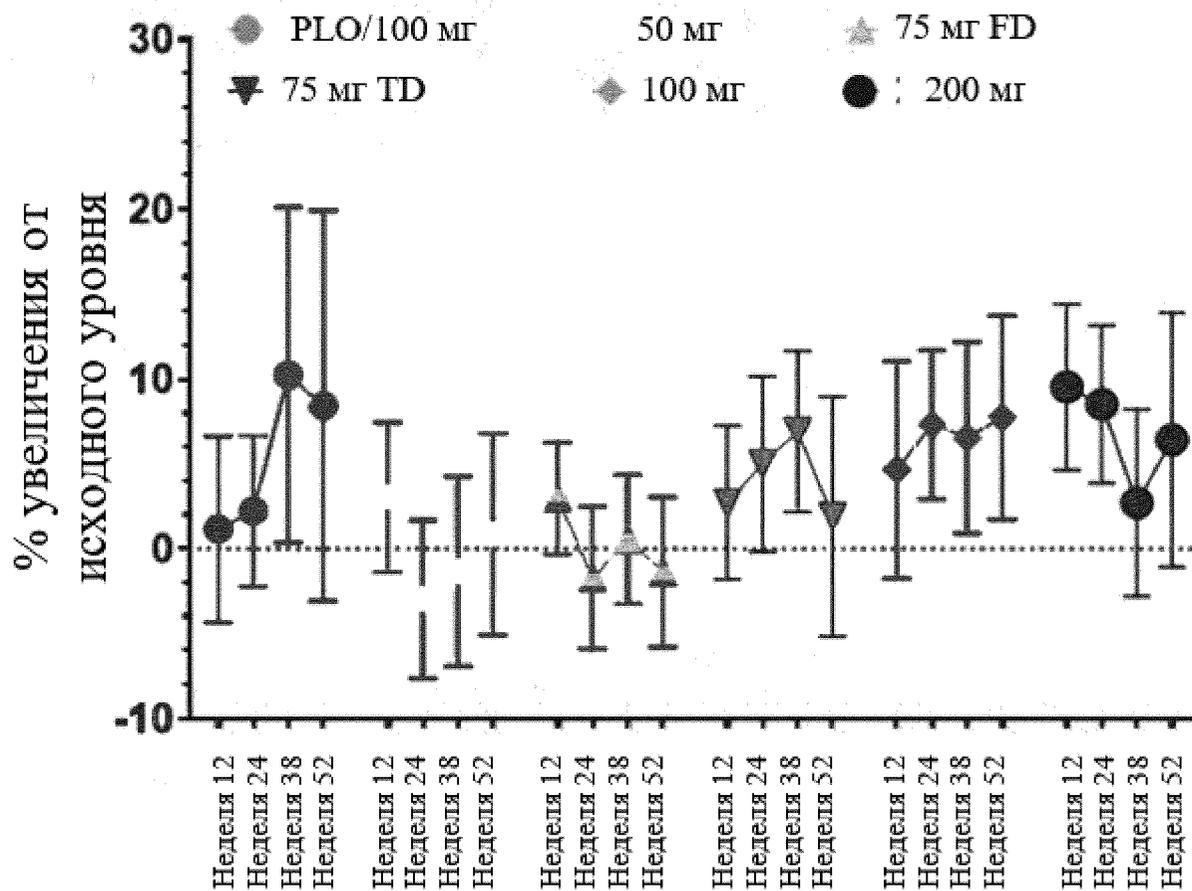


Фиг. 11



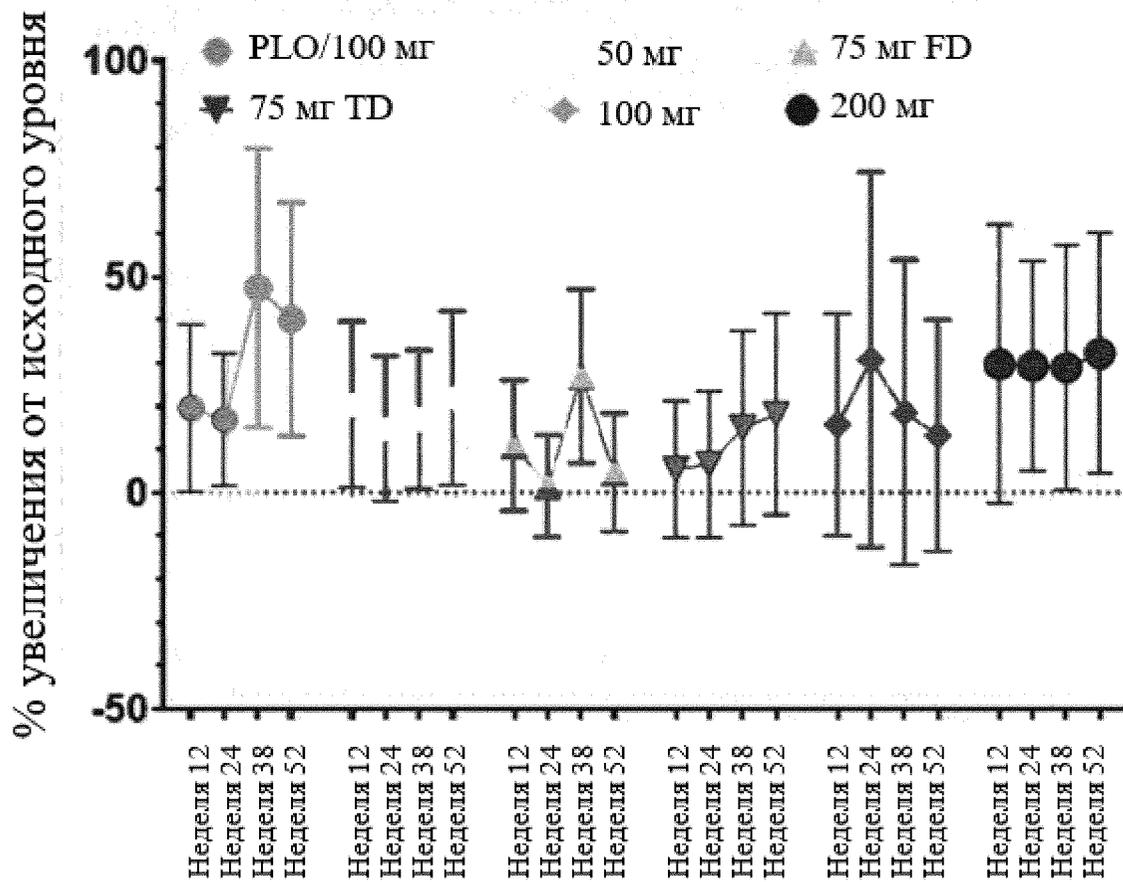
