(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202290584 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.18

(22) Дата подачи заявки
2020.08.31

(51) Int. Cl. ***A61K 31/40*** (2006.01)
A61P 5/10 (2006.01)
A61P 15/06 (2006.01)

(54) СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ ОКСИТОЦИНА ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ИМПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНА И ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ВЫКИДЫШЕЙ

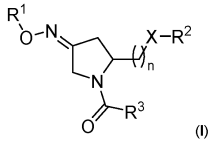
(31) **62/895,262; 63/046,131**
(32) **2019.09.03; 2020.06.30**
(33) **US**
(86) **PCT/EP2020/074245**
(87) **WO 2021/043726 2021.03.11**

(71) Заявитель:
ОБСЕВА С.А. (CH)

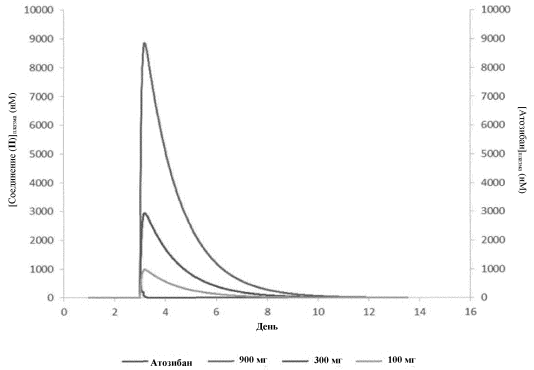
(72) Изобретатель:
Лумайе Эрнест, Поль Оливер, Готтеланд Жан-Пьер (CH)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении предложены композиции и способы для применения антагонистов окситоцина, такого как производные замещенного пирролидин-3-он оксима формулы (I), среди прочих соединений, при лечении субъектов, проходящих терапию по переносу эмбриона. Композиции и способы по изобретению могут применяться для введения субъектам доз антагонистов окситоцина, включая (3Z,5S)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он О-метилоксим, среди прочих, чтобы улучшить состояние имплантационной готовности и снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона и выкидыша после, например, таких процедур переноса эмбриона, как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и внутриплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ) (Формула I)



(I)



202290584 A1

202290584 A1

СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ ОКСИТОЦИНА ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ИМПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНА И ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ВЫКИДЫШЕЙ

Область техники

Настоящее раскрытие относится к композиции и способам введения субъектам доз антагонистов окситоцина для улучшения состояния имплантационной готовности и снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъектов, проходящих терапию по переносу эмбриона.

Уровень техники

Несмотря на недавние успехи в области вспомогательной репродуктивной технологии, общая эффективность даже таких усовершенствованных видов лечения, как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с последующим переносом эмбрионов (ЭКО-ПЭ), остается относительно низкой, что приводит к среднему показателю 30% живорожденных на цикл лечения (Andersen et al., Human Reproduction 24:1267-1287 (2009)). Более того, частота успеха имплантации эмбриона имеет тенденцию к снижению с возрастом. Многие современные стратегии лечения для обеспечения успешной имплантации эмбриона у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, сосредоточены на ингибировании сокращений матки перед переносом эмбриона. Такие способы лечения включают в себя введение агонистов β-адренергических рецепторов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые, как было показано, не обеспечивают необходимую клиническую пользу (Bernabeu et al., Human Reproduction 21:364-368 (2006); Moon et al., Fertility and Sterility 82:816-820 (2004); и Tsirigotis et al., Human Reproduction 15:10 (2000)). Остается потребность в процедурах улучшеного лечения и схемах применения, которые можно использовать для стимуляции успешной имплантации эмбриона, например, путем улучшения состояния имплантационной готовности при переносе эмбриона у пациентов, проходящих процедуры вспомогательной репродуктивной технологии.

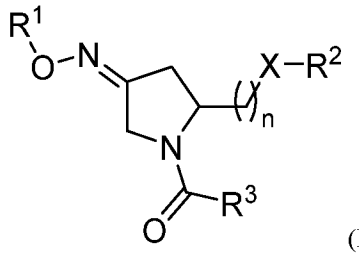
Краткое изложение изобретения

В настоящем раскрытии предложены способы введения субъекту, проходящему терапию по переносу эмбриона, доз антагониста рецепторов окситоцина, например, для улучшения состояния имплантационной готовности при имплантации эмбриона и снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона и выкидыша. Антагонисты рецепторов окситоцина, которые могут использоваться в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя соединения замещенного пирролидин-3-он оксима, такие как (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим. Дополнительные примеры антагонистов рецепторов окситоцина, которые могут использоваться в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, а также их производные и варианты. Используя композиции и способы, описанные в настоящем документе, антагонисты окситоцина, такие как указаны выше, могут вводить субъекту до, одновременно или после переноса эмбриона, чтобы улучшить состояние имплантационной готовности и снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона и выкидышей. Антагонист окситоцина могут вводить субъекту в виде разовой дозы или в виде нескольких доз, например, доз с различной силой действия или повторных доз с одинаковой силой действия. Например, антагонист окситоцина могут вводить субъекту, проходящему перенос эмбриона, в виде разовой высокой дозы или в виде

нескольких доз с более низкой силой действия, чтобы достичь максимальной концентрации в плазме антагониста окситоцина (например, от около 1 мкМ до около 20 мкМ, например, около 1 мкМ до около 20 мкМ соединения, представленного формулой (I) или (II), как описано в настоящем документе). В соответствии со способами по изобретению антагонисты рецепторов окситоцина, например, описанные в настоящем документе, могут вводить субъекту до, одновременно или после внутриматочного переноса одного или более эмбрионов, полученных *ex vivo*, например, с помощью процедур экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). Один или более эмбрионов, например, могут быть получены путем оплодотворения яйцеклетки, полученной от субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, или могут быть получены от донора, который не проходит процедуру переноса эмбриона.

Настоящее изобретение частично основано на обнаружении доз антагонистов рецептора окситоцина, таких как соединения формулы (**I**) (например, (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим), которые являются особенно эффективными для улучшения состояния имплантационной готовности за счет множества способов действия. В частности, в настоящее время было обнаружено, что дозы соединений формулы (**I**), таких как (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, снижают сократимость матки и увеличивают приток крови к эндометрию. Такие эффекты обеспечивают важные терапевтические преимущества для пациентов, проходящих терапию по переносу эмбриона. Взятые вместе, сниженная сократительная активность матки и увеличенная эндометриальная перфузия, вызванные соединениями формулы (**I**), такими как (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, создают такую среду в матке, которая способствует успешной имплантации эмбриона. Не ограничиваясь механизмом, такая биологическая активность представляет способы, с помощью которых соединения по изобретению могут снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона и выкидыша.

В первом аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6

алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу. Например, соединение можно вводить субъекту в количестве от около 1500 до около 2100 мг на дозу, от около 1550 мг до около 2050 мг на дозу, от около 1600 мг до около 2000 мг на дозу, от около 1650 мг до около 1950 мг на дозу, от около 1700 мг до около 1900 мг на дозу, от около 1750 мг до около 1850 мг на дозу, от около 1760 мг до около 1840 мг на дозу, от около 1770 мг до около 1830 мг на дозу, от около 1780 мг до около 1820 мг на дозу, от около 1790 мг до около 1810 мг на дозу, от около 1791 мг до около 1809 мг на дозу, от около 1792 мг до около 1808 мг на дозу, от около 1793 мг до около 1807 мг на дозу, от около 1794 мг до около 1806 мг на дозу, от около 1795 мг до около 1805 мг на дозу, от около 1796 мг до около 1804 мг на дозу, от около 1797 мг до около 1803 мг на дозу, от около 1798 мг до около 1802 мг на дозу или от около 1799 мг до около 1801 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве от около 2100 до около 2700 мг на дозу, от около 2150 мг до около 2650 мг на дозу, от около 2200 мг до около 2600 мг на дозу, от около 2250 мг до около 2550 мг на дозу, от около 2300 мг до около 2500 мг на дозу, от около 2350 мг до около 2450 мг на дозу, от около 2360 мг до около 2440 мг на дозу, от около 2370 мг до около 2430 мг на дозу, от около 2380 мг до около 2420 мг на дозу, от около 2390 мг до около 2410 мг на дозу, от около 2391 мг до около 2409 мг на дозу, от около 2392 мг до около 2408 мг на дозу, от около 2393 мг до около 2407 мг на дозу, от около 2394 мг до около 2406 мг на дозу, от около 2395 мг до около 2405 мг на дозу, от около 2396 мг до около 2404 мг на дозу, от около 2397 мг до около 2403 мг на дозу, от около 2398 мг до около 2402 мг на дозу или от около 2399 мг до около 2401 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

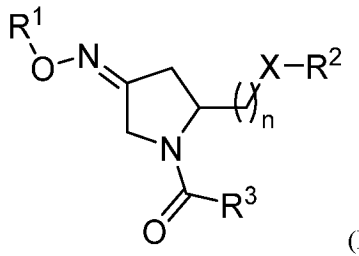
В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг на дозу, например в количестве от около 1800 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610

мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг на дозу, например в количестве от около 2400 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве от около 1600 мг до около 2600 мг на дозу, например в количестве от около 1610 мг до около 2590 мг на дозу, от около 1620 мг до около 2580 мг на дозу, от около 1630 мг до около 2570 мг на дозу, от около 1640 мг до около 2560 мг на дозу, от около 1650 мг до около 2550 мг на дозу, от около 1660 мг до около 2540 мг на дозу, от около 1670 мг до около 2530 мг на дозу, от около 1680 мг до около 2520 мг на дозу, от около 1690 мг до около 2510 мг на дозу, от около 1700 мг до около 2500 мг на дозу, от около 1710 мг до около 2490 мг на дозу, от около 1720 мг до около 2480 мг на дозу, от около 1730 мг до около 2470 мг на дозу, от около 1740 мг до около 2460 мг на дозу, от около 1750 мг до около 2450 мг на дозу, от около 1760 мг до около 2440 мг на дозу, от около 1770 мг до около 2430 мг на дозу, от около 1780 мг до около 2420 мг на дозу, от около 1790 мг до около 2410 мг на дозу, от около 1800 мг до около 2400 мг на дозу, от около 1810 мг до около 2390 мг на дозу, от около 1820 мг до около 2380 мг на дозу, от около 1830 мг до около 2370 мг на дозу, от около 1840 мг до около 2360 мг на дозу, от около 1850 мг до около 2350 мг на дозу, от около 1860 мг до около 2340 мг на дозу, от около 1870 мг до около 2330 мг на дозу, от около 1880 мг до около 2320 мг на дозу, от около 1890 мг до около 2310 мг на дозу, от около 1900 мг до около 2300 мг на дозу, от около 1910 мг до около 2290 мг на дозу, от около 1920 мг до около 2280 мг на дозу, от около 1930 мг до около 2270 мг на дозу, от около 1940 мг до около 2260 мг на дозу, от около 1950 мг до около 2250 мг на дозу, от около 1960 мг до около 2240 мг на дозу, от около 1970 мг до около 2230 мг на дозу, от около 1980 мг до около 2220 мг на дозу, от около 1990 мг до около 2210 мг на дозу, от около 2000 мг до около 2200 мг на дозу, от около 2010 мг до около 2190 мг на дозу, от около 2020 мг до около 2180 мг на дозу, от около 2030 мг до около 2170 мг на дозу, от около 2040 мг до около 2160 мг на дозу, от около 2050 мг до около 2150 мг на дозу, от около 2060 мг до около 2140 мг на дозу, от около 2070 мг до около 2130 мг на дозу, от около 2080 мг до около 2120 мг на дозу или от около 2090 мг до около 2110 мг на дозу, например около 2,100 мг на дозу, например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6

алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг. Например, соединение могут вводить субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 1500 мг до около 2100 мг, от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1799 мг до около 1801 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1,590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1,650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1,700 мг, 1,710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1,760 мг, 1,770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1,820 мг, 1,830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1,880 мг, 1,890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1,940 мг, 1,950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2,000 мг, 2,010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2,060 мг, 2,070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг, например в количестве около 1800 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например в количестве около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 1600 мг до около 2600 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 1610 мг до около 2590 мг, от около 1620 мг до около 2580 мг, от около 1630 мг до около 2570 мг, от около 1640 мг до около 2560 мг, от около 1650 мг до около 2550 мг, от около 1660 мг до около 2540 мг, от около 1670 мг до около 2530 мг, от около 1680 мг до около 2520 мг, от около 1690 мг до около 2510 мг, от около 1700 мг до около 2500 мг, от около 1710 мг до около 2490 мг, от около 1720 мг до около 2480 мг, от около 1730 мг до около 2470 мг, от около 1740 мг до около 2460 мг, от около 1750 мг до около 2450 мг, от около 1760 мг до около 2440 мг, от около 1770 мг до около 2430 мг, от около 1780 мг до около 2420 мг, от около 1790 мг до около 2410 мг, от около 1800 мг до около 2400 мг, от около 1810 мг до около 2390 мг, от около 1820 мг до около 2380 мг, от около 1830 мг до около 2370 мг, от около 1840 мг до около 2360 мг, от около 1850 мг до около 2350 мг, от около 1860 мг до около 2340 мг, от около 1870 мг до около 2330 мг, от около 1880 мг до около 2320 мг, от около 1890 мг до около 2310 мг, от около 1900 мг до около 2300 мг, от около 1910 мг до около 2290 мг, от около 1920 мг до около 2280 мг, от около 1930 мг до около 2270 мг, от около 1940 мг до около 2260 мг, от около 1950 мг до около 2250 мг, от около 1960 мг до около 2240 мг, от около 1970 мг до около 2230 мг, от около 1980 мг до около 2220 мг, от около 1990 мг до около 2210 мг, от около 2000 мг до около 2200 мг, от около 2010 мг до около 2190 мг, от около 2020 мг до около 2180 мг, от около 2030 мг до около 2170 мг, от около 2040 мг до около 2160 мг, от около 2050 мг до около 2150 мг, от около 2060 мг до около 2140 мг, от около 2070 мг до около 2130 мг, от около 2080 мг до около 2120 мг или от около 2090 мг до около 2110 мг, например около 2100 мг, например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

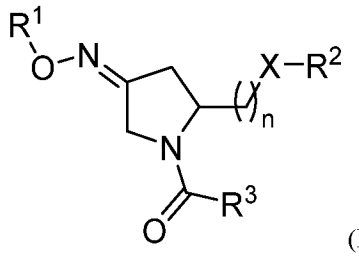
В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз, например, в виде разовой дозы) в общей сложности около 1800 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз, например, в виде разовой дозы) в общей сложности около 2100 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз, например, в виде разовой дозы) в общей сложности около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-

бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1500 мг до около 2700 мг. Например, соединение могут вводить субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1500 мг до около 2100 мг, от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1799 мг до около 1801 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до

около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг на дозу, например в количестве от около 1800 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например в количестве около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1600 мг до около 2600 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1610 мг до около 2590 мг, от около 1620 мг до около 2580 мг, от около 1630 мг до около 2570 мг, от около 1640 мг до около 2560 мг, от около 1650 мг до около 2550 мг, от около 1660 мг до около 2540 мг, от около 1670 мг до около 2530 мг, от около 1680 мг до около 2520 мг, от около 1690 мг до около 2510 мг, от около 1700 мг до около 2500 мг, от около 1710 мг до около 2490 мг, от около 1720 мг до около 2480 мг, от около 1730 мг до около 2470 мг, от около 1740 мг до около 2460 мг, от около 1750 мг до около 2450 мг, от около 1760 мг до около 2440 мг, от около 1770 мг до около 2430 мг, от около 1780 мг до около 2420 мг, от около 1790 мг до около 2410 мг, от около 1800 мг до около 2400 мг, от около 1810 мг до около 2390 мг, от около 1820 мг до около 2380 мг, от около 1830 мг до около 2370 мг, от около 1840 мг до около 2360 мг, от около 1850 мг до около 2350 мг, от около 1860 мг до около 2340 мг, от около 1870 мг до около 2330 мг, от около 1880 мг до около 2320 мг, от около 1890 мг до около 2310 мг, от около 1900 мг до около 2300 мг, от около 1910 мг до около 2290 мг, от около 1920 мг до около 2280 мг, от около 1930 мг до около 2270 мг, от около 1940 мг до около 2260 мг, от около 1950 мг до около 2250 мг, от около 1960 мг до около 2240 мг, от около 1970 мг до около 2230 мг, от около 1980 мг до около 2220 мг, от около 1990 мг до около 2210 мг, от около 2000 мг до около 2200 мг, от около 2010 мг до около 2190 мг, от около 2020 мг до около 2180 мг, от около 2030 мг до около 2170 мг, от около 2040 мг до около 2160 мг, от около 2050 мг до около 2150 мг, от около 2060 мг до около 2140 мг, от около 2070 мг до около 2130 мг, от около 2080 мг до около 2120 мг или от около 2090 мг до около 2110 мг,

например около 2100 мг, например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1800 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

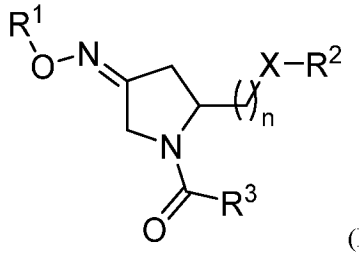
В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В другом аспекте в настоящего раскрытия описано антагонист окситоцина, такой как соединение, представленное формулой (**I**), который применяется в способе, описанном в любом из предшествующих аспектах настоящего раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта, причем субъекту ранее вводили терапевтически эффективное количество антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу. Например, соединение можно вводить субъекту в количестве от около 1500 до около 2100 мг на дозу, от около 1550 мг до около 2050 мг на дозу, от около 1600 мг до около 2000 мг на дозу, от около 1650 мг до около 1950 мг на дозу, от около 1700 мг до около 1900 мг на дозу, от около 1750 мг до около 1850 мг на дозу, от около 1760 мг до около 1840 мг на дозу, от около 1770 мг до около 1830 мг на дозу, от около 1780 мг до около 1820 мг на дозу, от около 1790 мг до около 1810 мг на дозу, от около 1791 мг до около 1809 мг на дозу, от около 1792 мг до около 1808 мг на дозу, от около 1793 мг до около 1807 мг на дозу, от около 1794 мг до около 1806 мг на дозу, от около 1795 мг до около 1805 мг на дозу, от около 1796 мг до около 1804 мг на дозу, от около 1797 мг до около 1803 мг на дозу, от около 1798 мг до около 1802 мг на дозу или от около 1799 мг до около 1801 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве от около 2100 до около 2700 мг на дозу, от около 2150 мг до около 2650 мг на дозу, от около 2200 мг до около 2600 мг на дозу, от около 2250 мг до около 2550 мг на дозу, от около 2300 мг до около 2500 мг на дозу, от около 2350 мг до около 2450 мг на дозу, от около 2360 мг до около 2440 мг на дозу, от около 2370 мг до около 2430 мг на дозу, от около 2380 мг до около 2420 мг на дозу, от около 2390 мг до около 2410 мг на дозу, от около 2391 мг до около 2409 мг на дозу, от около 2392 мг до около 2408 мг на дозу, от около 2393 мг до около 2407 мг на дозу, от около 2394 мг до около 2406 мг на дозу, от около 2395 мг до около 2405 мг на дозу, от около 2396 мг до около 2404 мг на дозу, от около 2397 мг до около 2403 мг на дозу, от около 2398 мг до около 2402 мг на дозу или от около 2399 мг до около 2401 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