Фиг. 12

От TEAS до недели 52 Общий холестерин SS



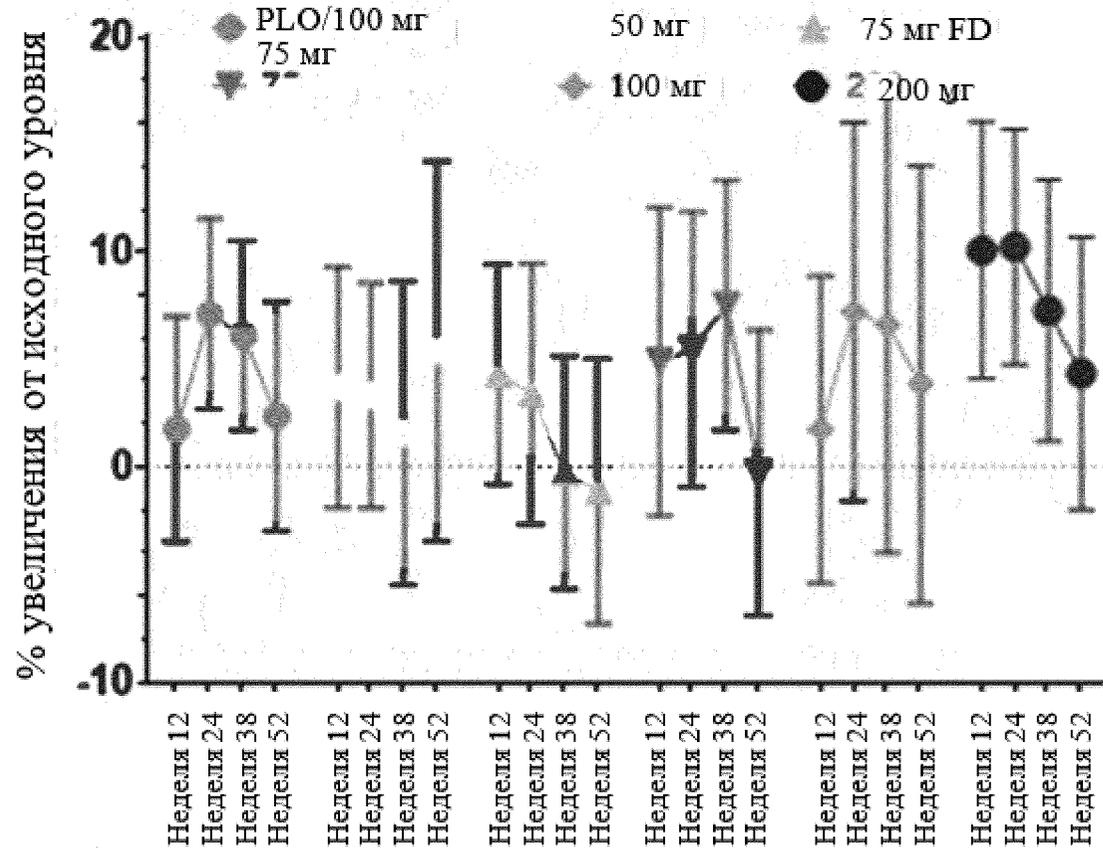
Фиг. 13

От TEAS до недели 52 Триглицериды SS



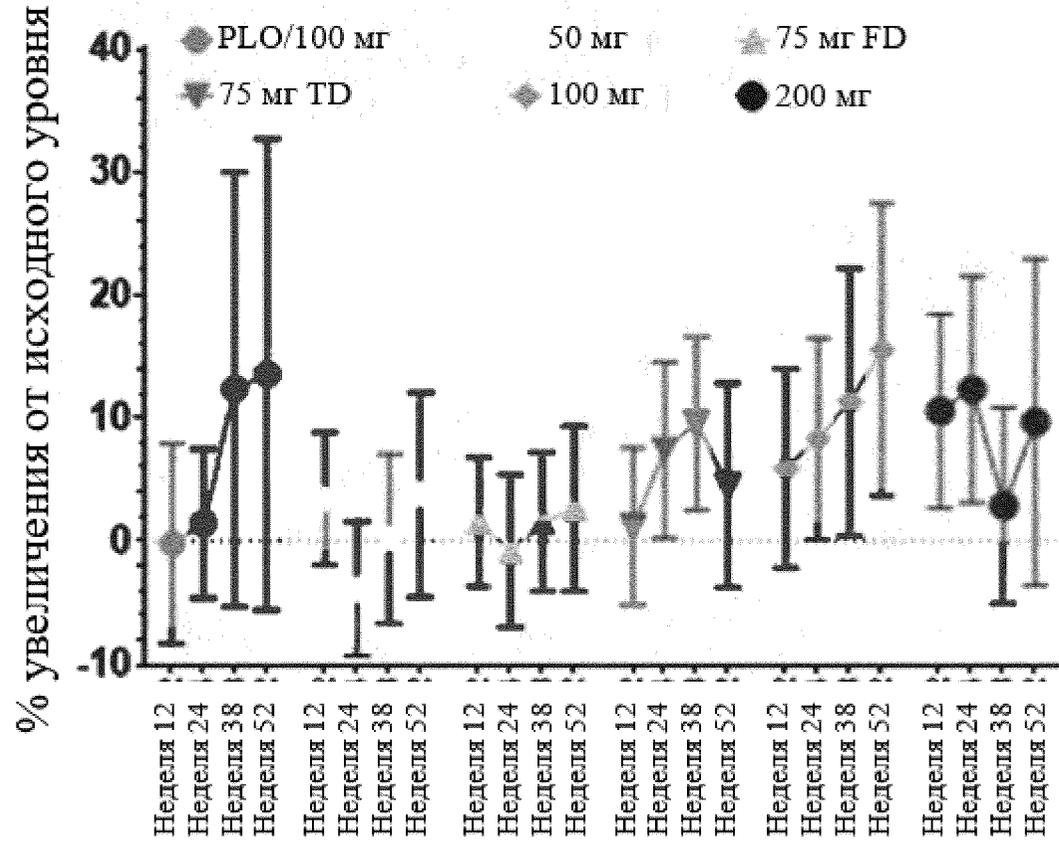
Фиг. 14