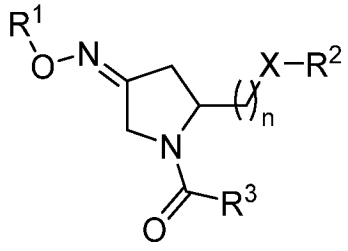
В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг на дозу, например в количестве от около 1800 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг на дозу, например в

количестве от около 2400 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве от около 1600 мг до около 2600 мг на дозу, например в количестве от около 1610 мг до около 2590 мг на дозу, от около 1620 мг до около 2580 мг на дозу, от около 1630 мг до около 2570 мг на дозу, от около 1640 мг до около 2560 мг на дозу, от около 1650 мг до около 2550 мг на дозу, от около 1660 мг до около 2540 мг на дозу, от около 1670 мг до около 2530 мг на дозу, от около 1680 мг до около 2520 мг на дозу, от около 1690 мг до около 2510 мг на дозу, от около 1700 мг до около 2500 мг на дозу, от около 1710 мг до около 2490 мг на дозу, от около 1720 мг до около 2480 мг на дозу, от около 1730 мг до около 2470 мг на дозу, от около 1740 мг до около 2460 мг на дозу, от около 1750 мг до около 2450 мг на дозу, от около 1760 мг до около 2440 мг на дозу, от около 1770 мг до около 2430 мг на дозу, от около 1780 мг до около 2420 мг на дозу, от около 1790 мг до около 2410 мг на дозу, от около 1800 мг до около 2400 мг на дозу, от около 1810 мг до около 2390 мг на дозу, от около 1820 мг до около 2380 мг на дозу, от около 1830 мг до около 2370 мг на дозу, от около 1840 мг до около 2360 мг на дозу, от около 1850 мг до около 2350 мг на дозу, от около 1860 мг до около 2340 мг на дозу, от около 1870 мг до около 2330 мг на дозу, от около 1880 мг до около 2320 мг на дозу, от около 1890 мг до около 2310 мг на дозу, от около 1900 мг до около 2300 мг на дозу, от около 1910 мг до около 2290 мг на дозу, от около 1920 мг до около 2280 мг на дозу, от около 1930 мг до около 2270 мг на дозу, от около 1940 мг до около 2260 мг на дозу, от около 1950 мг до около 2250 мг на дозу, от около 1960 мг до около 2240 мг на дозу, от около 1970 мг до около 2230 мг на дозу, от около 1980 мг до около 2220 мг на дозу, от около 1990 мг до около 2210 мг на дозу, от около 2000 мг до около 2200 мг на дозу, от около 2010 мг до около 2190 мг на дозу, от около 2020 мг до около 2180 мг на дозу, от около 2030 мг до около 2170 мг на дозу, от около 2040 мг до около 2160 мг на дозу, от около 2050 мг до около 2150 мг на дозу, от около 2060 мг до около 2140 мг на дозу, от около 2070 мг до около 2130 мг на дозу, от около 2080 мг до около 2120 мг на дозу, от около 2090 мг до около 2110 мг на дозу, например около 2,100 мг на дозу, например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта, причем субъекту ранее вводили терапевтически эффективное количество антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила,

C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг. Например, соединение могут вводить субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 1500 мг до около 2100 мг, от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1799 мг до около 1801 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1,590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1,650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1,700 мг, 1,710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1,760 мг, 1,770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1,820 мг, 1,830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1,880 мг, 1,890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1,940 мг, 1,950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2,000 мг, 2,010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2,060 мг, 2,070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг, например в количестве около 1800 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз

(например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например в количестве около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

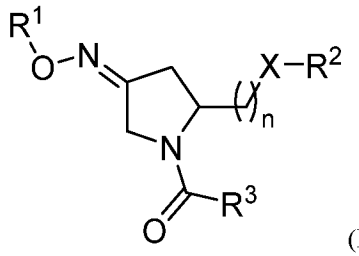
В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 1600 мг до около 2600 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 1610 мг до около 2590 мг, от около 1620 мг до около 2580 мг, от около 1630 мг до около 2570 мг, от около 1640 мг до около 2560 мг, от около 1650 мг до около 2550 мг, от около 1660 мг до около 2540 мг, от около 1670 мг до около 2530 мг, от около 1680 мг до около 2520 мг, от около 1690 мг до около 2510 мг, от около 1700 мг до около 2500 мг, от около 1710 мг до около 2490 мг, от около 1720 мг до около 2480 мг, от около 1730 мг до около 2470 мг, от около 1740 мг до около 2460 мг, от около 1750 мг до около 2450 мг, от около 1760 мг до около 2440 мг, от около 1770 мг до около 2430 мг, от около 1780 мг до около 2420 мг, от около 1790 мг до около 2410 мг, от около 1800 мг до около 2400 мг, от около 1810 мг до около 2390 мг, от около 1820 мг до около 2380 мг, от около 1830 мг до около 2370 мг, от около 1840 мг до около 2360 мг, от около 1850 мг до около 2350 мг, от около 1860 мг до около 2340 мг, от около 1870 мг до около 2330 мг, от около 1880 мг до около 2320 мг, от около 1890 мг до около 2310 мг, от около 1900 мг до около 2300 мг, от около 1910 мг до около 2290 мг, от около 1920 мг до около 2280 мг, от около 1930 мг до около 2270 мг, от около 1940 мг до около 2260 мг, от около 1950 мг до около 2250 мг, от около 1960 мг до около 2240 мг, от около 1970 мг до около 2230 мг, от около 1980 мг до около 2220 мг, от около 1990 мг до около 2210 мг, от около 2000 мг до около 2200 мг, от около 2010 мг до около 2190 мг, от около 2020 мг до около 2180 мг, от около 2030 мг до около 2170 мг, от около 2040 мг до около 2160 мг, от около 2050 мг до около 2150 мг, от около 2060 мг до около 2140 мг, от около 2070 мг до около 2130 мг, от около 2080 мг до около 2120 мг или от около 2090 мг до около 2110 мг, например около 2100 мг, например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 1800 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 2100 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта, причем субъекту ранее вводили терапевтически эффективное количество антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1500 мг до около 2700 мг. Например, соединение могут вводить субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1799 мг до около 1801 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до

около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг на дозу, например в количестве от около 1800 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например в количестве около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1600 мг до около 2600 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1610 мг до около 2590 мг, от около 1620 мг до около 2580 мг, от около 1630 мг до около 2570 мг, от около 1640 мг до около 2560 мг, от около 1650 мг до около 2550 мг, от около 1660 мг до около 2540 мг, от около 1670 мг до около 2530 мг, от около 1680 мг до около 2520 мг, от около 1690 мг до около 2510 мг, от около 1700 мг до около 2500 мг, от около 1710 мг до около 2490 мг, от около 1720 мг до около 2480 мг, от около 1730 мг до около 2470 мг, от около 1740 мг до около 2460 мг, от около 1750 мг до около 2450 мг, от около 1760 мг до около 2440 мг, от около 1770 мг до около 2430 мг, от около 1780 мг до около 2420 мг, от около 1790 мг до около 2410 мг, от около 1800 мг до около 2400 мг, от около 1810 мг до около 2390 мг, от около 1820 мг до около 2380 мг, от около 1830 мг до около 2370 мг, от около 1840 мг до около 2360 мг, от около 1850 мг до около 2350 мг, от около 1860 мг до около 2340 мг, от около 1870 мг до около 2330 мг, от около 1880 мг до около 2320 мг, от около 1890 мг до около 2310 мг, от около 1900 мг до около 2300 мг, от около 1910 мг до около 2290 мг, от около 1920 мг до около 2280 мг, от около 1930 мг до около 2270 мг, от около 1940 мг до около 2260 мг, от около 1950 мг до около 2250 мг, от около 1960 мг до около 2240 мг, от около 1970 мг до около 2230 мг, от около 1980 мг до около 2220 мг, от около 1990 мг до около 2210 мг, от около 2000 мг до около 2200 мг, от около 2010 мг до около 2190 мг, от около 2020 мг до около 2180 мг, от около 2030 мг до около 2170 мг, от около 2040 мг до около 2160 мг, от около 2050 мг до около 2150 мг, от около 2060 мг до около 2140 мг, от около 2070 мг до около 2130 мг, от около 2080 мг до около 2120 мг или от около 2090 мг до около 2110 мг,

например около 2100 мг, например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1800 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

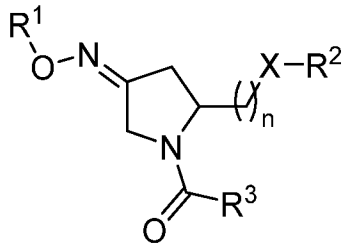
В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В другом аспекте в настоящего раскрытия описано антагонист окситоцина, такой как соединение, представленное формулой (**I**), который применяется в способе, описанном в любом из предшествующих аспектах настоящего раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия введение антагониста окситоцина снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона у субъекта и/или выкидыша.

В дополнительном аспекте в настоящем раскрытии предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем:

a. введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

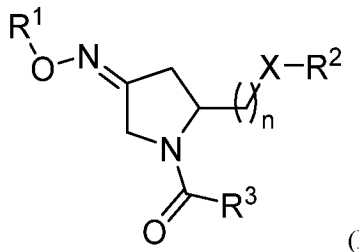
R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу (например, в количестве от около 1500 мг до около 2100 мг на дозу, от около 1550 мг до около 2050 мг на дозу, от около 1600 мг до около 2000 мг на дозу, от около 1650 мг до около 1950 мг на дозу, от около 1700 мг до около 1900 мг на дозу, от около 1750 мг до около 1850 мг на дозу, от около 1760 мг до около 1840 мг на дозу, от около 1770 мг до около 1830 мг на дозу, от около 1780 мг до около 1820 мг на дозу, от около 1790 мг до около 1810 мг на дозу, от около 1791 мг до около 1809 мг на дозу, от около 1792 мг до около 1808 мг на дозу, от около 1793 мг до около 1807 мг на дозу, от около 1794 мг до около 1806 мг на дозу, от около 1795 мг до около 1805 мг на дозу, от около 1796 мг до около 1804 мг на дозу, от около 1797 мг до около 1803 мг на дозу, от около 1798 мг до около 1802 мг на дозу или от около 1799 мг до около 1801 мг на дозу, например, в количестве около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг на дозу, например в количестве около 1800 мг на дозу, или в количестве от около 2100 мг до около 2700 мг на дозу, от около 2150 мг до около 2650 мг на дозу, от около 2200 мг до около 2600 мг на дозу, от около 2250 мг до около 2550 мг на дозу, от около 2300 мг до около 2500 мг на дозу, от около 2350 мг до около 2450 мг на дозу, от около 2360 мг до около 2440 мг на дозу, от около 2370 мг до около 2430 мг на дозу, от около 2380 мг до около 2420 мг на дозу, от около 2390 мг до около 2410 мг на дозу, от около 2391 мг до около 2409 мг на дозу, от около 2392 мг до около 2408 мг на дозу, от около 2393 мг до около 2407 мг на дозу, от около 2394 мг до около 2406 мг на дозу, от около 2395 мг до около 2405 мг на дозу, от около 2396 мг до около 2404 мг на дозу, от около 2397 мг до около 2403 мг на дозу, от около 2398 мг до около 2402 мг на дозу или от около 2399 мг до около 2401 мг на дозу, например, в количестве около 2400 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**))); и

b. переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта после введения антагониста окситоцина.

В другом аспекте в настоящего раскрытия предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем:

a. введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

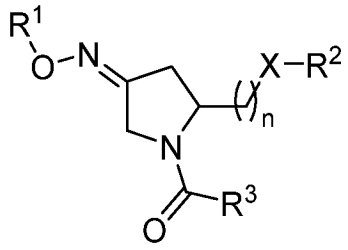
при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг (например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2100 мг, от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1,799 мг до около 1,801 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1800 мг или в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2,200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2,550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2,350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2,440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2,380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2,410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2,392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2,407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2,395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2,404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2,398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250

мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**))); и

b. переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта после введения антагониста окситоцина.

В дополнительном аспекте в настоящем раскрытии предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем:

a. введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1500 мг до около 2700 мг (например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1500 мг до около 2100 мг, от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около

1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1799 мг до около 1801 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1800 мг или в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например, в количестве около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**))); и

b. переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта после введения антагониста окситоцина.

В другом аспекте в настоящего раскрытия описано антагонист окситоцина, такой как соединение, представленное формулой (**I**), который применяется в способе, описанном в любом из предшествующих аспектах настоящего раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона у субъекта и/или выкидыша.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 12 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 12 часов до около 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 10 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 9 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 8 часов до переноса одного

или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 7 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 6 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 5 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 4 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 2 часов до около 6 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 3 часов до около 5 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за около 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа или 24 часа или более до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия антагонист окситоцина вводят субъекту за около 4 часа до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов изобретения антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде разовой дозы.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона (т. е. до переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта) в виде нескольких доз (например, в виде нескольких периодических доз), например, от 1 до 20 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде от 1 до 20 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа, 11 доз за 24 часа, 12 доз за 24 часа, 13 доз за 24 часа, 14 доз за 24 часа, 15 доз за 24 часа, 16 доз за 24 часа, 17 доз за 24 часа, 18 доз за 24 часа, 19 доз за 24 часа, 20 доз за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде более 20 доз за 24 часа.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 10 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде от 1 до 10 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 5 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 20 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона. В некоторых

вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 15 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде не более 7 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 1 дозы за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 2 доз за 24 часа, например, 2 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 3 доз за 24 часа, например, 3 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 4 доз за 24 часа, например, 4 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 5 доз за 24 часа, например, 5 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 6 доз за 24 часа, например, 6 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 7 доз за 24 часа, например, 7 доз за 24 часа соединения (II) ниже.

Несколько доз могут вводить, например, начиная за от около 1 часа до около 14 дней или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за от около 1 часа до около 7 дней или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз могут вводить, начиная за от около 1 дня до около 14 дней до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз могут вводить, начиная за от около 3 дней до около 11 дней до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз могут вводить, начиная за от около 1 дня до около 7 дней до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз могут вводить, начиная за от около 2 дней до около 5 дней до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз могут вводить, начиная за от около 3 дней до около 4 дней до переноса эмбриона. Например, несколько доз могут вводить, начиная за 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часа, 84 часа, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часа, 144 часа, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 день, 22 дня, 23 дня, 24 дня, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более до переноса эмбриона субъекту.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 2 дня до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 3 дней до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 4 дней до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 5 дней до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 6 дней до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 7 дней до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления введение нескольких доз прекращают в день переноса эмбриона субъекту. В некоторых вариантах осуществления введение нескольких доз прекращают с конечной дозой антагониста окситоцина, которую вводят одновременно (например, в пределах 60 минут) с переносом одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов изобретения введение нескольких доз продолжают после переноса эмбриона. Например, антагонист окситоцина могут вводить субъекту в виде одной или более дополнительных доз одновременно с переносом эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз после переноса эмбриона (например, в виде нескольких периодических доз), например, в виде одной или более дополнительных доз, вводимых в пределах от около 1 часа до около 1 недели или более (например, в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более) после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 12 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 12 часов до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 10 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 9 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 8 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 7 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 4 часов после переноса одного или

более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 2 часов до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 3 часов до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз, начиная через около 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часа, 84 часа, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часа, 144 часа, 156 часов, 168 часов или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде нескольких дополнительных доз после переноса эмбриона, например, в виде от 1 до 20 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 20 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа, 11 доз за 24 часа, 12 доз за 24 часа, 13 доз за 24 часа, 14 доз за 24 часа, 15 доз за 24 часа, 16 доз за 24 часа, 17 доз за 24 часа, 18 доз за 24 часа, 19 доз за 24 часа, 20 доз за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде более 20 доз за 24 часа.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 10 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 10 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 5 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 20 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 15 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

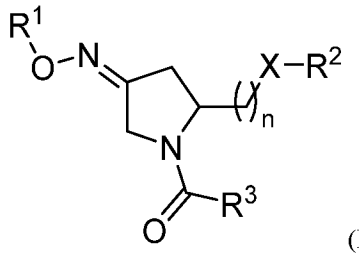
В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде не более 7 дополнительных доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 1 дозы за 24 часа, например, 1 дополнительной дозы за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 2 доз за 24 часа, например, 2 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 3 доз за 24 часа, например, 3 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 4 доз за 24 часа, например, 4 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 5 доз за 24 часа, например, 5 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 6 доз за 24 часа, например, 6 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 7 доз за 24 часа, например, 7 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже.

Когда одну или более дополнительных доз антагониста окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона, введение антагониста окситоцина могут прекращать, например, в пределах от около 1 часа до около 14 дней или более после переноса эмбриона. Например, введение антагониста окситоцина могут прекращать в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более после переноса эмбриона.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде дополнительных суточных доз после переноса эмбриона в течение от около 1 дня до около 14 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления дополнительные суточные дозы вводят субъекту в течение от около 3 дней до около 11 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления дополнительные суточные дозы вводят субъекту в течение 7 дней после переноса эмбриона.

В другом аспекте в настоящем раскрытии предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6

алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

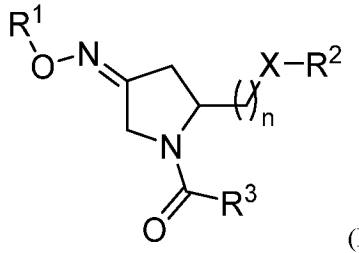
X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу (например, в количестве от около 1500 мг до около 2100 мг на дозу, от около 1550 мг до около 2050 мг на дозу, от около 1600 мг до около 2000 мг на дозу, от около 1650 мг до около 1950 мг на дозу, от около 1700 мг до около 1900 мг на дозу, от около 1750 мг до около 1850 мг на дозу, от около 1760 мг до около 1840 мг на дозу, от около 1770 мг до около 1830 мг на дозу, от около 1780 мг до около 1820 мг на дозу, от около 1790 мг до около 1810 мг на дозу, от около 1791 мг до около 1809 мг на дозу, от около 1792 мг до около 1808 мг на дозу, от около 1793 мг до около 1807 мг на дозу, от около 1794 мг до около 1806 мг на дозу, от около 1795 мг до около 1805 мг на дозу, от около 1796 мг до около 1804 мг на дозу, от около 1797 мг до около 1803 мг на дозу, от около 1798 мг до около 1802 мг на дозу или от около 1799 мг до около 1801 мг на дозу, например, в количестве около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг на дозу, например, в количестве около 1800 мг на дозу или в количестве от около 2100 мг до около 2700 мг на дозу, от около 2150 мг до около 2650 мг на дозу, от около 2200 мг до около 2600 мг на дозу, от около 2250 мг до около 2550 мг на дозу, от около 2300 мг до около 2500 мг на дозу, от около 2350 мг до около 2450 мг на дозу, от около 2360 мг до около 2440 мг на дозу, от около 2370 мг до около 2430 мг на дозу, от около 2380 мг до около 2420 мг на дозу, от около 2390 мг до около 2410 мг на дозу, от около 2391 мг до около 2409 мг на дозу, от около 2392 мг до около 2408 мг на дозу, от около 2393 мг до около 2407 мг на дозу, от около 2394 мг до около 2406 мг на дозу, от около 2395 мг до около 2405 мг на дозу, от около 2396 мг до около 2404 мг на дозу, от около 2397 мг до около 2403 мг на дозу, от около 2398 мг до около 2402 мг на дозу или от около 2399 мг до около 2401 мг на дозу, например, в количестве около 2400 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**))), и

причем антагонист окситоцина вводят одновременно с переносом одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта.

В другом аспекте в настоящем раскрытии предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

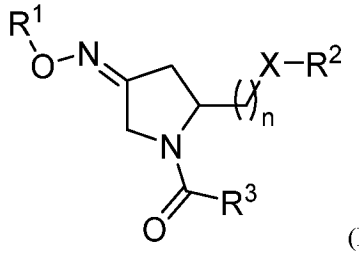
R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг (например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2100 мг, от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1799 мг до около 1801 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1800 мг или в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около

2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2,220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**))), и

причем антагонист окситоцина вводят одновременно с переносом одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта.

В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по

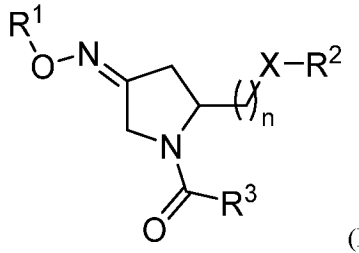
переносу эмбриона) от около 1500 мг до около 2700 мг (например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1799 мг до около 1801 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1800 мг или в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**))), и

причем антагонист окситоцина вводят одновременно с переносом одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта.

В другом аспекте в настоящего раскрытия описано антагонист окситоцина, такой как соединение, представленное формулой (**I**), который применяется в способе, описанном в любом из предшествующих аспектах настоящего раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона у субъекта и/или выкидыша.

В другом аспекте в настоящем раскрытии предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта, причем субъекту одновременно вводят терапевтически эффективное количество антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу. Например, соединение можно вводить субъекту в количестве от около 1500 до около 2100 мг на дозу, от около 1550 мг до около 2050 мг на дозу, от около 1600 мг до около 2000 мг на дозу, от около 1650 мг до около 1950 мг на дозу, от около 1700 мг до около 1900 мг на дозу, от около 1750 мг до около 1850 мг на дозу, от около 1760 мг до около 1840 мг на дозу, от около 1770 мг до около 1830 мг на дозу, от около 1780 мг до около 1820 мг на дозу, от около 1790 мг до около 1810 мг на дозу, от около 1791 мг до около 1809 мг на дозу, от около 1792 мг до около 1808 мг на дозу, от около 1793 мг до около 1807 мг на дозу, от около 1794 мг до около 1806 мг на дозу, от около 1795 мг до около 1805 мг на дозу, от около 1796 мг до около 1804 мг на дозу, от около 1797 мг до около 1803 мг на дозу, от около 1798 мг до около 1802 мг на дозу или от около 1799 мг до около 1801 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве от около 2100 до около 2700 мг на дозу, от около 2150 мг до около 2650 мг на дозу, от около 2200 мг до около 2600 мг на дозу, от около 2250 мг до около 2550 мг на дозу, от около 2300 мг до около 2500 мг на дозу, от около 2350 мг до около 2450 мг на дозу, от около 2360 мг до около 2440 мг на дозу, от около 2370 мг до около 2430 мг на дозу, от около 2380 мг до около 2420 мг на дозу, от около 2390 мг до около 2410 мг на дозу, от около 2391 мг до около 2409 мг на дозу, от около 2392 мг до около 2408 мг на дозу, от около 2393 мг до около 2407 мг на дозу, от около 2394 мг до около 2406 мг на дозу, от около 2395 мг до около 2405 мг на дозу, от около 2396 мг до около 2404 мг на дозу, от около 2397 мг до около 2403 мг на дозу, от около 2398 мг до около 2402 мг на дозу или от около 2399 мг до около 2401 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-

(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

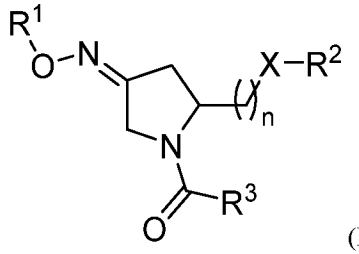
В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг на дозу, например в количестве от около 1800 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг на дозу, например в количестве от около 2400 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве от около 1600 мг до около 2600 мг на дозу, например в количестве от около 1610 мг до около 2590 мг на дозу, от около 1620 мг до около 2580 мг на дозу, от около 1630 мг до около 2570 мг на дозу, от около 1640 мг до около 2560 мг на дозу, от около 1650 мг до около 2550 мг на дозу, от около 1660 мг до около 2540 мг на дозу, от около 1670 мг до около 2530 мг на дозу, от около 1680 мг до около 2520 мг на дозу, от около 1690 мг до около 2510 мг на дозу, от около 1700 мг до около 2500 мг на дозу, от около 1710 мг до около 2490 мг на дозу, от около 1720 мг до около 2480 мг на дозу, от около 1730 мг до около 2470 мг на дозу, от около 1740 мг до около 2460 мг на дозу, от около 1750 мг до около 2450 мг на дозу, от около 1760 мг до около 2440 мг на дозу, от около 1770 мг до около 2430 мг на дозу, от около 1780 мг до около 2420 мг на дозу, от около 1790 мг до около 2410 мг на дозу, от около 1800 мг до около 2400 мг на дозу, от около 1810 мг до около 2390 мг на дозу, от около 1820 мг до около 2380 мг на дозу, от около 1830 мг до около 2370 мг на дозу, от около 1840 мг до около 2360 мг на дозу, от около 1850 мг до около 2350 мг на дозу, от около 1860 мг до около 2340 мг на дозу, от около 1870 мг до около 2330 мг на дозу, от около 1880 мг до около 2320 мг на дозу, от около 1890 мг до около 2310 мг на дозу, от около 1900 мг до около 2300 мг на дозу, от около 1910 мг до около 2290 мг на дозу, от около 1920 мг до около 2280 мг на дозу, от около 1930 мг до около 2270 мг на дозу, от около 1940 мг до около 2260 мг на дозу, от около 1950 мг до около 2250 мг на дозу, от около 1960 мг до около 2240 мг на дозу, от около 1970 мг до около 2230 мг на дозу, от около 1980 мг до около 2220 мг на дозу, от около 1990 мг до около 2210 мг на дозу, от около 2000 мг до около 2200 мг на дозу, от около 2010 мг до около 2190 мг на дозу, от около 2020 мг до около 2180 мг на дозу, от около 2030 мг до около 2170 мг на дозу, от около 2040 мг до около 2160 мг на дозу, от около 2050 мг до около 2150 мг на дозу, от около 2060 мг до около 2140 мг на дозу, от около 2070 мг до около 2130 мг на дозу, от около 2080 мг до около 2120 мг на дозу или от около 2090 мг до около 2110 мг на дозу, например около 2,100 мг на дозу, например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-

(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В другом аспекте в настоящем раскрытии предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта, причем субъекту одновременно вводят терапевтически эффективное количество антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг. Например, соединение могут вводить субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 1500 мг до около 2100 мг, от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1799 мг до около 1801 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 2100 мг до около 2700

мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1,590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1,650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1,700 мг, 1,710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1,760 мг, 1,770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1,820 мг, 1,830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1,880 мг, 1,890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1,940 мг, 1,950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2,000 мг, 2,010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2,060 мг, 2,070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг, например в количестве около 1800 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например в количестве около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 1600 мг до около 2600 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 1610 мг до около 2590 мг, от около 1620 мг до около 2580 мг, от около 1630 мг до около 2570 мг, от около 1640 мг до около 2560 мг, от около 1650 мг до около 2550 мг, от около 1660 мг до около 2540 мг, от около 1670 мг до около 2530 мг, от около 1680 мг до около 2520 мг, от около 1690 мг до около 2510 мг, от около 1700 мг до около 2500 мг, от около 1710 мг до около 2490 мг, от около 1720 мг до около 2480 мг, от около 1730 мг до около 2470 мг, от около 1740 мг до около 2460 мг, от около 1750 мг до около 2450 мг, от около 1760 мг до около 2440 мг, от около 1770 мг до около 2430 мг, от около 1780 мг до около 2420 мг, от около 1790 мг до около 2410 мг, от около 1800 мг до около 2400 мг, от около 1810 мг до около 2390 мг, от около 1820 мг до около 2380 мг, от около 1830 мг до около 2370 мг, от около 1840 мг до около 2360 мг, от около 1850 мг до около 2350 мг, от около 1860 мг до около 2340 мг, от около 1870 мг до около 2330 мг, от около 1880 мг до около 2320 мг, от около 1890 мг до около 2310 мг, от около 1900 мг до около 2300 мг, от около 1910 мг до около 2290 мг, от около 1920 мг до около 2280 мг, от около 1930 мг до около 2270 мг, от около 1940 мг до около 2260 мг, от около 1950 мг до около 2250 мг, от около 1960 мг до около 2240 мг, от около 1970 мг до около 2230 мг, от около 1980 мг до около 2220 мг, от около 1990 мг до около

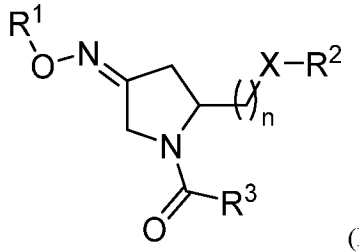
2210 мг, от около 2000 мг до около 2200 мг, от около 2010 мг до около 2190 мг, от около 2020 мг до около 2180 мг, от около 2030 мг до около 2170 мг, от около 2040 мг до около 2160 мг, от около 2050 мг до около 2150 мг, от около 2060 мг до около 2140 мг, от около 2070 мг до около 2130 мг, от около 2080 мг до около 2120 мг или от около 2090 мг до около 2110 мг, например около 2100 мг, например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз, например, в виде разовой дозы) в общей сложности около 1800 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз, например, в виде разовой дозы) в общей сложности около 2100 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз, например, в виде разовой дозы) в общей сложности около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В дополнительном аспекте в настоящем раскрытии предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта, причем субъекту одновременно вводят терапевтически эффективное количество антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6

алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1500 мг до около 2700 мг. Например, соединение могут вводить субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1500 мг до около 2100 мг, от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1799 мг до около 1801 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг на дозу, например в количестве от около 1800 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например в количестве около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например,

в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1600 мг до около 2600 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1610 мг до около 2590 мг, от около 1620 мг до около 2580 мг, от около 1630 мг до около 2570 мг, от около 1640 мг до около 2560 мг, от около 1650 мг до около 2550 мг, от около 1660 мг до около 2540 мг, от около 1670 мг до около 2530 мг, от около 1680 мг до около 2520 мг, от около 1690 мг до около 2510 мг, от около 1700 мг до около 2500 мг, от около 1710 мг до около 2490 мг, от около 1720 мг до около 2480 мг, от около 1730 мг до около 2470 мг, от около 1740 мг до около 2460 мг, от около 1750 мг до около 2450 мг, от около 1760 мг до около 2440 мг, от около 1770 мг до около 2430 мг, от около 1780 мг до около 2420 мг, от около 1790 мг до около 2410 мг, от около 1800 мг до около 2400 мг, от около 1810 мг до около 2390 мг, от около 1820 мг до около 2380 мг, от около 1830 мг до около 2370 мг, от около 1840 мг до около 2360 мг, от около 1850 мг до около 2350 мг, от около 1860 мг до около 2340 мг, от около 1870 мг до около 2330 мг, от около 1880 мг до около 2320 мг, от около 1890 мг до около 2310 мг, от около 1900 мг до около 2300 мг, от около 1910 мг до около 2290 мг, от около 1920 мг до около 2280 мг, от около 1930 мг до около 2270 мг, от около 1940 мг до около 2260 мг, от около 1950 мг до около 2250 мг, от около 1960 мг до около 2240 мг, от около 1970 мг до около 2230 мг, от около 1980 мг до около 2220 мг, от около 1990 мг до около 2210 мг, от около 2000 мг до около 2200 мг, от около 2010 мг до около 2190 мг, от около 2020 мг до около 2180 мг, от около 2030 мг до около 2170 мг, от около 2040 мг до около 2160 мг, от около 2050 мг до около 2150 мг, от около 2060 мг до около 2140 мг, от около 2070 мг до около 2130 мг, от около 2080 мг до около 2120 мг или от около 2090 мг до около 2110 мг, например около 2100 мг, например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1800 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

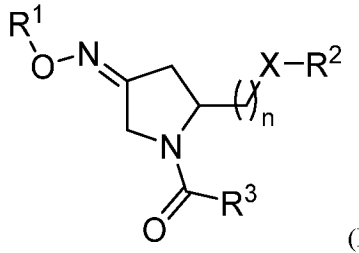
В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В другом аспекте в настоящего раскрытия описано антагонист окситоцина, такой как соединение, представленное формулой (**I**), который применяется в способе, описанном в любом из предшествующих аспектах настоящего раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия введение антагониста окситоцина снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона у субъекта и/или выкидыша.

В другом аспекте в настоящего раскрытия предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем:

a. введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

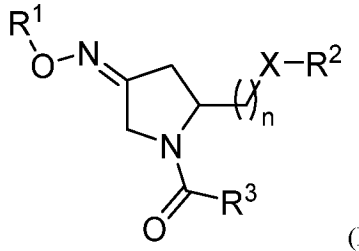
при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу (например, в количестве от около 1500 мг до около 2100 мг на дозу, от около 1550 мг до около 2050 мг на дозу, от около 1600 мг до около 2000 мг на дозу, от около 1650 мг до около 1950 мг на дозу, от около 1700 мг до около 1900 мг на дозу, от около 1750 мг до около 1850 мг на дозу, от около 1760 мг до около 1840 мг на дозу, от около 1770 мг до около 1830 мг на дозу, от около 1780 мг до около 1820 мг на дозу, от около 1790 мг до около 1810 мг на дозу, от около 1791 мг до около 1809 мг на дозу, от около 1792 мг до около 1808 мг на дозу, от около 1793 мг до около 1807 мг на дозу, от около 1794 мг до около 1806 мг на дозу, от около 1795 мг до около 1805 мг на дозу, от около 1796 мг до около 1804 мг на дозу, от около 1797 мг до около 1803 мг на дозу, от около 1798 мг до около 1802 мг на дозу или от около 1799 мг до около 1801 мг на дозу, например, в количестве около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг на дозу, например в количестве около 1800 мг на дозу, или в количестве от около 2100 мг до около 2700 мг на дозу, от около 2150 мг до около 2650 мг на дозу, от около 2200 мг до около 2600 мг на дозу, от около 2250 мг до около 2550 мг на дозу, от около 2300 мг до около 2500 мг на дозу, от около 2350 мг до около 2450 мг на дозу, от около 2360 мг до около 2440 мг на дозу, от около 2370 мг до около 2430 мг на дозу, от около 2380 мг до около 2420 мг на дозу, от около 2390 мг до около 2410 мг на дозу, от около 2391 мг до около 2409 мг на дозу, от около 2392 мг до около 2408 мг на дозу, от около 2393 мг до около 2407 мг на дозу,

от около 2394 мг до около 2406 мг на дозу, от около 2395 мг до около 2405 мг на дозу, от около 2396 мг до около 2404 мг на дозу, от около 2397 мг до около 2403 мг на дозу, от около 2398 мг до около 2402 мг на дозу или от около 2399 мг до около 2401 мг на дозу, например, в количестве около 2400 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**))); и

b. переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта одновременно с введением антагониста окситоцина.

В другом аспекте в настоящего раскрытия предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем:

a. введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

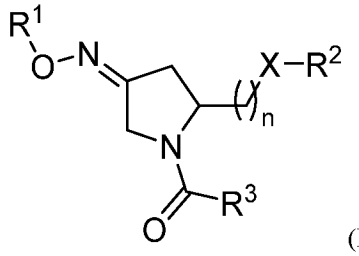
при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг (например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2100 мг, от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около

1802 мг или от около 1,799 мг до около 1,801 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1800 мг или в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2,200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2,550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2,350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2,440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2,380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2,410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2,392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2,407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2,395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2,404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2,398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**))); и

b. переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта одновременно с введением антагониста окситоцина.

В дополнительном аспекте в настоящем раскрытии предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем:

a. введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6

алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1500 мг до около 2700 мг (например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1500 мг до около 2100 мг, от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1799 мг до около 1801 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1800 мг или в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например, в количестве около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**))); и

b. переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта одновременно с введением антагониста окситоцина.