От TEAS до недели 52 ЛПВП холестерин SS



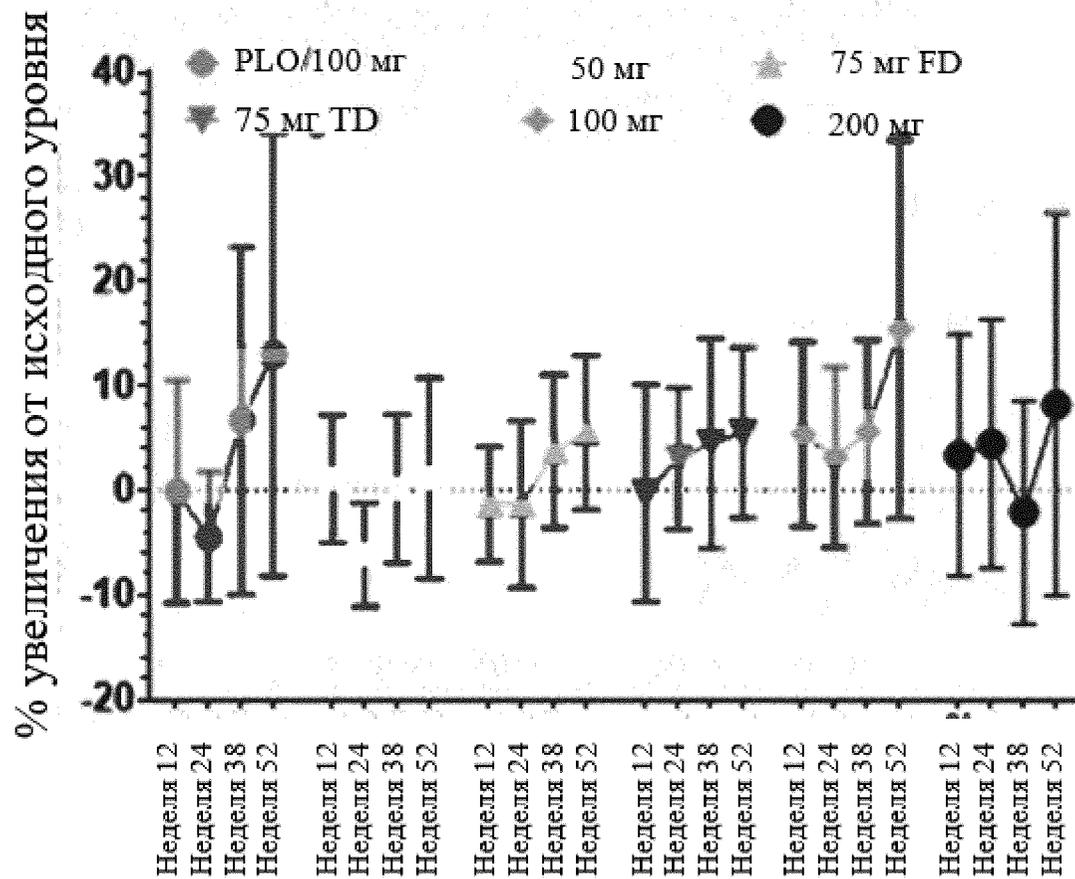
Фиг. 15