В другом аспекте в настоящего раскрытия описано антагонист окситоцина, такой как соединение, представленное формулой (**I**), который применяется в способе, описанном в любом из предшествующих аспектах настоящего раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона у субъекта и/или выкидыша.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту одновременно с переносом эмбриона в виде разовой дозы.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде нескольких доз, начиная во время переноса эмбриона (например, в виде нескольких периодических доз) и продолжая после переноса эмбриона, например, в виде от 1 до 20 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более, начиная во время переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона. Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 10 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более, начиная во время переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 5 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более, начиная во время переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 20 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более, начиная во время переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 15 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более, начиная во время переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту, начиная во время переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона, в виде не более 7 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 12 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 12 часов до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В

некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 10 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 9 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 8 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 7 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 4 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 2 часов до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 3 часов до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз, начиная через около 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часа, 84 часа, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часа, 144 часа, 156 часов, 168 часов или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист окситоцина вводят субъекту в виде нескольких дополнительных доз после переноса эмбриона, например, в виде от 1 до 20 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 20 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа, 11 доз за 24 часа, 12 доз за 24 часа, 13 доз за 24 часа, 14 доз за 24 часа, 15 доз за 24 часа, 16 доз за 24 часа, 17 доз за 24 часа, 18 доз за 24 часа, 19 доз за 24 часа, 20 доз за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде более 20 доз за 24 часа.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем соединение вводят субъекту в виде от 1 до 10 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов

или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 10 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 5 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 20 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 15 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем соединение вводят субъекту в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

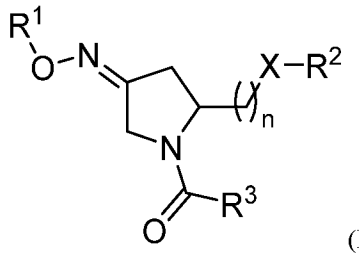
В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде не более 7 дополнительных доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 1 дозы за 24 часа, например, 1 дополнительной дозы за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 2 доз за 24 часа, например, 2 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 3 доз за 24 часа, например, 3 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 4 доз за 24 часа, например, 4 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 5 доз за 24 часа, например, 5 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 6 доз за 24 часа, например, 6 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 7 доз за 24 часа, например, 7 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже.

Когда одну или более дополнительных доз антагониста окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона, введение антагониста окситоцина могут прекращать, например, в пределах от около 1 часа до около 14 дней или более после переноса эмбриона. Например, введение антагониста окситоцина могут прекращать в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов,

12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более после переноса эмбриона.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист окситоцина вводят субъекту в виде дополнительных суточных доз после переноса эмбриона в течение от около 1 дня до около 14 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления дополнительные суточные дозы вводят субъекту в течение от около 3 дней до около 11 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления дополнительные суточные дозы вводят субъекту в течение 7 дней после переноса эмбриона.

В другом аспекте в настоящем раскрытии предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

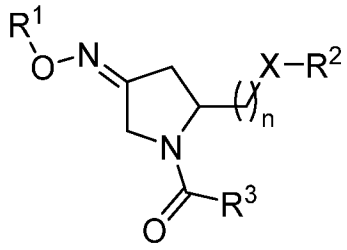
R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу (например, в количестве от около 1500 мг до около 2100 мг на дозу, от около 1550 мг до около 2050 мг на дозу, от около 1600 мг до около 2000 мг на дозу, от около 1650 мг до около 1950 мг на дозу, от около 1700 мг до около 1900 мг на дозу, от около 1750 мг до около 1850 мг на дозу, от около 1760 мг до около 1840 мг на дозу, от около 1770 мг до около 1830 мг на дозу, от около 1780 мг до около 1820 мг на дозу, от около 1790 мг до около 1810 мг на дозу, от около 1791 мг до около 1809 мг на дозу, от около 1792 мг до около 1808 мг на

дозу, от около 1793 мг до около 1807 мг на дозу, от около 1794 мг до около 1806 мг на дозу, от около 1795 мг до около 1805 мг на дозу, от около 1796 мг до около 1804 мг на дозу, от около 1797 мг до около 1803 мг на дозу, от около 1798 мг до около 1802 мг на дозу или от около 1799 мг до около 1801 мг на дозу, например, в количестве около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг на дозу, например в количестве около 1800 мг на дозу, или в количестве от около 2100 мг до около 2700 мг на дозу, от около 2150 мг до около 2650 мг на дозу, от около 2200 мг до около 2600 мг на дозу, от около 2250 мг до около 2550 мг на дозу, от около 2300 мг до около 2500 мг на дозу, от около 2350 мг до около 2450 мг на дозу, от около 2360 мг до около 2440 мг на дозу, от около 2370 мг до около 2430 мг на дозу, от около 2380 мг до около 2420 мг на дозу, от около 2390 мг до около 2410 мг на дозу, от около 2391 мг до около 2409 мг на дозу, от около 2392 мг до около 2408 мг на дозу, от около 2393 мг до около 2407 мг на дозу, от около 2394 мг до около 2406 мг на дозу, от около 2395 мг до около 2405 мг на дозу, от около 2396 мг до около 2404 мг на дозу, от около 2397 мг до около 2403 мг на дозу, от около 2398 мг до около 2402 мг на дозу или от около 2399 мг до около 2401 мг на дозу, например, в количестве около 2400 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)); и

причем антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта.

В другом аспекте в настоящем раскрытии предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

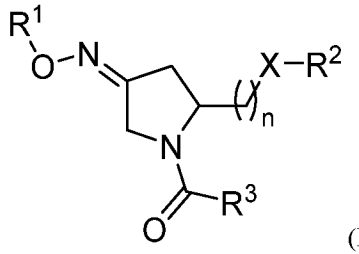
X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг (например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2100 мг, от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1,799 мг до около 1,801 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1800 мг или в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2,200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2,550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2,350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2,440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2,380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2,410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2,392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2,407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2,395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2,404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2,398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**))); и

причем антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта.

В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1500 мг до около 2700 мг (например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1500 мг до около 2100 мг, от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1799 мг до около 1801 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1800 мг или в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около

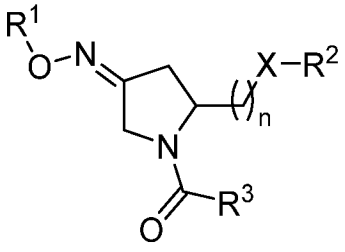
2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например, в количестве около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**))); и

причем антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта.

В другом аспекте в настоящего раскрытия описано антагонист окситоцина, такой как соединение, представленное формулой (**I**), который применяется в способе, описанном в любом из предшествующих аспектах настоящего раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

В другом аспекте в настоящем раскрытии предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта, причем субъекту затем вводят терапевтически эффективное количество антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу. Например, соединение можно вводить субъекту в количестве от около 1500 до около 2100 мг на дозу, от около 1550 мг до около 2050 мг на дозу, от около 1600 мг до около 2000 мг на дозу, от около 1650 мг до около 1950 мг на дозу, от около 1700 мг до около 1900 мг на дозу, от около 1750 мг до около 1850 мг на дозу, от около 1760 мг до около 1840 мг на дозу, от около 1770 мг до около 1830 мг на дозу, от около 1780 мг до около 1820 мг на дозу, от около 1790 мг до около 1810 мг на дозу, от около 1791 мг до около 1809 мг на дозу, от около 1792 мг до около 1808 мг на дозу, от около 1793 мг до около 1807 мг на дозу, от около 1794 мг до около 1806 мг на дозу, от около 1795 мг до около 1805 мг на дозу, от около 1796 мг до около 1804 мг на дозу, от около 1797 мг до около 1803 мг на дозу, от около 1798 мг до около 1802 мг на дозу или от около 1799 мг до около 1801 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве от около 2100 до около 2700 мг на дозу, от около 2150 мг до около 2650 мг на дозу, от около 2200 мг до около 2600 мг на дозу, от около 2250 мг до около 2550 мг на дозу, от около 2300 мг до около 2500 мг на дозу, от около 2350 мг до около 2450 мг на дозу, от около 2360 мг до около 2440 мг на дозу, от около 2370 мг до около 2430 мг на дозу, от около 2380 мг до около 2420 мг на дозу, от около 2390 мг до около 2410 мг на дозу, от около 2391 мг до около 2409 мг на дозу, от около 2392 мг до около 2408 мг на дозу, от около 2393 мг до около 2407 мг на дозу, от около 2394 мг до около 2406 мг на дозу, от около 2395 мг до около 2405 мг на дозу, от около 2396 мг до около 2404 мг на дозу, от около 2397 мг до около 2403 мг на дозу, от около 2398 мг до около 2402 мг на дозу или от около 2399 мг до около 2401 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

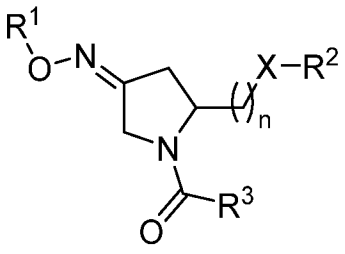
В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг на дозу, например в количестве от около 1800 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг на дозу, например в

количестве от около 2400 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве от около 1600 мг до около 2600 мг на дозу, например в количестве от около 1610 мг до около 2590 мг на дозу, от около 1620 мг до около 2580 мг на дозу, от около 1630 мг до около 2570 мг на дозу, от около 1640 мг до около 2560 мг на дозу, от около 1650 мг до около 2550 мг на дозу, от около 1660 мг до около 2540 мг на дозу, от около 1670 мг до около 2530 мг на дозу, от около 1680 мг до около 2520 мг на дозу, от около 1690 мг до около 2510 мг на дозу, от около 1700 мг до около 2500 мг на дозу, от около 1710 мг до около 2490 мг на дозу, от около 1720 мг до около 2480 мг на дозу, от около 1730 мг до около 2470 мг на дозу, от около 1740 мг до около 2460 мг на дозу, от около 1750 мг до около 2450 мг на дозу, от около 1760 мг до около 2440 мг на дозу, от около 1770 мг до около 2430 мг на дозу, от около 1780 мг до около 2420 мг на дозу, от около 1790 мг до около 2410 мг на дозу, от около 1800 мг до около 2400 мг на дозу, от около 1810 мг до около 2390 мг на дозу, от около 1820 мг до около 2380 мг на дозу, от около 1830 мг до около 2370 мг на дозу, от около 1840 мг до около 2360 мг на дозу, от около 1850 мг до около 2350 мг на дозу, от около 1860 мг до около 2340 мг на дозу, от около 1870 мг до около 2330 мг на дозу, от около 1880 мг до около 2320 мг на дозу, от около 1890 мг до около 2310 мг на дозу, от около 1900 мг до около 2300 мг на дозу, от около 1910 мг до около 2290 мг на дозу, от около 1920 мг до около 2280 мг на дозу, от около 1930 мг до около 2270 мг на дозу, от около 1940 мг до около 2260 мг на дозу, от около 1950 мг до около 2250 мг на дозу, от около 1960 мг до около 2240 мг на дозу, от около 1970 мг до около 2230 мг на дозу, от около 1980 мг до около 2220 мг на дозу, от около 1990 мг до около 2210 мг на дозу, от около 2000 мг до около 2200 мг на дозу, от около 2010 мг до около 2190 мг на дозу, от около 2020 мг до около 2180 мг на дозу, от около 2030 мг до около 2170 мг на дозу, от около 2040 мг до около 2160 мг на дозу, от около 2050 мг до около 2150 мг на дозу, от около 2060 мг до около 2140 мг на дозу, от около 2070 мг до около 2130 мг на дозу, от около 2080 мг до около 2120 мг на дозу или от около 2090 мг до около 2110 мг на дозу, например около 2,100 мг на дозу, например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В другом аспекте в настоящем раскрытии предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта, причем субъекту затем вводят терапевтически эффективное количество антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6

алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг. Например, соединение могут вводить субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 1500 мг до около 2100 мг, от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1799 мг до около 1801 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1,590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1,650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1,700 мг, 1,710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1,760 мг, 1,770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1,820 мг, 1,830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1,880 мг, 1,890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1,940 мг, 1,950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2,000 мг, 2,010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2,060 мг, 2,070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например в количестве около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 1600 мг до около 2600 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 1610 мг до около 2590 мг, от около 1620 мг до около 2580 мг, от около 1630 мг до около 2570 мг, от около 1640 мг до около 2560 мг, от около 1650 мг до около 2550 мг, от около 1660 мг до около 2540 мг, от около 1670 мг до около 2530 мг, от около 1680 мг до около 2520 мг, от около 1690 мг до около 2510 мг, от около 1700 мг до около 2500 мг, от около 1710 мг до около 2490 мг, от около 1720 мг до около 2480 мг, от около 1730 мг до около 2470 мг, от около 1740 мг до около 2460 мг, от около 1750 мг до около 2450 мг, от около 1760 мг до около 2440 мг, от около 1770 мг до около 2430 мг, от около 1780 мг до около 2420 мг, от около 1790 мг до около 2410 мг, от около 1800 мг до около 2400 мг, от около 1810 мг до около 2390 мг, от около 1820 мг до около 2380 мг, от около 1830 мг до около 2370 мг, от около 1840 мг до около 2360 мг, от около 1850 мг до около 2350 мг, от около 1860 мг до около 2340 мг, от около 1870 мг до около 2330 мг, от около 1880 мг до около 2320 мг, от около 1890 мг до около 2310 мг, от около 1900 мг до около 2300 мг, от около 1910 мг до около 2290 мг, от около 1920 мг до около 2280 мг, от около 1930 мг до около 2270 мг, от около 1940 мг до около 2260 мг, от около 1950 мг до около 2250 мг, от около 1960 мг до около 2240 мг, от около 1970 мг до около 2230 мг, от около 1980 мг до около 2220 мг, от около 1990 мг до около 2210 мг, от около 2000 мг до около 2200 мг, от около 2010 мг до около 2190 мг, от около 2020 мг до около 2180 мг, от около 2030 мг до около 2170 мг, от около 2040 мг до около 2160 мг, от около 2050 мг до около 2150 мг, от около 2060 мг до около 2140 мг, от около 2070 мг до около 2130 мг, от около 2080 мг до около 2120 мг или от около 2090 мг до около 2110 мг, например около 2100 мг, например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

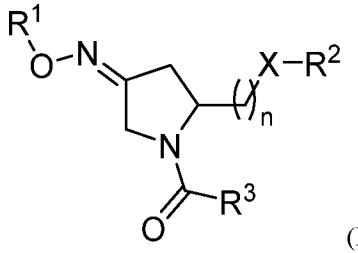
В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз, например, в виде разовой дозы) в общей сложности около 1800 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз, например, в виде разовой дозы) в общей сложности около 2100 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз, например, в виде разовой дозы) в общей сложности около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-

бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В дополнительном аспекте в настоящем раскрытии предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта, причем субъекту последовательно вводят терапевтически эффективное количество антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1500 мг до около 2700 мг. Например, соединение могут вводить субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1500 мг до около 2100 мг, от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1799 мг до около 1801 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до

около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например в количестве около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1600 мг до около 2600 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1610 мг до около 2590 мг, от около 1620 мг до около 2580 мг, от около 1630 мг до около 2570 мг, от около 1640 мг до около 2560 мг, от около 1650 мг до около 2550 мг, от около 1660 мг до около 2540 мг, от около 1670 мг до около 2530 мг, от около 1680 мг до около 2520 мг, от около 1690 мг до около 2510 мг, от около 1700 мг до около 2500 мг, от около 1710 мг до около 2490 мг, от около 1720 мг до около 2480 мг, от около 1730 мг до около 2470 мг, от около 1740 мг до около 2460 мг, от около 1750 мг до около 2450 мг, от около 1760 мг до около 2440 мг, от около 1770 мг до около 2430 мг, от около 1780 мг до около 2420 мг, от около 1790 мг до около 2410 мг, от около 1800 мг до около 2400 мг, от около 1810 мг до около 2390 мг, от около 1820 мг до около 2380 мг, от около 1830 мг до около 2370 мг, от около 1840 мг до около 2360 мг, от около 1850 мг до около 2350 мг, от около 1860 мг до около 2340 мг, от около 1870 мг до около 2330 мг, от около 1880 мг до около 2320 мг, от около 1890 мг до около 2310 мг, от около 1900 мг до около 2300 мг, от около 1910 мг до около 2290 мг, от около 1920 мг до около 2280 мг, от около 1930 мг до около 2270 мг, от около 1940 мг до около 2260 мг, от около 1950 мг до около 2250 мг, от около 1960 мг до около 2240 мг, от около 1970 мг до около 2230 мг, от около 1980 мг до около 2220 мг, от около 1990 мг до около 2210 мг, от около 2000 мг до около 2200 мг, от около 2010 мг до около 2190 мг, от около 2020 мг до около 2180 мг, от около 2030 мг до около 2170 мг, от около 2040 мг до около 2160 мг, от около 2050 мг до около 2150 мг, от около 2060 мг до около 2140 мг, от

около 2070 мг до около 2130 мг, от около 2080 мг до около 2120 мг или от около 2090 мг до около 2110 мг, например около 2100 мг, например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1800 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

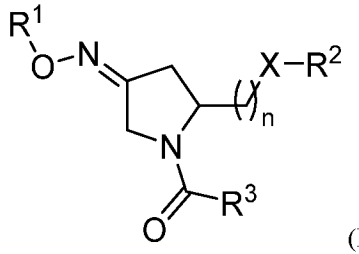
В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В другом аспекте в настоящего раскрытия описано антагонист окситоцина, такой как соединение, представленное формулой (**I**), который применяется в способе, описанном в любом из предшествующих аспектах настоящего раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия введение антагониста окситоцина снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона у субъекта и/или выкидыша.

В другом аспекте в настоящего раскрытия предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем:

a. введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

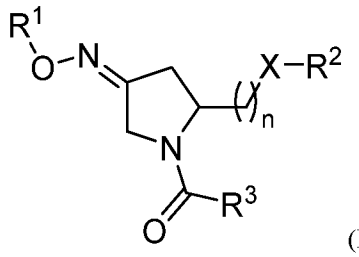
R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу (например, в количестве от около 1500 мг до около 2100 мг на дозу, от около 1550 мг до около 2050 мг на дозу, от около 1600 мг до около 2000 мг на дозу, от около 1650 мг до около 1950 мг на дозу, от около 1700 мг до около 1900 мг на дозу, от около 1750 мг до около 1850 мг на дозу, от около 1760 мг до около 1840 мг на дозу, от около 1770 мг до около 1830 мг на дозу, от около 1780 мг до около 1820 мг на дозу, от около 1790 мг до около 1810 мг на дозу, от около 1791 мг до около 1809 мг на дозу, от около 1792 мг до около 1808 мг на дозу, от около 1793 мг до около 1807 мг на дозу, от около 1794 мг до около 1806 мг на дозу, от около 1795 мг до около 1805 мг на дозу, от около 1796 мг до около 1804 мг на дозу, от около 1797 мг до около 1803 мг на дозу, от около 1798 мг до около 1802 мг на дозу или от около 1799 мг до около 1801 мг на дозу, например, в количестве около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг на дозу, например в количестве около 1800 мг на дозу, или в количестве от около 2100 мг до около 2700 мг на дозу, от около 2150 мг до около 2650 мг на дозу, от около 2200 мг до около 2600 мг на дозу, от около 2250 мг до около 2550 мг на дозу, от около 2300 мг до около 2500 мг на дозу, от около 2350 мг до около 2450 мг на дозу, от около 2360 мг до около 2440 мг на дозу, от около 2370 мг до около 2430 мг на дозу, от около 2380 мг до около 2420 мг на дозу, от около 2390 мг до около 2410 мг на дозу, от около 2391 мг до около 2409 мг на дозу, от около 2392 мг до около 2408 мг на дозу, от около 2393 мг до около 2407 мг на дозу, от около 2394 мг до около 2406 мг на дозу, от около 2395 мг до около 2405 мг на дозу, от около 2396 мг до около 2404 мг на дозу, от около 2397 мг до около 2403 мг на дозу, от около 2398 мг до около 2402 мг на дозу или от около 2399 мг до около 2401 мг на дозу, например, в количестве около 2400 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**))); и

b. переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта до введения антагониста окситоцина.