От TEAS до недели 52 ЛПНП холестерин SS

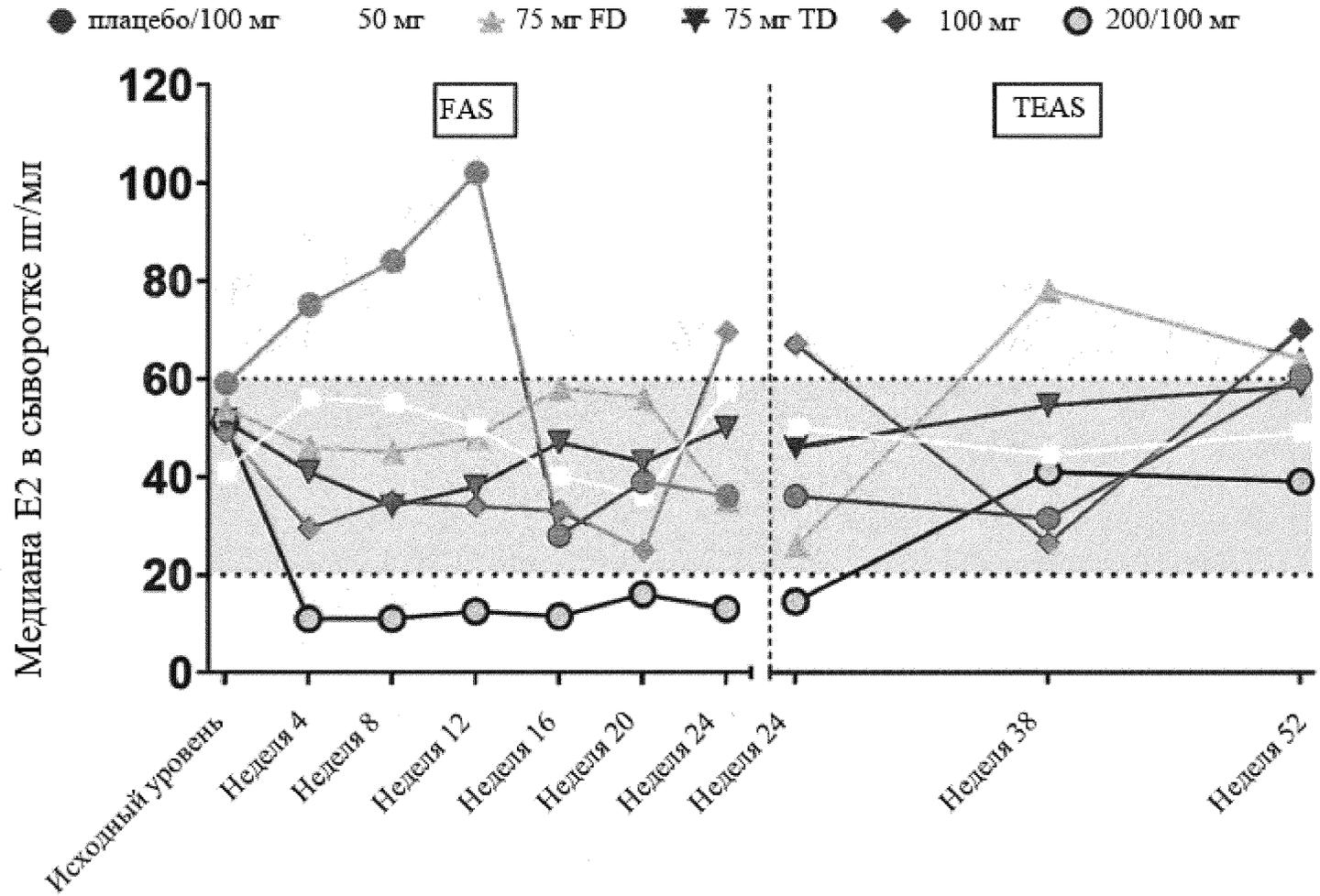


Фиг. 16

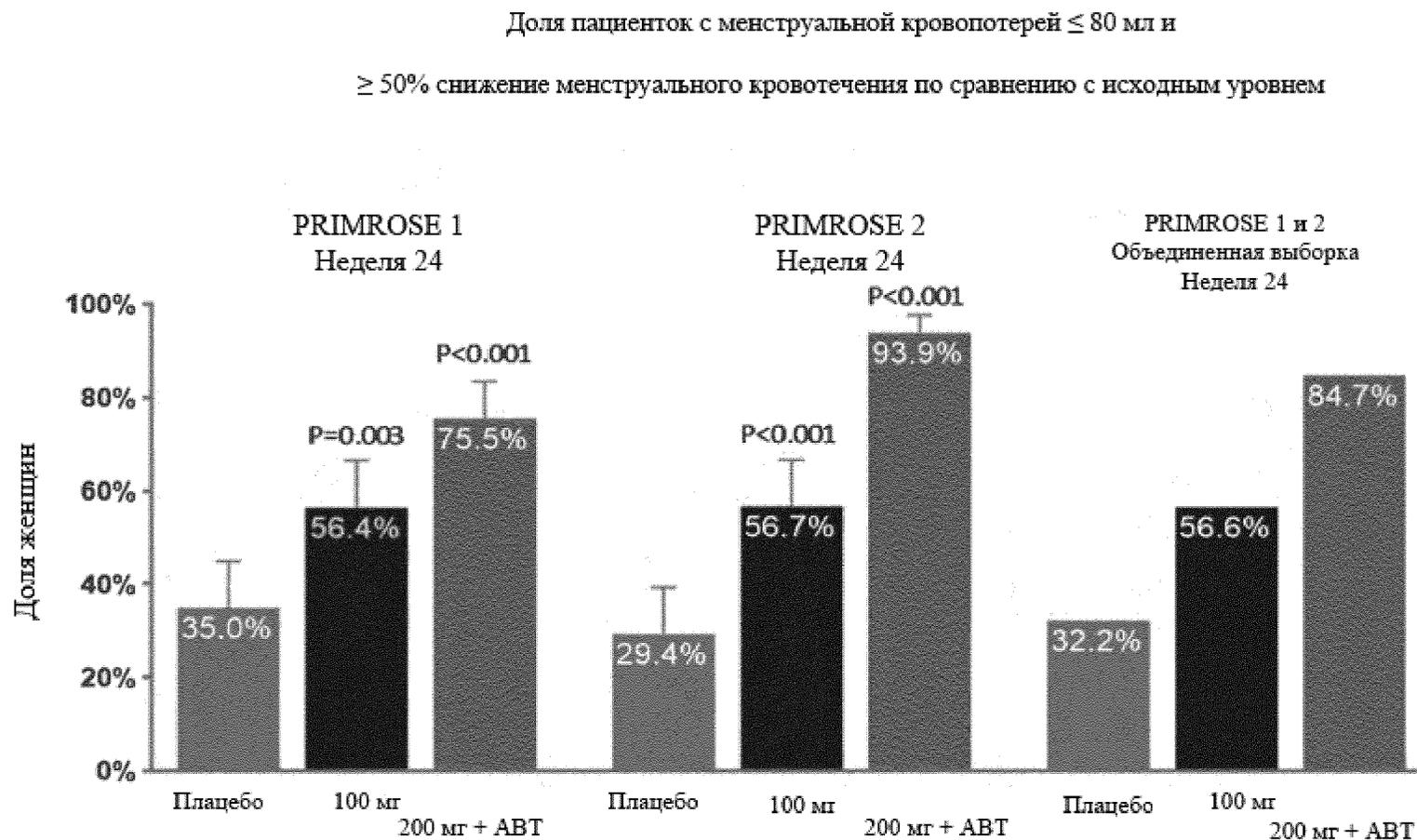
От ТЕАС до недели 52 отношение
ЛПНП/ЛПВП холестерин SS