В другом аспекте в настоящего раскрытия предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем:

a. введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

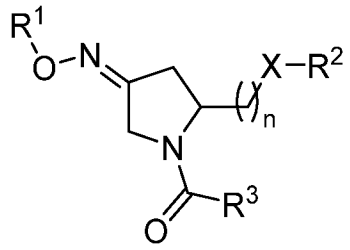
при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг (например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2100 мг, от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около 1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1,799 мг до около 1,801 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1800 мг или в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2,200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2,550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2,350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2,440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2,380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2,410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2,392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2,407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2,395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2,404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2,398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг,

2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например, в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**))); и

b. переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта до введения антагониста окситоцина.

В дополнительном аспекте в настоящем раскрытии предложен способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем:

a. введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, такого как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1500 мг до около 2700 мг (например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1500 мг до около 2100 мг, от около 1550 мг до около 2050 мг, от около 1600 мг до около 2000 мг, от около 1650 мг до около 1950 мг, от около 1700 мг до около 1900 мг, от около 1750 мг до около 1850 мг, от около 1760 мг до около 1840 мг, от около 1770 мг до около 1830 мг, от около 1780 мг до около 1820 мг, от около 1790 мг до около 1810 мг, от около 1791 мг до около

1809 мг, от около 1792 мг до около 1808 мг, от около 1793 мг до около 1807 мг, от около 1794 мг до около 1806 мг, от около 1795 мг до около 1805 мг, от около 1796 мг до около 1804 мг, от около 1797 мг до около 1803 мг, от около 1798 мг до около 1802 мг или от около 1799 мг до около 1801 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1500 мг, 1510 мг, 1520 мг, 1530 мг, 1540 мг, 1550 мг, 1560 мг, 1570 мг, 1580 мг, 1590 мг, 1600 мг, 1610 мг, 1620 мг, 1630 мг, 1640 мг, 1650 мг, 1660 мг, 1670 мг, 1680 мг, 1690 мг, 1700 мг, 1710 мг, 1720 мг, 1730 мг, 1740 мг, 1750 мг, 1760 мг, 1770 мг, 1780 мг, 1790 мг, 1800 мг, 1810 мг, 1820 мг, 1830 мг, 1840 мг, 1850 мг, 1860 мг, 1870 мг, 1880 мг, 1890 мг, 1900 мг, 1910 мг, 1920 мг, 1930 мг, 1940 мг, 1950 мг, 1960 мг, 1970 мг, 1980 мг, 1990 мг, 2000 мг, 2010 мг, 2020 мг, 2030 мг, 2040 мг, 2050 мг, 2060 мг, 2070 мг, 2080 мг, 2090 мг или 2100 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1800 мг или в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг, например, в количестве около 2400 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**))); и

b. переноса одного или более эмбрионов (например, одного, двух, трех или более эмбрионов) в матку субъекта до введения антагониста окситоцина.

В другом аспекте в настоящего раскрытия описано антагонист окситоцина, такой как соединение, представленное формулой (**I**), который применяется в способе, описанном в любом из предшествующих аспектах настоящего раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона у субъекта и/или выкидыша.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в пределах от около 1 часа до около 12 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в пределах от около 12 часов до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 10 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 9 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 8 часов после переноса одного или

более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 7 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 4 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в пределах от около 2 часов до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в пределах от около 3 часов до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту через около 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часа, 84 часа, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часа, 144 часа, 156 часов, 168 часов или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде разовой дозы.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде нескольких доз после переноса эмбриона, например, в виде нескольких периодических доз. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 20 доз после переноса эмбриона, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 20 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа, 11 доз за 24 часа, 12 доз за 24 часа, 13 доз за 24 часа, 14 доз за 24 часа, 15 доз за 24 часа, 16 доз за 24 часа, 17 доз за 24 часа, 18 доз за 24 часа, 19 доз за 24 часа, 20 доз за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде более 20 доз за 24 часа.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 10 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 10 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 5 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 20 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 15 доз, например, за 12

часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 доз или более, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде не более 7 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 1 дозы за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 2 доз за 24 часа, например, 2 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 3 доз за 24 часа, например, 3 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 4 доз за 24 часа, например, 4 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 5 доз за 24 часа, например, 5 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 6 доз за 24 часа, например, 6 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 7 доз за 24 часа, например, 7 доз за 24 часа соединения (II) ниже.

Когда антагонист окситоцина вводят в виде нескольких доз после переноса эмбриона, введение антагониста окситоцина могут прекращать, например, в пределах от около 1 часа до около 14 дней или более после переноса эмбриона. Например, введение антагониста окситоцина могут прекращать в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более после переноса эмбриона.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде суточных доз после переноса эмбриона в течение от около 1 дня до около 14 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления суточные дозы вводят субъекту в течение от около 3 дней до около 11 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления суточные дозы вводят субъекту в течение 7 дней после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления введение антагониста окситоцина субъекту снижает вероятность выкидыша у субъекта. Например, введение антагониста окситоцина может снижать вероятность выкидыша у субъекта после завершения процесса переноса эмбриона, так что субъект родит живого ребенка (например, живого человеческого ребенка), например, на гестационном сроке по меньшей мере около 24 недели.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в количестве, достаточном для достижения концентрации в плазме антагониста окситоцина у субъекта от около 1 мкМ до около 20 мкМ. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина представляет собой соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II) в настоящем

документе), и его вводят субъекту таким образом, что субъект демонстрирует концентрацию в плазме соединения от около 1 мкМ до около 20 мкМ на момент переноса эмбриона в матку субъекта. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве, достаточном для достижения концентрации в плазме соединения у субъекта (например, на момент переноса эмбриона) от около 5 мкМ до около 19 мкМ, от 10 мкМ до около 18 мкМ, от 14 мкМ до около 17 мкМ, от 15 мкМ до около 16 мкМ, от 1 мкМ до около 19 мкМ, от 2 мкМ до около 18 мкМ, от 3 мкМ до около 17 мкМ, от 4 мкМ до около 16 мкМ, от 5 мкМ до около 15 мкМ или более. В некоторых вариантах осуществления концентрация в плазме, например, максимальная концентрация в плазме, достигаемая в результате введения разовой дозы соединения, достигается в пределах от около 1 часа до около 3 часов (например, около 1 часа, 1,1 часа, 1,2 часа, 1,3 часа, 1,4 часа, 1,5 часа, 1,6 часа, 1,7 часа, 1,8 часа, 1,9 часа, 2 часов, 2,1 часа, 2,2 часа, 2,3 часа, 2,4 часа, 2,5 часа, 2,6 часа, 2,7 часа, 2,8 часа, 2,9 часа или 3 часов) после введения соединения субъекту.

В некоторых вариантах осуществления субъекту переносят от 1 до 3 эмбрионов. В некоторых вариантах осуществления субъекту переносят от 1 до 2 эмбрионов. Например, в некоторых вариантах осуществления субъекту переносят 1 эмбрион. В некоторых вариантах осуществления субъекту переносят 2 эмбриона. В некоторых вариантах осуществления субъекту переносят 3 эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее прошел один или более циклов (например, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более циклов) неудачной терапии по переносу эмбриона, например, путем экстракорпорального оплодотворения с переносом эмбрионов (ЭКО-ПЭ) или внутриплазматической инъекции сперматозоида с переносом эмбрионов (ИКСИ-ПЭ). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не проходил терапию по переносу эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающего, а один или более эмбрионов представляют собой эмбрионы млекопитающих. Например, в некоторых вариантах осуществления млекопитающий представляет собой человека, а один или более эмбрионов млекопитающих представляют собой эмбрионы человека.

В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов получают *ex vivo* путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), например, путем ЭКО одной или более яйцеклеток, полученных от субъекта. В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов получают *ex vivo* путем внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), например, путем ИКСИ в одну или более яйцеклеток, полученных от субъекта.

В некоторых вариантах осуществления одну или более яйцеклеток получают из одного или более ооцитов (одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или более ооцитов), выделенных у субъекта. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов включают в себя от 1 до 4 яйцеклеток (зрелых ооцитов). Например, в некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов включают в себя 1 зрелый ооцит. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов включают в себя 2 зрелых ооцита. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов включают в себя 3 зрелых ооцита. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов включают в себя 4 зрелых ооцита.

В некоторых вариантах осуществления одну или более яйцеклеток выделяют непосредственно у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов или яйцеклеток выделяют у субъекта за от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов или яйцеклеток выделяют у субъекта за от около 2 дней до около 6

дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов или яйцеклеток выделяют у субъекта за от около 3 дней до около 5 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов или яйцеклеток выделяют у субъекта за около 3 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов или яйцеклеток выделяют у субъекта за около 4 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов или яйцеклеток выделяют у субъекта за около 5 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) вводят субъекту до выделения одного или более ооцитов (например, содержащих один или более зрелых ооцитов) или яйцеклеток у субъекта. В некоторых вариантах осуществления хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) вводят субъекту до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта. Например, ХГЧ могут вводить субъекту в виде разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления ХГЧ вводят субъекту в виде нескольких доз. ХГЧ могут вводить субъекту внутривенно, например, путем внутривенной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления прогестерон вводят субъекту после выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта. Прогестерон могут вводить интравагинально и могут вводить в дозе от около 300 мг до около 600 мг (например, около 300 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг, 325 мг, 330 мг, 335 мг, 340 мг, 345 мг, 350 мг, 355 мг, 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 380 мг, 385 мг, 390 мг, 395 мг, 400 мг, 405 мг, 410 мг, 415 мг, 420 мг, 425 мг, 430 мг, 435 мг, 440 мг, 445 мг, 450 мг, 455 мг, 460 мг, 465 мг, 470 мг, 475 мг, 480 мг, 485 мг, 490 мг, 495 мг, 500 мг, 505 мг, 510 мг, 515 мг, 520 мг, 525 мг, 530 мг, 535 мг, 540 мг, 545 мг, 550 мг, 555 мг, 560 мг, 565 мг, 570 мг, 575 мг, 580 мг, 585 мг, 590 мг, 595 мг, 600 мг или более). В некоторых вариантах осуществления 300 мг прогестерона на дозу вводят субъекту после выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта. В некоторых вариантах осуществления 600 мг прогестерона на дозу вводят субъекту после выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта. В некоторых вариантах осуществления прогестерон вводят субъекту ежедневно, предпочтительно начиная в пределах около 24 часов (например, в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 часа, 22 часов, 23 часов или 24 часов) от выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта и продолжая в течение около 6 или более недель (например, от около 6 недель до около 10 недель, например, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель или более) после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

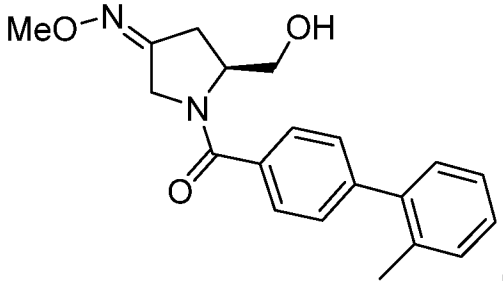
В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов являются свежеперенесенными в матку субъекта (т. е. перенесенными в матку субъекта в течение одного и того же менструального цикла, что и выделение одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта). Например, один или более эмбрионов могут переносить в матку субъекта в течение от около 1 дня до около 7 дней (например, от около 3 дней до около 5 дней, например, 3 дней, 4 дней или 5 дней) после выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта при подготовке к ЭКО или ИКСИ.

В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов замораживают и размораживают до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или более эмбрионов содержит от 6 до 8 бластомеров непосредственно перед переносом одного или более эмбрионов субъекту. Бластомеры могут иметь приблизительно одинаковый размер в соответствии с оценкой с помощью визуальной микроскопии до

переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов содержат эмбрион, имеющий форму морулы. В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов содержат эмбрион, имеющий форму бластулы (например, бластоцисты млекопитающего).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)



(**II**).

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II) (т. е. (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим), является по существу чистым. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более). Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и/или хроматографических методов, таких как процедуры высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения, таких как побочный продукт, образованный в процессе синтеза данного соединения, как описано в патенте США № 9670155. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении его (3*E*)-диастереомера (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например,

соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 15% (3*E*)-диастереомера. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 14%, менее 13%, менее 12%, менее 11%, менее 10%, менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2%, менее 1%, менее 0,1%, менее 0,01%, менее 0,001% или менее (3*E*)-диастереомера. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллическом состоянии. В некоторых вариантах осуществления соединение демонстрирует характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции при около 7,05° 2θ, около 13,13° 2θ и около 23,34° 2θ. Например, соединение может демонстрировать характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции при около 7,05° 2θ, около 12,25° 2θ, около 13,13° 2θ, около 16,54° 2θ, около 18,00° 2θ, около 21,84° 2θ и около 23,34° 2θ. В некоторых вариантах осуществления соединение демонстрирует характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции, как указано в таблице 1 ниже.

Таблица 1. Характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы соединения (**II**)

Пик XRPD (° 2θ)	***d*-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
7,05 ± 0,20	12,520 ± 0,354	45
12,25 ± 0,20	7,218 ± 0,117	36
13,13 ± 0,20	6,739 ± 0,102	55
14,16 ± 0,20	6,250 ± 0,088	8
16,54 ± 0,20	5,356 ± 0,064	38
18,00 ± 0,20	4,923 ± 0,054	36
18,77 ± 0,20	4,723 ± 0,050	34
21,32 ± 0,20	4,165 ± 0,039	5
21,84 ± 0,2	4,066 ± 0,037	36
23,34 ± 0,20	3,808 ± 0,032	100
24,08 ± 0,20	3,693 ± 0,030	14
24,67 ± 0,20	3,605 ± 0,029	1
25,45 ± 0,20	3,497 ± 0,027	27
25,69 ± 0,20	3,465 ± 0,027	8
26,45 ± 0,20	3,367 ±0,025	10
27,09 ± 0,20	3,289 ± 0,024	2
28,05 ± 0,20	3,179 ± 0,022	14
28,56 ± 0,20	3,123 ± 0,021	3
29,26 ± 0,20	3,050 ± 0,020	16

30,72 ± 0,20	2,908 ± 0,018	2
31,00 ± 0,20	2,882 ± 0,018	3
31,19 ± 0,20	2,865 ± 0,018	5
33,19 ± 0,20	2,697 ± 0,016	2
33,60 ± 0,20	2,665 ± 0,015	6
34,36 ± 0,20	2,608 ± 0,015	4
34,75 ± 0,20	2,580 ± 0,014	2
35,91 ± 0,20	2,499 ± 0,013	2
36,52 ± 0,20	2,458 ± 0,013	3
37,38 ± 0,20	2,404 ± 0,012	2
37,70 ± 0,20	2,384 ± 0,012	1
38,73 ± 0,20	2,323 ± 0,012	3
39,11 ± 0,20	2,301 ± 0,011	2
39,80 ± 0,20	2.263 0,011	4

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту перорально. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту внутривенно. Например, соединение могут вводить субъекту в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в форме таблетки, такой как диспергируемая таблетка. Диспергируемая таблетка может иметь, например, один или более, или все из следующих компонентов:

a. около 1–20% по массе силиката кальция;
b. около 0,1–20% по массе PVP30K;
c. около 0,01–5% по массе полоксамера 188;
d. около 0,5–20% по массе кроскармеллозы натрия;
e. около 1–90% по массе микрокристаллической целлюлозы 112;
f. около 1–90% по массе моногидрата лактозы;
g. около 0,01–0,5% по массе сахарина натрия и
h. около 0,1–10% по массе глицерил дибегената.

Например, диспергируемая таблетка может иметь следующий состав:

a. около 5% по массе силиката кальция;
b. около 1% по массе PVP30K;
c. около 2% по массе полоксамера 188;
d. около 5% по массе кроскармеллозы натрия;
e. около 1,5% по массе микрокристаллической целлюлозы 112;
f. около 47,8% по массе моногидрата лактозы;
g. около 0,2% по массе сахарина натрия и
h. около 4% по массе глицерил дибегената.