Фиг. 17

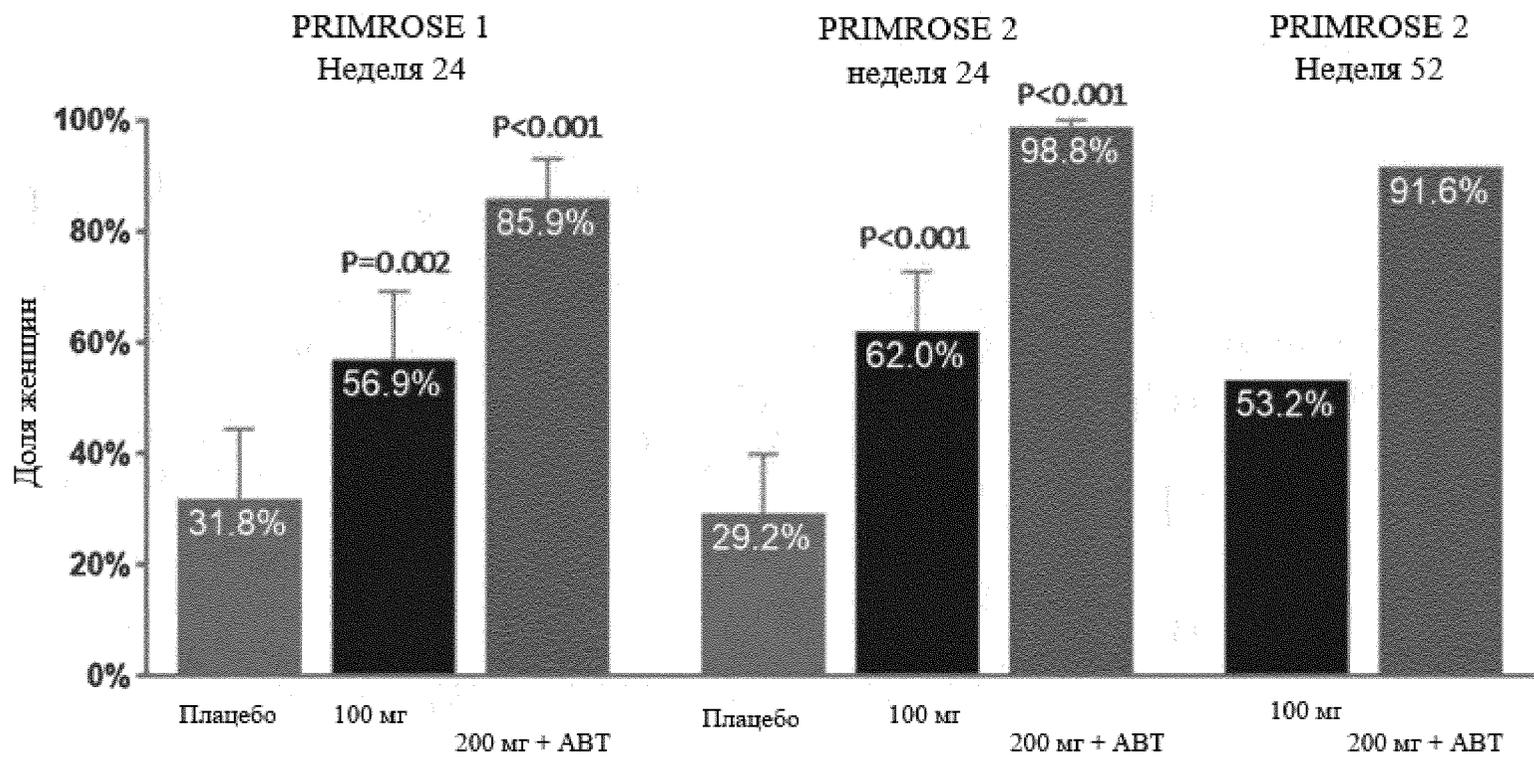


Фиг. 18



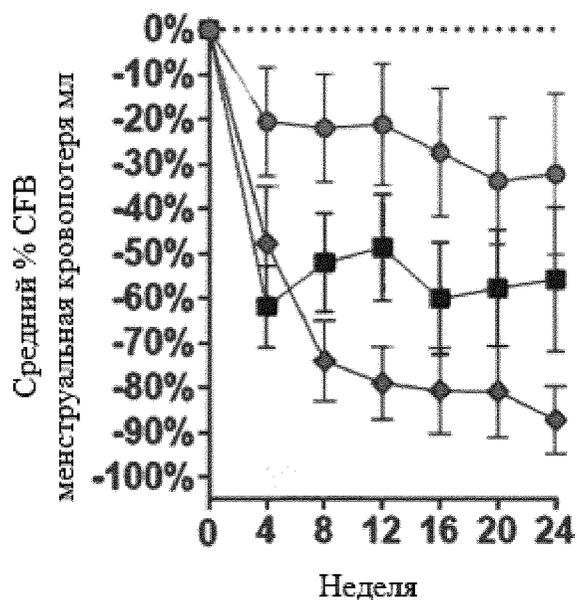
Фиг. 19

Доля пациенток с менструальной кровопотерей ≤ 80 мл и $\geq 50\%$ снижение менструального кровотечения по сравнению с исходным уровнем



Фиг. 20А

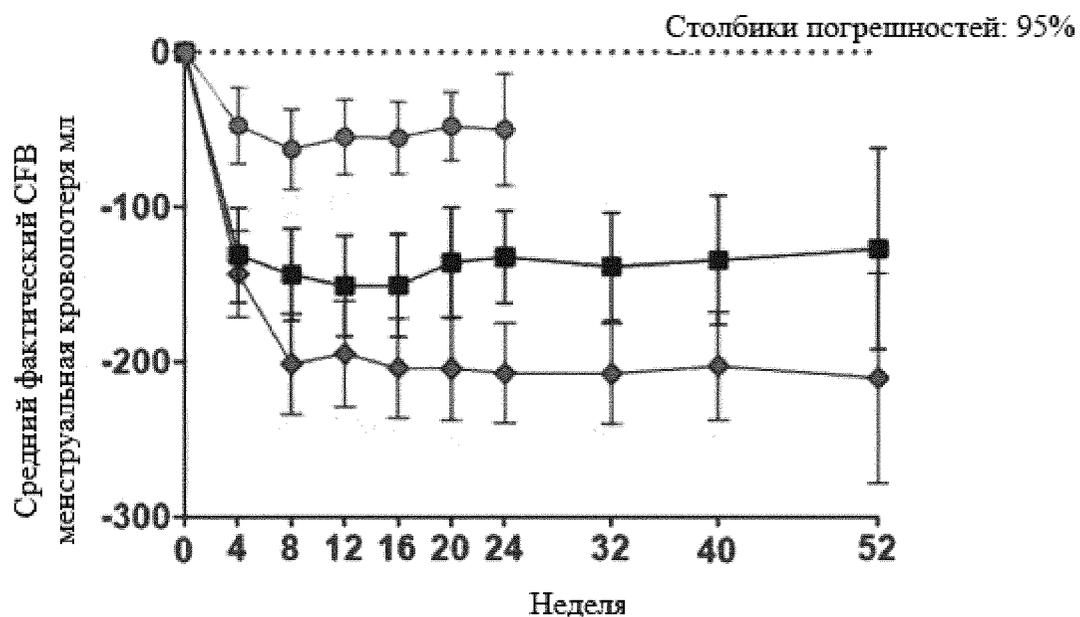
PRIMROSE 1



● Плацебо ■ 100 мг ◆ 200 мг + АВТ

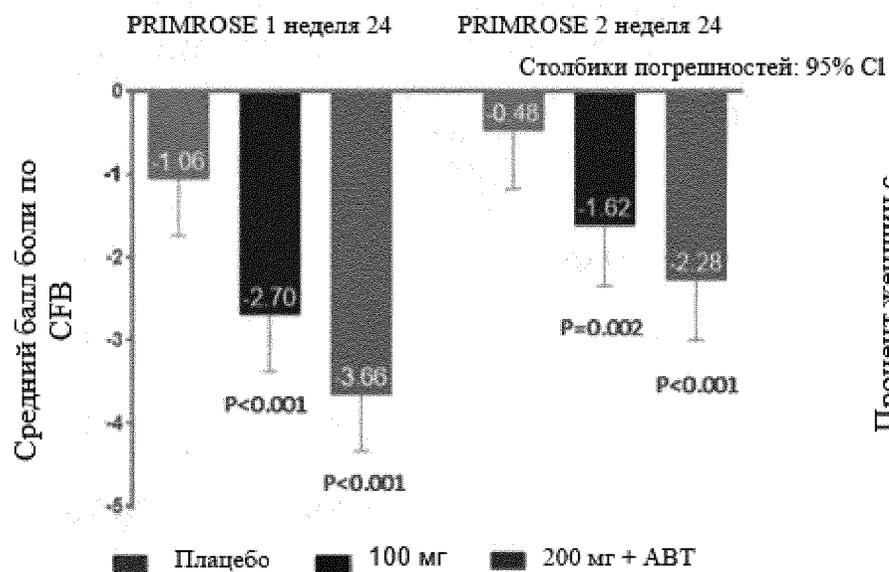
Фиг. 20В

PRIMROSE 2

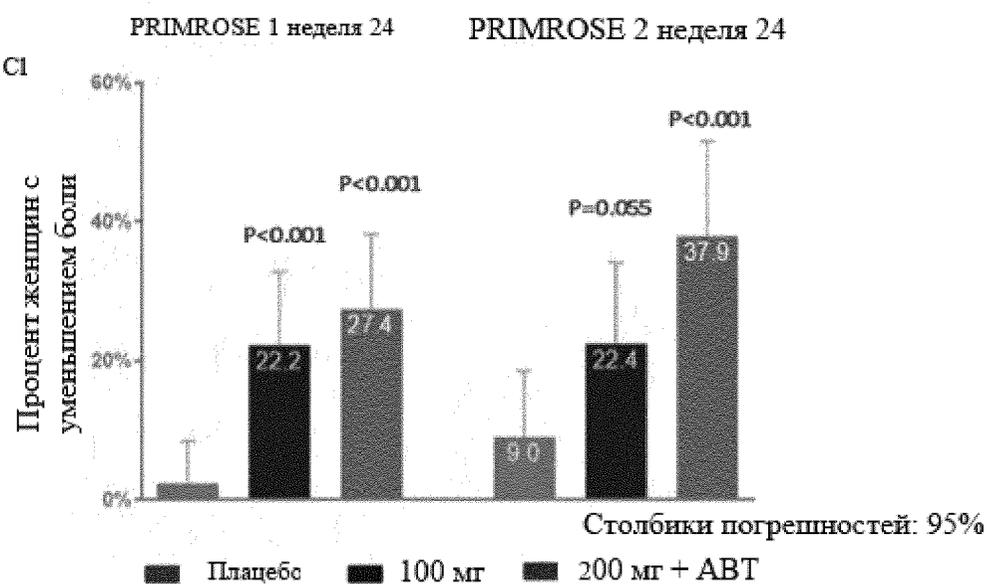


● Плацебо ■ 100 мг ◆ 200 мг + АВТ

Фиг. 21А



Фиг. 21В



Фиг. 22