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде стандартной лекарственной формы, содержащей от около 25 мг до около 250 мг соединения, например, стандартной лекарственной формы, содержащей около 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 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, 250 мг или более соединения. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде стандартной лекарственной формы, содержащей от около 25 мг до около 75 мг соединения, например, стандартной лекарственной формы, содержащей около 50 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде стандартной лекарственной формы, содержащей от около 175 мг до около 225 мг соединения, например, стандартной лекарственной формы, содержащей около 200 мг соединения.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от 1500 мг до 2100 мг на дозу, например, в количестве от 1510 мг до 2090 мг на дозу, от 1520 мг до 2080 мг на дозу, от 1530 мг до 2070 мг на дозу, от 1540 мг до 2060 мг на дозу, от 1550 мг до 2050 мг на дозу, от 1560 мг до 2040 мг на дозу, от 1570 мг до 2030 мг на дозу, от 1580 мг до 2020 мг на дозу, от 1590 мг до 2010 мг на дозу, от 1600 мг до 2000 мг на дозу, от 1610 мг до 1990 мг на дозу, от 1620 мг до 1980 мг на дозу, от 1630 мг до 1970 мг на дозу, от 1640 мг до 1960 мг на дозу, от 1650 мг до 1950 мг на дозу, от 1660 мг до 1940 мг на дозу, от 1670 мг до 1930 мг на дозу, от 1680 мг до 1920 мг на дозу, от 1690 мг до 1910 мг на дозу, от 1700 мг до 1900 мг на дозу, от 1710 мг до 1890 мг на дозу, от 1720 мг до 1880 мг на дозу, от 1730 мг до 1870 мг на дозу, от 1740 мг до 1860 мг на дозу, от 1750 мг до 1850 мг на дозу, от 1760 мг до 1840 мг на дозу, от 1770 мг до 1830 мг на дозу, от 1780 мг до 1820 мг на дозу или от 1790 мг до 1810 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1,501 мг до около 2099 мг на дозу, например, в количестве около 1501 мг, 1502 мг, 1503 мг, 1504 мг, 1505 мг, 1506 мг, 1507 мг, 1508 мг, 1509 мг, 1510 мг, 1511 мг, 1512 мг, 1513 мг, 1514 мг, 1515 мг, 1516 мг, 1517 мг, 1518 мг, 1519 мг, 1520 мг, 1521 мг, 1522 мг, 1523 мг, 1524 мг, 1525 мг, 1526 мг, 1527 мг, 1528 мг, 1529 мг, 1530 мг, 1531 мг, 1532 мг, 1533 мг, 1534 мг, 1535 мг, 1536 мг, 1537 мг, 1538 мг, 1539 мг, 1540 мг, 1541 мг, 1542 мг, 1543 мг, 1544 мг, 1545 мг, 1546 мг, 1547 мг, 1548 мг, 1549 мг, 1550 мг, 1551 мг, 1552 мг, 1553 мг, 1554 мг, 1555 мг, 1556 мг, 1557 мг, 1558 мг, 1559 мг, 1560 мг, 1561 мг, 1562 мг, 1563 мг, 1564 мг, 1565 мг, 1566 мг, 1567 мг, 1568 мг, 1569 мг, 1570 мг, 1571 мг, 1572 мг, 1573 мг, 1574 мг, 1575 мг, 1576 мг, 1577 мг, 1578 мг, 1579 мг, 1580 мг, 1581 мг, 1582 мг, 1583 мг, 1584 мг, 1585 мг, 1586 мг, 1587 мг, 1588 мг, 1589 мг, 1590 мг, 1591 мг, 1592 мг, 1593 мг, 1594 мг, 1595 мг, 1596 мг, 1597 мг, 1598 мг, 1599 мг, 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг,

1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг, 2000 мг, 2001 мг, 2002 мг, 2003 мг, 2004 мг, 2005 мг, 2006 мг, 2007 мг, 2008 мг, 2009 мг, 2010 мг, 2011 мг, 2012 мг, 2013 мг, 2014 мг, 2015 мг, 2016 мг, 2017 мг, 2018 мг, 2019 мг, 2020 мг, 2021 мг, 2022 мг, 2023 мг, 2024 мг, 2025 мг, 2026 мг, 2027 мг, 2028 мг, 2029 мг, 2030 мг, 2031 мг, 2032 мг, 2033 мг, 2034 мг, 2035 мг, 2036 мг, 2037 мг, 2038 мг, 2039 мг, 2040 мг, 2041 мг, 2042 мг, 2043 мг, 2044 мг, 2045 мг, 2046 мг, 2047 мг, 2048 мг, 2049 мг, 2050 мг, 2051 мг, 2052 мг, 2053 мг, 2054 мг, 2055 мг, 2056 мг, 2057 мг, 2058 мг, 2059 мг, 2060 мг, 2061 мг, 2062 мг, 2063 мг, 2064 мг, 2065 мг, 2066 мг, 2067 мг, 2068 мг, 2069 мг, 2070 мг, 2071 мг, 2072 мг, 2073 мг, 2074 мг, 2075 мг, 2076 мг, 2077 мг, 2078 мг, 2079 мг, 2080 мг, 2081 мг, 2082 мг, 2083 мг, 2084 мг, 2085 мг, 2086 мг, 2087 мг, 2088 мг, 2089 мг, 2090 мг, 2091 мг, 2092 мг, 2093 мг, 2094 мг, 2095 мг, 2096 мг, 2097 мг, 2098 мг или 2099 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1600 мг до около 2000 мг на дозу, например, в количестве около 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг,

1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг или 2000 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1700 мг до около 1900 мг на дозу, например, в количестве около 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг или 1900 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-

бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1750 мг до около 1850 мг на дозу, например, в количестве около 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг или 1850 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1760 мг до около 1840 мг на дозу, например, в количестве около 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг или 1840 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5- m (гидроксиметил) -1- [(2' - метил-1, 1'- бифенил- 4 -ил) карбонил] пирролидин - 3 - он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1770 мг до около 1830 мг на дозу, например, в количестве около 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг или 1830 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1780 мг до около 1820 мг на дозу, например, в количестве около 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг или 1820 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1790 мг до около 1810 мг на дозу, например, в количестве около 1790 мг, 1791 мг, 1792

мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг или 1810 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве от около 2100 до около 2700 мг на дозу, от около 2150 мг до около 2650 мг на дозу, от около 2200 мг до около 2600 мг на дозу, от около 2250 мг до около 2550 мг на дозу, от около 2300 мг до около 2500 мг на дозу, от около 2350 мг до около 2450 мг на дозу, от около 2360 мг до около 2440 мг на дозу, от около 2370 мг до около 2430 мг на дозу, от около 2380 мг до около 2420 мг на дозу, от около 2390 мг до около 2410 мг на дозу, от около 2391 мг до около 2409 мг на дозу, от около 2392 мг до около 2408 мг на дозу, от около 2393 мг до около 2407 мг на дозу, от около 2394 мг до около 2406 мг на дозу, от около 2395 мг до около 2405 мг на дозу, от около 2396 мг до около 2404 мг на дозу, от около 2397 мг до около 2403 мг на дозу, от около 2398 мг до около 2402 мг на дозу или от около 2399 мг до около 2401 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в количестве около 1800 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в количестве около 2100 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в количестве около 2400 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от 1500 мг до 2100 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от 1510 мг до 2090 мг, от 1520 мг до 2080 мг, от 1530 мг до 2070 мг, от 1540 мг до 2060 мг, от 1550 мг до 2050 мг, от 1560 мг до 2040 мг, от 1570 мг до 2030 мг, от 1580 мг до 2020 мг, от 1590 мг до 2010 мг, от 1600 мг до 2000 мг, от 1610 мг до 1990 мг, от 1620 мг до 1980 мг, от 1630 мг до 1970 мг, от 1640 мг до 1960 мг, от 1650 мг до 1950 мг, от 1660 мг до 1940 мг, от 1670 мг до 1930 мг, от 1680 мг до 1920 мг, от 1690 мг до 1910 мг, от 1700 мг до 1900 мг, от 1710 мг до 1890 мг, от 1720 мг до 1880 мг, от 1730 мг до 1870 мг, от 1740 мг до 1860 мг, от 1750 мг до 1850 мг, от 1760 мг до 1840 мг, от 1770 мг до 1830 мг, от 1780 мг до 1820 мг или от 1790 мг до 1810 мг (например, где антагонист окситоцина представляет

собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1501 мг до около 2099 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1501 мг, 1502 мг, 1503 мг, 1504 мг, 1505 мг, 1506 мг, 1507 мг, 1508 мг, 1509 мг, 1510 мг, 1511 мг, 1512 мг, 1513 мг, 1514 мг, 1515 мг, 1516 мг, 1517 мг, 1518 мг, 1519 мг, 1520 мг, 1521 мг, 1522 мг, 1523 мг, 1524 мг, 1525 мг, 1526 мг, 1527 мг, 1528 мг, 1529 мг, 1530 мг, 1531 мг, 1532 мг, 1533 мг, 1534 мг, 1535 мг, 1536 мг, 1537 мг, 1538 мг, 1539 мг, 1540 мг, 1541 мг, 1542 мг, 1543 мг, 1544 мг, 1545 мг, 1546 мг, 1547 мг, 1548 мг, 1549 мг, 1550 мг, 1551 мг, 1552 мг, 1553 мг, 1554 мг, 1555 мг, 1556 мг, 1557 мг, 1558 мг, 1559 мг, 1560 мг, 1561 мг, 1562 мг, 1563 мг, 1564 мг, 1565 мг, 1566 мг, 1567 мг, 1568 мг, 1569 мг, 1570 мг, 1571 мг, 1572 мг, 1573 мг, 1574 мг, 1575 мг, 1576 мг, 1577 мг, 1578 мг, 1579 мг, 1580 мг, 1581 мг, 1582 мг, 1583 мг, 1584 мг, 1585 мг, 1586 мг, 1587 мг, 1588 мг, 1589 мг, 1590 мг, 1591 мг, 1592 мг, 1593 мг, 1594 мг, 1595 мг, 1596 мг, 1597 мг, 1598 мг, 1599 мг, 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954

мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг, 2000 мг, 2001 мг, 2002 мг, 2003 мг, 2004 мг, 2005 мг, 2006 мг, 2007 мг, 2008 мг, 2009 мг, 2010 мг, 2011 мг, 2012 мг, 2013 мг, 2014 мг, 2015 мг, 2016 мг, 2017 мг, 2018 мг, 2019 мг, 2020 мг, 2021 мг, 2022 мг, 2023 мг, 2024 мг, 2025 мг, 2026 мг, 2027 мг, 2028 мг, 2029 мг, 2030 мг, 2031 мг, 2032 мг, 2033 мг, 2034 мг, 2035 мг, 2036 мг, 2037 мг, 2038 мг, 2039 мг, 2040 мг, 2041 мг, 2042 мг, 2043 мг, 2044 мг, 2045 мг, 2046 мг, 2047 мг, 2048 мг, 2049 мг, 2050 мг, 2051 мг, 2052 мг, 2053 мг, 2054 мг, 2055 мг, 2056 мг, 2057 мг, 2058 мг, 2059 мг, 2060 мг, 2061 мг, 2062 мг, 2063 мг, 2064 мг, 2065 мг, 2066 мг, 2067 мг, 2068 мг, 2069 мг, 2070 мг, 2071 мг, 2072 мг, 2073 мг, 2074 мг, 2075 мг, 2076 мг, 2077 мг, 2078 мг, 2079 мг, 2080 мг, 2081 мг, 2082 мг, 2083 мг, 2084 мг, 2085 мг, 2086 мг, 2087 мг, 2088 мг, 2089 мг, 2090 мг, 2091 мг, 2092 мг, 2093 мг, 2094 мг, 2095 мг, 2096 мг, 2097 мг, 2098 мг или 2099 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*) – 5 - (гидроксиметил) – 1 - [(2' - метил-1,1' – бифенил - 4- ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1600 мг до около 2000 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903

мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг или 2000 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1700 мг до около 1900 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1,705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг или 1900 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1750 мг до около 1850 мг, например, в количестве около 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг,

1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг или 1850 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1760 мг до около 1840 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг или 1840 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1770 мг до около 1830 мг, например, в количестве около 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1,773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг или 1830 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1780 мг до около 1820 мг, например, в количестве около 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг или 1820 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1790 мг до около 1810 мг, например, в количестве около 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг или 1810 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 2100 мг до около 2700

мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 1800 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 2100 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 2400 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от 1500 мг до 2100 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от 1510 мг до 2090 мг, от 1520 мг до 2080 мг, от 1530 мг до 2070 мг, от 1540 мг до 2060 мг, от 1550 мг до 2050 мг, от 1560 мг до 2040 мг, от 1570 мг до 2030 мг, от 1580 мг до 2020 мг, от 1590 мг до 2010 мг, от 1600 мг до 2000 мг, от 1610 мг до 1990 мг, от 1620 мг до 1980 мг, от 1630 мг до 1970 мг, от 1640 мг до 1960 мг, от 1650 мг до 1950 мг, от 1660 мг до 1940 мг, от 1670 мг до 1930 мг, от 1680 мг до 1920 мг, от 1690 мг до 1910 мг, от 1700 мг до 1900 мг, от 1710 мг до 1890 мг, от 1720 мг до 1880 мг, от 1730 мг до 1870 мг, от 1740 мг до 1860 мг, от 1750 мг до 1850 мг, от 1760 мг до 1840 мг, от 1770 мг до 1830 мг, от 1780 мг до 1820 мг или от 1790 мг до 1810 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*) - 5 - (гидроксиметил) -1- [(2'-метил-1, 1' – бифенил – 4 - ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1501 мг до около 2099

мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1501 мг, 1502 мг, 1503 мг, 1504 мг, 1505 мг, 1506 мг, 1507 мг, 1508 мг, 1509 мг, 1510 мг, 1511 мг, 1512 мг, 1513 мг, 1514 мг, 1515 мг, 1516 мг, 1517 мг, 1518 мг, 1519 мг, 1520 мг, 1521 мг, 1522 мг, 1523 мг, 1524 мг, 1525 мг, 1526 мг, 1527 мг, 1528 мг, 1529 мг, 1530 мг, 1531 мг, 1532 мг, 1533 мг, 1534 мг, 1535 мг, 1536 мг, 1537 мг, 1538 мг, 1539 мг, 1540 мг, 1541 мг, 1542 мг, 1543 мг, 1544 мг, 1545 мг, 1546 мг, 1547 мг, 1548 мг, 1549 мг, 1550 мг, 1551 мг, 1552 мг, 1553 мг, 1554 мг, 1555 мг, 1556 мг, 1557 мг, 1558 мг, 1559 мг, 1560 мг, 1561 мг, 1562 мг, 1563 мг, 1564 мг, 1565 мг, 1566 мг, 1567 мг, 1568 мг, 1569 мг, 1570 мг, 1571 мг, 1572 мг, 1573 мг, 1574 мг, 1575 мг, 1576 мг, 1577 мг, 1578 мг, 1579 мг, 1580 мг, 1581 мг, 1582 мг, 1583 мг, 1584 мг, 1585 мг, 1586 мг, 1587 мг, 1588 мг, 1589 мг, 1590 мг, 1591 мг, 1592 мг, 1593 мг, 1594 мг, 1595 мг, 1596 мг, 1597 мг, 1598 мг, 1599 мг, 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг, 2000 мг, 2001 мг, 2002 мг, 2003 мг, 2004 мг, 2005 мг, 2006 мг, 2007 мг, 2008 мг, 2009 мг, 2010 мг, 2011 мг, 2012 мг, 2013 мг,

2014 мг, 2015 мг, 2016 мг, 2017 мг, 2018 мг, 2019 мг, 2020 мг, 2021 мг, 2022 мг, 2023 мг, 2024 мг, 2025 мг, 2026 мг, 2027 мг, 2028 мг, 2029 мг, 2030 мг, 2031 мг, 2032 мг, 2033 мг, 2034 мг, 2035 мг, 2036 мг, 2037 мг, 2038 мг, 2039 мг, 2040 мг, 2041 мг, 2042 мг, 2043 мг, 2044 мг, 2045 мг, 2046 мг, 2047 мг, 2048 мг, 2049 мг, 2050 мг, 2051 мг, 2052 мг, 2053 мг, 2054 мг, 2055 мг, 2056 мг, 2057 мг, 2058 мг, 2059 мг, 2060 мг, 2061 мг, 2062 мг, 2063 мг, 2064 мг, 2065 мг, 2066 мг, 2067 мг, 2068 мг, 2069 мг, 2070 мг, 2071 мг, 2072 мг, 2073 мг, 2074 мг, 2075 мг, 2076 мг, 2077 мг, 2078 мг, 2079 мг, 2080 мг, 2081 мг, 2082 мг, 2083 мг, 2084 мг, 2085 мг, 2086 мг, 2087 мг, 2088 мг, 2089 мг, 2090 мг, 2091 мг, 2092 мг, 2093 мг, 2094 мг, 2095 мг, 2096 мг, 2097 мг, 2098 мг или 2099 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1600 мг до около 2000 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975

мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг или 2000 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1700 мг до около 1900 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг или 1900 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1750 мг до около 1850 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг или 1850 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1,760 мг до около 1,840 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг,

1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг или 1840 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*) – 5 - (гидроксиметил) – 1 - [(2' – метил -1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1770 мг до около 1830 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг или 1830 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1780 мг до около 1820 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг или 1820 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1790 мг до около 1810 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг или 1810 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил]

пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1800 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2400 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Введение антагониста окситоцина может индуцировать снижение сократимости матки. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует снижение частоты сокращений матки после введения антагониста окситоцина, например, снижение на от около 1% до около 20% (например, снижение на около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20% или более) относительно измерения частоты сокращений матки у субъекта, зарегистрированной до введения антагониста окситоцина.

В некоторых вариантах осуществления по любому из описанных выше аспектов настоящего изобретения субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке прогестерона (P4) менее чем около 320 нМ до переноса одного или более эмбрионов субъекту. Например, субъект может демонстрировать концентрацию в сыворотке P4 от около 200 нМ до около 300 нМ (например, концентрацию в сыворотке P4 около 200 нМ, 205 нМ, 210 нМ, 215 нМ, 220 нМ, 225 нМ, 230 нМ, 235 нМ, 240 нМ, 245 нМ, 250 нМ, 255 нМ, 260 нМ, 265 нМ, 270 нМ, 275 нМ, 280 нМ, 285 нМ, 290 нМ, 295 нМ или 300 нМ) до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем около 320 нМ, например, в пределах 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту (например, в пределах 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 часа, 22 часов, 23 часов или 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту).

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 от около 200 нМ до около 300 нМ, например, в пределах 24 часов до переноса одного или

более эмбрионов субъекту (например, в пределах 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 часа, 22 часов, 23 часов или 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту).

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее), например, за от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) за около 1 день до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) за 2 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) за 3 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) за 4 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) за 5 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) за 6 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) за 7 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) в пределах около 48 часов от введения ХГЧ субъекту (например, с целью индукции окончательного созревание фолликулов), например, в пределах около 47 часов, 46 часов, 45 часов, 44 часов, 43 часов, 42 часов, 41 часа, 40 часов, 39 часов, 38 часов, 37 часов, 36 часов, 35 часов, 34 часов, 33 часов, 32 часов, 31 часа, 30 часов, 29 часов, 28 часов, 27 часов, 26 часов, 25 часов, 24 часов, 23 часов, 22 часов, 21 часа, 20 часов, 19 часов, 18 часов, 17 часов, 16 часов, 15 часов, 14 часов,

13 часов, 12 часов, 11 часов, 10 часов, 9 часов, 8 часов, 7 часов, 6 часов, 5 часов, 4 часов, 3 часов, 2 часов, 1 часа или менее до введения ХГЧ субъекту.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 1,5 нг/мл до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 1,5 нг/мл, например, за от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 1,5 нг/мл за около 1 день до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 1,5 нг/мл за около 2 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 1,5 нг/мл за 3 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 1,5 нг/мл за 4 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 1,5 нг/мл за 5 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 1,5 нг/мл за 6 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 1,5 нг/мл за 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке Р4 менее чем 1,5 нг/мл в пределах около 48 часов от введения ХГЧ субъекту (например, с целью индукции окончательного созревание фолликулов), например, в пределах около 47 часов, 46 часов, 45 часов, 44 часов, 43 часов, 42 часов, 41 часа, 40 часов, 39 часов, 38 часов, 37 часов, 36 часов, 35 часов, 34 часов, 33 часов, 32 часов, 31 часа, 30 часов, 29 часов, 28 часов, 27 часов, 26 часов, 25 часов, 24 часов, 23 часов, 22 часов, 21 часа, 20 часов, 19 часов, 18 часов, 17 часов, 16 часов, 15 часов, 14 часов, 13 часов, 12 часов, 11 часов, 10 часов, 9 часов, 8 часов, 7 часов, 6 часов, 5 часов, 4 часов, 3 часов, 2 часов, 1 часа или менее до введения ХГЧ субъекту.

В некоторых вариантах осуществления концентрацию в сыворотке P4 оценивают непосредственно после выделения образца (например, образца сыворотки крови) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления образец (например, образец сыворотки крови) отбирают у субъекта и хранят или консервируют до выполнения анализа на прогестерон. В некоторых вариантах осуществления (i) образец отбирают у субъекта и (ii) определяют концентрацию прогестерона в образце непосредственно перед выделением одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, например, субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ. Например, в некоторых вариантах осуществления образец отбирают у субъекта и оценивают концентрацию в сыворотке P4 за от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления образец отбирают у субъекта и оценивают концентрацию в сыворотке P4 за около 3 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления образец отбирают у субъекта и оценивают концентрацию в сыворотке P4 за около 4 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления образец отбирают у субъекта и оценивают концентрацию в сыворотке P4 за около 5 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления образец отбирают у субъекта и оценивают концентрацию в сыворотке P4 в пределах около 48 часов от введения ХГЧ субъекту, например, при подготовке к извлечению ооцитов или яйцеклеток, например, в пределах около 47 часов, 46 часов, 45 часов, 44 часов, 43 часов, 42 часов, 41 часа, 40 часов, 39 часов, 38 часов, 37 часов, 36 часов, 35 часов, 34 часов, 33 часов, 32 часов, 31 часа, 30 часов, 29 часов, 28 часов, 27 часов, 26 часов, 25 часов, 24 часов, 23 часов, 22 часов, 21 часа, 20 часов, 19 часов, 18 часов, 17 часов, 16 часов, 15 часов, 14 часов, 13 часов, 12 часов, 11 часов, 10 часов, 9 часов, 8 часов, 7 часов, 6 часов, 5 часов, 4 часов, 3 часов, 2 часов, 1 часа или менее до введения ХГЧ субъекту.

В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует повышение эндометриальной и/или миометриальной экспрессии простагландина E2 (PGE2) после введения антагониста окситоцина субъекту, например, как оценено с помощью масс-спектрометрических и/или спектроскопических методик, описанных в настоящем документе или известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует повышение эндометриальной и/или миометриальной экспрессии простагландина F2α (PGF2α) после введения антагониста окситоцина субъекту, например, как оценено с помощью масс-спектрометрических и/или спектроскопических методик, описанных в настоящем документе или известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует снижение эндометриальной и/или миометриальной передачи сигналов PGF2α после введения антагониста окситоцина, например, как оценено путем обнаружения увеличения концентрации фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата (PIP_2) и/или снижения концентрации одного или более вторичных мессенджеров, участвующих в передаче сигнала PGF2α, таких как диацилглицерин (DAG), инозитол-1,4,5-трифосфат (IP_3) и/или внутриклеточный кальций (Ca^{2+}), высвобождаемый из запасов Ca^{2+}, например, саркоплазматических сетей. Например, субъект может демонстрировать временное увеличение эндометриальной и/или миометриальной экспрессии PGF2α с последующим снижением передачи сигналов PGF2α в этих тканях, о чем свидетельствует, например, снижение уровня [DAG], [IP_3] и/или [Ca^{2+}] в эндометрии и/или миометрии.

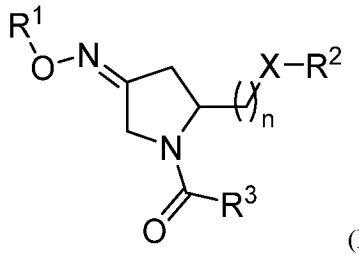
В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется беременность в течение по меньшей мере около 14 дней после переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в течение около 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 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 или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется беременность в течение по меньшей мере около 6 недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в течение 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 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 или более. В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется беременность в течение по меньшей мере около 10 недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, например, в течение около 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 или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления беременность оценивают с помощью анализа крови на беременность, например, путем обнаружения присутствия и/или количества ХГЧ в образце крови, выделенном у субъекта. В некоторых вариантах осуществления беременность оценивают путем обнаружения внутриутробного сердцебиения эмбриона, например, через около 6 недель или более (например, через около 6 недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, например, в течение 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 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 или более) после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется беременность и наблюдается рождение живого ребенка после введения антагониста окситоцина субъекту. Например, в некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется беременность после введения антагониста окситоцина субъекту и наблюдается рождение живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере около 24 недели, например, на гестационном сроке около 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель или более.

В другом аспекте в изобретении предложен набор, включающий в себя листок-вкладыш и антагонист окситоцина, такой как соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6

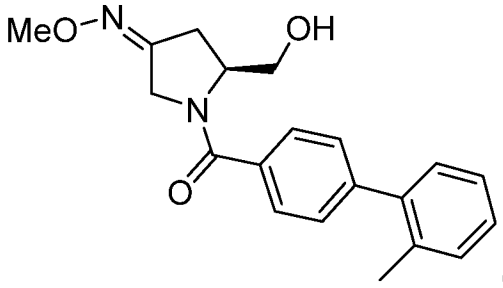
алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо;

причем листок-вкладыш инструктирует пользователя набора осуществлять способ по любому из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления изобретения. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина представляет собой соединение, представленное формулой (**II**)



(**II**).

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II) (т. е. (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим), является по существу чистым. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более). Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения, таких как побочный продукт, образованный в процессе синтеза данного соединения, как описано в патенте США № 9670155. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов,

таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении его (3*E*)-диастереомера (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 15% (3*E*)-диастереомера. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 14%, менее 13%, менее 12%, менее 11%, менее 10%, менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2%, менее 1%, менее 0,1%, менее 0,01%, менее 0,001% или менее (3*E*)-диастереомера. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

В некоторых вариантах осуществления соединение составлено для перорального введения субъекту и может быть, например, в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. В некоторых вариантах осуществления соединение составлено в форме таблетки, такой как диспергируемая таблетка. Соединение может быть составлено в виде стандартной лекарственной формы, содержащей от около 25 мг до около 250 мг соединения, например, стандартной лекарственной формы, содержащей около 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 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, 250 мг или более соединения. В некоторых вариантах осуществления соединение составлено в виде стандартной лекарственной формы, содержащей от около 25 мг до около 75 мг соединения, например, стандартной лекарственной формы, содержащей около 50 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления соединение составлено в виде стандартной лекарственной формы, содержащей от около 175 мг до около 225 мг соединения, например, стандартной лекарственной формы, содержащей около 200 мг соединения.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина представляет собой эпельсибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286 или 8815856, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина представляет собой ретосибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179 или 9452169, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ

посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина представляет собой барусибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 6143722; 7091314; 7816489 или 9579305, или WO 2017/060339, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина представляет собой атозибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 4504469 или 4402942, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В другом аспекте в изобретении описан способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, причем концентрацию Р4 в образце, выделенном у субъекта, определяли путем:

a. сравнение концентрации Р4 с эталонным уровнем Р4 и

b. введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, если концентрация Р4 в образце, выделенном у субъекта, ниже эталонного уровня Р4;

причем один или более эмбрионов переносят в матку субъекта.

В другом аспекте в изобретении описан способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем:

a. определение концентрации Р4 в образце, выделенном у субъекта;

b. сравнение концентрации Р4 с эталонным уровнем Р4 и

c. введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, если концентрация Р4 в образце, выделенном у субъекта, ниже эталонного уровня Р4;

причем один или более эмбрионов переносят в матку субъекта.

В другом аспекте в изобретении описан антагонист окситоцина для применения в способе лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, причем была определена концентрация Р4 в образце, выделенном у субъекта, при этом способ включает:

a. сравнение концентрации Р4 с эталонным уровнем Р4 и

b. введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, если концентрация Р4 в образце, выделенном у субъекта, ниже эталонного уровня Р4;

причем один или более эмбрионов переносят в матку субъекта.

В другом аспекте в изобретении описан антагонист окситоцина для применения в способе лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, причем способ включает:

a. определение концентрации Р4 в образце, выделенном у субъекта;

b. сравнение концентрации Р4 с эталонным уровнем Р4 и

c. введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, если концентрация Р4 в образце, выделенном у субъекта, ниже эталонного уровня Р4;

причем один или более эмбрионов переносят в матку субъекта.

В некоторых вариантах осуществления субъект идентифицирован как имеющий концентрацию Р4 в образце, выделенном у субъекта, которая ниже, чем эталонный уровень Р4. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способ включает сравнение концентрации Р4 в образце, выделенном у субъекта, с эталонным уровнем Р4; определение того, что концентрация Р4 в образце, выделенном у субъекта, ниже, чем эталонный уровень Р4; и введение терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина

субъекту.

В некоторых вариантах осуществления способ включает этап информирования субъекта, что субъект был идентифицирован как имеющий концентрацию P4 в образце, выделенном у субъекта, которая ниже, чем эталонный уровень P4.

В другом аспекте в изобретении описан способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, причем концентрацию P4 в образце, выделенном у субъекта, определяли путем:

a. сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4;

b. введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, если концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, ниже эталонного уровня P4; и

c. перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В другом аспекте в изобретении описан способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, путем:

a. определение концентрации P4 в образце, выделенном у субъекта;

b. сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4;

c. введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, если концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, ниже эталонного уровня P4; и

d. перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В другом аспекте в изобретении описан антагонист окситоцина для применения в способе лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, причем была определена концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, при этом способ включает:

a. сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4;

b. введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, если концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, ниже эталонного уровня P4; и

c. перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В другом аспекте в изобретении описан антагонист окситоцина для применения в способе лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, причем способ включает:

a. определение концентрации P4 в образце, выделенном у субъекта;

b. сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4;

c. введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, если концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, ниже эталонного уровня P4; и

d. перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых вариантах осуществления субъект идентифицирован как имеющий концентрацию P4 в образце, выделенном у субъекта, которая ниже, чем эталонный уровень P4. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способ включает сравнение концентрации P4 в образце, выделенном у субъекта, с эталонным уровнем P4; определение того, что концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, ниже, чем эталонный уровень P4; введение терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина субъекту и перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способ включает этап информирования субъекта, что субъект был идентифицирован как имеющий концентрацию P4 в образце, выделенном у субъекта, которая ниже, чем эталонный уровень P4.

В другом аспекте настоящего изобретения описан способ определения того, получит ли субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, пользу от лечения антагонистом окситоцина, причем была

определена концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, при этом способ включает сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4, при этом пониженная концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, относительно эталонного уровня P4 идентифицирует субъекта как такого, который может получить пользу от лечения антагонистом окситоцина до, одновременно или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В другом аспекте настоящего изобретения описан способ определения того, получит ли субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, пользу от лечения антагонистом окситоцина, причем способ включает определение концентрации P4 в образце, выделенном у субъекта, и сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4, при этом пониженная концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, относительно эталонного уровня P4 идентифицирует субъекта как такого, который может получить пользу от лечения антагонистом окситоцина до, одновременно или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В другом аспекте настоящего изобретения описан способ сбора данных для определения того, получит ли субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, пользу от лечения антагонистом окситоцина, причем была определена концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, при этом способ включает сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4, при этом пониженная концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, относительно эталонного уровня P4 идентифицирует субъекта как такого, который может получить пользу от лечения антагонистом окситоцина до, одновременно или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В другом аспекте настоящего изобретения описан способ сбора данных для определения того, получит ли субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, пользу от лечения антагонистом окситоцина, причем способ включает определение концентрации P4 в образце, выделенном у субъекта, и сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4, при этом пониженная концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, относительно эталонного уровня P4 идентифицирует субъекта как такого, который может получить пользу от лечения антагонистом окситоцина до, одновременно или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В другом аспекте настоящего изобретения описан зонд для специфического обнаружения P4 при изготовлении набора для применения в способе определения того, получит ли субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, пользу от лечения антагонистом окситоцина, причем была определена концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, при этом способ включает сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4, при этом пониженная концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, относительно эталонного уровня P4 идентифицирует субъекта как такого, который может получить пользу от лечения антагонистом окситоцина до, одновременно или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В другом аспекте настоящего изобретения описан зонд для специфического обнаружения P4 при изготовлении набора для применения в способе определения того, получит ли субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, пользу от лечения антагонистом окситоцина, причем способ включает определение концентрации P4 в образце, выделенном у субъекта, и сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4, при этом пониженная концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, относительно эталонного уровня P4 идентифицирует субъекта как такого, который может получить пользу от лечения антагонистом окситоцина до, одновременно или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В другом аспекте настоящего изобретения описан способ определения того, продемонстрирует ли субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, улучшенное состояние имплантационной готовности в

ответ на лечение антагонистом окситоцина, причем была определена концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, при этом способ включает сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4, при этом пониженная концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, относительно эталонного уровня P4 идентифицирует субъекта как такого, который может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом окситоцина до, одновременно или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В другом аспекте настоящего изобретения описан способ определения того, продемонстрирует ли субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом окситоцина, причем способ включает определение концентрации P4 в образце, выделенном у субъекта, и сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4, при этом пониженная концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, относительно эталонного уровня P4 идентифицирует субъекта как такого, который может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом окситоцина до, одновременно или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В другом аспекте настоящего изобретения описан способ сбора данных для определения того, продемонстрирует ли субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом окситоцина, причем была определена концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, при этом способ включает сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4, при этом пониженная концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, относительно эталонного уровня P4 идентифицирует субъекта как такого, который может продемонстрировать улучшенную имплантационную готовность улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом окситоцина до, одновременно или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В другом аспекте настоящего изобретения описан способ сбора данных для определения того, продемонстрирует ли субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом окситоцина, причем способ включает определение концентрации P4 в образце, выделенном у субъекта, и сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4, при этом пониженная концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, относительно эталонного уровня P4 идентифицирует субъекта как такого, который может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом окситоцина до, одновременно или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В другом аспекте настоящего изобретения описан зонд для специфического обнаружения прогестерона при изготовлении набора для применения в способе определения того, продемонстрирует ли субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом окситоцина, причем была определена концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, при этом способ включает сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4, при этом пониженная концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, относительно эталонного уровня P4 идентифицирует субъекта как такого, который может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом окситоцина до, одновременно или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В другом аспекте настоящего изобретения описан зонд для специфического обнаружения прогестерона при изготовлении набора для применения в способе определения того, продемонстрирует ли

субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом окситоцина, причем способ включает определение концентрации P4 в образце, выделенном у субъекта, и сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4, при этом пониженная концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, относительно эталонного уровня P4 идентифицирует субъекта как такого, который может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом окситоцина до, одновременно или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных двенадцати аспектов настоящего изобретения субъект идентифицирован как имеющий концентрацию P4 в образце, выделенном у субъекта, которая ниже, чем эталонный уровень P4.

В некоторых вариантах осуществления способ включает этап информирования субъекта, что субъект был идентифицирован как имеющий концентрацию P4 в образце, выделенном у субъекта, которая ниже, чем эталонный уровень P4. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способ включает этап информирования субъекта о том, что субъект был идентифицирован как такой, который может получить пользу от лечения антагонистом окситоцина. В некоторых вариантах осуществления способ включает этап информирования субъекта о том, что субъект был идентифицирован как такой, который может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом окситоцина.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина, если была обнаружена пониженная концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, относительно эталонного уровня P4. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способ включает сравнение концентрации P4 с эталонным уровнем P4; определение того, что концентрация P4 в образце, выделенном у субъекта, ниже, чем эталонный уровень P4; идентификацию субъекта как такого, который может получить пользу от лечения антагонистом окситоцина, и/или идентификацию субъекта как такого, который может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом окситоцина, и введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста окситоцина.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия введение антагониста окситоцина снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона у субъекта и/или выкидыша.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 12 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 12 часов до около 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 10 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 9 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах

осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 8 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 7 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 6 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 5 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 1 часа до около 4 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 2 часов до около 6 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за от около 3 часов до около 5 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту за около 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа или 24 часа или более до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия антагонист окситоцина вводят субъекту за около 4 часа до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов изобретения антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде разовой дозы.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона (т. е. до переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта) в виде нескольких доз (например, в виде нескольких периодических доз), например, от 1 до 20 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде от 1 до 20 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа, 11 доз за 24 часа, 12 доз за 24 часа, 13 доз за 24 часа, 14 доз за 24 часа, 15 доз за 24 часа, 16 доз за 24 часа, 17 доз за 24 часа, 18 доз за 24 часа, 19 доз за 24 часа, 20 доз за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде более 20 доз за 24 часа.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 10 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде от 1 до 10 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 5 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 20 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за

120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 15 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде не более 7 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 1 дозы за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 2 доз за 24 часа, например, 2 доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 3 доз за 24 часа, например, 3 доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 4 доз за 24 часа, например, 4 доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 5 доз за 24 часа, например, 5 доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 6 доз за 24 часа, например, 6 доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 7 доз за 24 часа, например, 7 доз за 24 часа соединения (II).

Несколько доз могут вводить, например, начиная за от около 1 часа до около 14 дней или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за от около 1 часа до около 7 дней или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз могут вводить, начиная за от около 1 дня до около 14 дней до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз могут вводить, начиная за от около 3 дней до около 11 дней до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз могут вводить, начиная за от около 1 дня до около 7 дней до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз могут вводить, начиная за от около 2 дней до около 5 дней до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз могут вводить, начиная за от около 3 дней до около 4 дней до переноса эмбриона. Например, несколько доз могут вводить, начиная за 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часа, 84 часа, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часа, 144 часа, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 день, 22 дня, 23 дня, 24 дня, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более до переноса эмбриона субъекту.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 2 дня до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 3 дней до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 4 дней до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 5 дней до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 6 дней до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 7 дней до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления введение нескольких доз прекращают в день переноса эмбриона субъекту. В некоторых вариантах осуществления введение нескольких доз прекращают с конечной дозой антагониста окситоцина, которую вводят одновременно (например, в пределах 60 минут) с переносом одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов изобретения введение нескольких доз продолжают после переноса эмбриона. Например, антагонист окситоцина могут вводить субъекту в виде одной или более дополнительных доз одновременно с переносом эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз после переноса эмбриона (например, в виде нескольких периодических доз), например, в виде одной или более дополнительных доз, вводимых в пределах от около 1 часа до около 1 недели или более (например, в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более) после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 12 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 12 часов до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 10 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 9 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 8 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 7 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 4 часов после переноса одного или

более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 2 часов до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 3 часов до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз, начиная через около 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часа, 84 часа, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часа, 144 часа, 156 часов, 168 часов или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде нескольких дополнительных доз после переноса эмбриона, например, в виде от 1 до 20 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 20 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа, 11 доз за 24 часа, 12 доз за 24 часа, 13 доз за 24 часа, 14 доз за 24 часа, 15 доз за 24 часа, 16 доз за 24 часа, 17 доз за 24 часа, 18 доз за 24 часа, 19 доз за 24 часа, 20 доз за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде более 20 доз за 24 часа.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 10 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 10 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 5 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 20 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 15 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде не более 7 дополнительных доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 1 дозы за 24 часа, например, 1 дополнительной дозы за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 2 доз за 24 часа, например, 2 дополнительных доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 3 доз за 24 часа, например, 3 дополнительных доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 4 доз за 24 часа, например, 4 дополнительных доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 5 доз за 24 часа, например, 5 дополнительных доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 6 доз за 24 часа, например, 6 дополнительных доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 7 доз за 24 часа, например, 7 дополнительных доз за 24 часа соединения (II).

Когда одну или более дополнительных доз антагониста окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона, введение антагониста окситоцина могут прекращать, например, в пределах от около 1 часа до около 14 дней или более после переноса эмбриона. Например, введение антагониста окситоцина могут прекращать в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более после переноса эмбриона.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде дополнительных суточных доз после переноса эмбриона в течение от около 1 дня до около 14 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления дополнительные суточные дозы вводят субъекту в течение от около 3 дней до около 11 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления дополнительные суточные дозы вводят субъекту в течение 7 дней после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения антагонист окситоцина вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту одновременно с переносом эмбриона в виде разовой дозы.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде нескольких доз, начиная во время переноса эмбриона (например, в виде нескольких периодических доз) и продолжая после переноса эмбриона, например, в виде от 1 до 20 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более, начиная во время переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона. Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 10 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более, начиная во время

переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 5 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более, начиная во время переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 20 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более, начиная во время переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 15 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более, начиная во время переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту, начиная во время переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона, в виде не более 7 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 12 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 12 часов до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 10 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 9 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 8 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 7 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 4 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 2 часов до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В

некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 3 часов до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз, начиная через около 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часа, 84 часа, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часа, 144 часа, 156 часов, 168 часов или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист окситоцина вводят субъекту в виде нескольких дополнительных доз после переноса эмбриона, например, в виде от 1 до 20 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 20 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа, 11 доз за 24 часа, 12 доз за 24 часа, 13 доз за 24 часа, 14 доз за 24 часа, 15 доз за 24 часа, 16 доз за 24 часа, 17 доз за 24 часа, 18 доз за 24 часа, 19 доз за 24 часа, 20 доз за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде более 20 доз за 24 часа.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 10 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 10 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 5 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 20 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 15 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист окситоцина

вводят субъекту в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде не более 7 дополнительных доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 1 дозы за 24 часа, например, 1 дополнительной дозы за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 2 доз за 24 часа, например, 2 дополнительных доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 3 доз за 24 часа, например, 3 дополнительных доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 4 доз за 24 часа, например, 4 дополнительных доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 5 доз за 24 часа, например, 5 дополнительных доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 6 доз за 24 часа, например, 6 дополнительных доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 7 доз за 24 часа, например, 7 дополнительных доз за 24 часа соединения (II).

Когда одну или более дополнительных доз антагониста окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона, введение антагониста окситоцина могут прекращать, например, в пределах от около 1 часа до около 14 дней или более после переноса эмбриона. Например, введение антагониста окситоцина могут прекращать в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более после переноса эмбриона.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист окситоцина вводят субъекту в виде дополнительных суточных доз после переноса эмбриона в течение от около 1 дня до около 14 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления дополнительные суточные дозы вводят субъекту в течение от около 3 дней до около 11 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления дополнительные суточные дозы вводят субъекту в течение 7 дней после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в пределах от около 1 часа до около 12

часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в пределах от около 12 часов до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 10 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 9 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 8 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 7 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 4 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в пределах от около 2 часов до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в пределах от около 3 часов до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту через около 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часа, 84 часа, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часа, 144 часа, 156 часов, 168 часов или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде разовой дозы.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде нескольких доз после переноса эмбриона, например, в виде нескольких периодических доз. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 20 доз после переноса эмбриона, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 20 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа, 11 доз за 24 часа, 12 доз за 24 часа, 13 доз за 24 часа, 14 доз за 24 часа, 15 доз за 24 часа, 16 доз за 24 часа, 17 доз за 24 часа, 18 доз за 24 часа, 19 доз за 24 часа, 20 доз за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде более 20 доз за 24 часа.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 10 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 10 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 5 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 20 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 15 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 доз или более, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде не более 7 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 1 дозы за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 2 доз за 24 часа, например, 2 доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 3 доз за 24 часа, например, 3 доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 4 доз за 24 часа, например, 4 доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 5 доз за 24 часа, например, 5 доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 6 доз за 24 часа, например, 6 доз за 24 часа соединения (II). В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 7 доз за 24 часа, например, 7 доз за 24 часа соединения (II).

Когда антагонист окситоцина вводят в виде нескольких доз после переноса эмбриона, введение антагониста окситоцина могут прекращать, например, в пределах от около 1 часа до около 14 дней или более после переноса эмбриона. Например, введение антагониста окситоцина могут прекращать в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более после переноса эмбриона.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде суточных доз после переноса эмбриона в течение от около 1 дня до около 14 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления суточные дозы вводят субъекту в течение от около 3 дней до около 11 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления суточные дозы вводят субъекту в течение 7 дней после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения введение антагониста окситоцина субъекту снижает вероятность выкидыша у субъекта после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец крови.

В некоторых вариантах осуществления терапия по переносу эмбриона включает перенос от 1 до 2 эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления терапия по переносу эмбриона включает перенос 1 эмбриона субъекту. В некоторых вариантах осуществления терапия по переносу эмбриона включает перенос 2 эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающего, а один или более эмбрионов представляют собой эмбрионы млекопитающих. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека, а один или более эмбрионов представляют собой эмбрионы человека.

В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов получают *ex vivo* путем ЭКО, например, путем ЭКО одной или более яйцеклеток, полученных от субъекта.

В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов получают *ex vivo* путем ИКСИ, например, путем ИКСИ в одну или более яйцеклеток, полученных от субъекта.

В некоторых вариантах осуществления одну или более яйцеклеток получают из одного или более ооцитов, выделенных у субъекта. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов выделяют у субъекта за от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов выделяют у субъекта за около 2 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов выделяют у субъекта за около 3 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов выделяют у субъекта за около 4 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов выделяют у субъекта за около 5 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов включают в себя от 1 до 4 зрелых ооцитов (т. е. от 1 до 4 яйцеклеток).

В некоторых вариантах осуществления антагонист ГнРГ вводят субъекту до выделения одного или более ооцитов (например, содержащих один или более зрелых ооцитов) у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления ХГЧ вводят субъекту до выделения одного или более ооцитов (например, содержащих один или более зрелых ооцитов) у субъекта, например, путем однократной внутривенной инъекции, например, чтобы индуцировать окончательное созревание фолликулов.

В некоторых вариантах осуществления прогестерон вводят субъекту после выделения одного или более ооцитов у субъекта. Прогестерон могут вводить интравагинально. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят от около 300 мг до около 600 мг прогестерона на дозу. В некоторых вариантах осуществления прогестерон вводят субъекту ежедневно, например, начиная в пределах около 24 часов после выделения одного или более ооцитов у субъекта и продолжая в течение около 6 или более недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления одну или более яйцеклеток выделяют непосредственно у субъекта. В некоторых вариантах осуществления одну или более яйцеклеток выделяют у субъекта за от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления одну или более яйцеклеток выделяют у субъекта за около 2 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления одну или более яйцеклеток выделяют у субъекта за около 3 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления одну или более яйцеклеток выделяют у субъекта за около 4 дней до переноса одного или более эмбрионов

субъекту. В некоторых вариантах осуществления одну или более яйцеклеток выделяют у субъекта за около 5 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист ГнРГ вводят субъекту до выделения одной или более яйцеклеток у субъекта, например, путем однократной внутривенной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления ХГЧ вводят субъекту до выделения одной или более яйцеклеток у субъекта, например, путем однократной внутривенной инъекции, например, чтобы индуцировать окончательное созревание фолликулов.

В некоторых вариантах осуществления прогестерон вводят субъекту после выделения одной или более яйцеклеток у субъекта. Прогестерон могут вводить интравагинально. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят от около 300 мг до около 600 мг прогестерона на дозу. В некоторых вариантах осуществления прогестерон вводят субъекту ежедневно, например, начиная в пределах около 24 часов от выделения одной или более яйцеклеток у субъекта и продолжая в течение около 6 или более недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

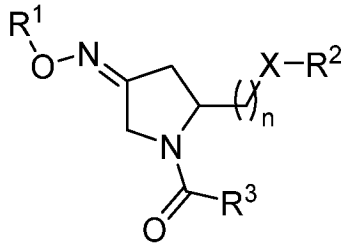
В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов переносят субъекту в течение одного и того же менструального цикла, что и выделение одного или более ооцитов у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов переносят субъекту в течение одного и того же менструального цикла, что и выделение одной или более яйцеклеток у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов замораживают и размораживают до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или более эмбрионов содержит от 6 до 8 бластомеров непосредственно перед переносом одного или более эмбрионов субъекту. Бластомеры могут иметь приблизительно одинаковый размер в соответствии с оценкой с помощью визуальной микроскопии до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов содержат эмбрион, имеющий форму морулы. В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов содержат эмбрион, имеющий форму бластулы (например, бластоцисты млекопитающего).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси,

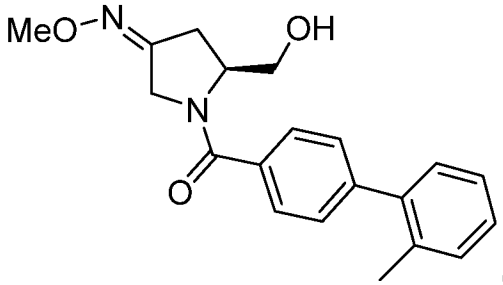
C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)



(**II**).

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II) (т. е. (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим), является по существу чистым. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более). Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения, таких как побочный продукт, образованный в процессе синтеза данного соединения, как описано в патенте США № 9670155. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении его (3*E*)-диастереомера (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85%

до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 15% (3*E*)-диастереомера. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 14%, менее 13%, менее 12%, менее 11%, менее 10%, менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2%, менее 1%, менее 0,1%, менее 0,01%, менее 0,001% или менее (3*E*)-диастереомера. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллическом состоянии. В некоторых вариантах осуществления соединение демонстрирует характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции при около 7,05° 2θ, около 13,13° 2θ и около 23,34° 2θ. Например, соединение может демонстрировать характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции при около 7,05° 2θ, около 12,25° 2θ, около 13,13° 2θ, около 16,54° 2θ, около 18,00° 2θ, около 21,84° 2θ и около 23,34° 2θ. В некоторых вариантах осуществления соединение демонстрирует характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции, как указано в таблице 1 выше.

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту перорально. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту внутривенно. Например, соединение могут вводить субъекту в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в форме таблетки, такой как диспергируемая таблетка. Диспергируемая таблетка может иметь, например, один или более, или все из следующих компонентов:

a. около 1–20% по массе силиката кальция;
b. около 0,1–20% по массе PVP30K;
c. около 0,01–5% по массе полоксамера 188;
d. около 0,5–20% по массе кроскармеллозы натрия;
e. около 1–90% по массе микрокристаллической целлюлозы 112;
f. около 1–90% по массе моногидрата лактозы;
g. около 0,01–0,5% по массе сахарина натрия и
h. около 0,1–10% по массе глицерил дибегената.

Например, диспергируемая таблетка может иметь следующий состав:

a. около 5% по массе силиката кальция;
b. около 1% по массе PVP30K;
c. около 2% по массе полоксамера 188;
d. около 5% по массе кроскармеллозы натрия;
e. около 1,5% по массе микрокристаллической целлюлозы 112;
f. около 47,8% по массе моногидрата лактозы;
g. около 0,2% по массе сахарина натрия и

h. около 4% по массе глицерил дибегената.

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде стандартной лекарственной формы, содержащей от около 25 мг до около 250 мг соединения, например, стандартной лекарственной формы, содержащей около 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 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, 250 мг или более соединения. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде стандартной лекарственной формы, содержащей от около 25 мг до около 75 мг соединения, например, стандартной лекарственной формы, содержащей около 50 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде стандартной лекарственной формы, содержащей от около 175 мг до около 225 мг соединения, например, стандартной лекарственной формы, содержащей около 200 мг соединения.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от 1500 мг до 2100 мг на дозу, например, в количестве от 1510 мг до 2090 мг на дозу, от 1520 мг до 2080 мг на дозу, от 1530 мг до 2070 мг на дозу, от 1540 мг до 2060 мг на дозу, от 1550 мг до 2050 мг на дозу, от 1560 мг до 2040 мг на дозу, от 1570 мг до 2030 мг на дозу, от 1580 мг до 2020 мг на дозу, от 1590 мг до 2010 мг на дозу, от 1600 мг до 2000 мг на дозу, от 1610 мг до 1990 мг на дозу, от 1620 мг до 1980 мг на дозу, от 1630 мг до 1970 мг на дозу, от 1640 мг до 1960 мг на дозу, от 1650 мг до 1950 мг на дозу, от 1660 мг до 1940 мг на дозу, от 1670 мг до 1930 мг на дозу, от 1680 мг до 1920 мг на дозу, от 1690 мг до 1910 мг на дозу, от 1700 мг до 1900 мг на дозу, от 1710 мг до 1890 мг на дозу, от 1720 мг до 1880 мг на дозу, от 1730 мг до 1870 мг на дозу, от 1740 мг до 1860 мг на дозу, от 1750 мг до 1850 мг на дозу, от 1760 мг до 1840 мг на дозу, от 1770 мг до 1830 мг на дозу, от 1780 мг до 1820 мг на дозу или от 1790 мг до 1810 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1,501 мг до около 2099 мг на дозу, например, в количестве около 1501 мг, 1502 мг, 1503 мг, 1504 мг, 1505 мг, 1506 мг, 1507 мг, 1508 мг, 1509 мг, 1510 мг, 1511 мг, 1512 мг, 1513 мг, 1514 мг, 1515 мг, 1516 мг, 1517 мг, 1518 мг, 1519 мг, 1520 мг, 1521 мг, 1522 мг, 1523 мг, 1524 мг, 1525 мг, 1526 мг, 1527 мг, 1528 мг, 1529 мг, 1530 мг, 1531 мг, 1532 мг, 1533 мг, 1534 мг, 1535 мг, 1536 мг, 1537 мг, 1538 мг, 1539 мг, 1540 мг, 1541 мг, 1542 мг, 1543 мг, 1544 мг, 1545 мг, 1546 мг, 1547 мг, 1548 мг, 1549 мг, 1550 мг, 1551 мг, 1552 мг, 1553 мг, 1554 мг, 1555 мг, 1556 мг, 1557 мг, 1558 мг, 1559 мг, 1560 мг, 1561 мг, 1562 мг, 1563 мг, 1564 мг, 1565 мг, 1566 мг, 1567 мг, 1568 мг, 1569 мг, 1570 мг, 1571 мг, 1572 мг, 1573 мг, 1574 мг, 1575 мг, 1576 мг, 1577 мг, 1578 мг, 1579 мг, 1580 мг, 1581 мг, 1582 мг, 1583 мг, 1584 мг, 1585 мг, 1586 мг, 1587 мг, 1588 мг, 1589 мг, 1590 мг, 1591 мг, 1592 мг, 1593 мг, 1594 мг, 1595 мг, 1596 мг, 1597 мг, 1598 мг, 1599 мг, 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703

мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг, 2000 мг, 2001 мг, 2002 мг, 2003 мг, 2004 мг, 2005 мг, 2006 мг, 2007 мг, 2008 мг, 2009 мг, 2010 мг, 2011 мг, 2012 мг, 2013 мг, 2014 мг, 2015 мг, 2016 мг, 2017 мг, 2018 мг, 2019 мг, 2020 мг, 2021 мг, 2022 мг, 2023 мг, 2024 мг, 2025 мг, 2026 мг, 2027 мг, 2028 мг, 2029 мг, 2030 мг, 2031 мг, 2032 мг, 2033 мг, 2034 мг, 2035 мг, 2036 мг, 2037 мг, 2038 мг, 2039 мг, 2040 мг, 2041 мг, 2042 мг, 2043 мг, 2044 мг, 2045 мг, 2046 мг, 2047 мг, 2048 мг, 2049 мг, 2050 мг, 2051 мг, 2052 мг, 2053 мг, 2054 мг, 2055 мг, 2056 мг, 2057 мг, 2058 мг, 2059 мг, 2060 мг, 2061 мг, 2062 мг, 2063 мг, 2064 мг, 2065 мг, 2066 мг, 2067 мг, 2068 мг, 2069 мг, 2070 мг, 2071 мг, 2072 мг, 2073 мг, 2074 мг, 2075 мг, 2076 мг, 2077 мг, 2078 мг, 2079 мг, 2080 мг, 2081 мг, 2082 мг, 2083 мг, 2084 мг, 2085 мг, 2086 мг, 2087 мг, 2088 мг, 2089 мг, 2090 мг, 2091 мг, 2092 мг, 2093 мг, 2094 мг, 2095 мг, 2096 мг, 2097 мг, 2098 мг или 2099 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1600 мг до около 2000 мг на дозу, например, в количестве около 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677

мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг или 2000 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1700 мг до около 1900 мг на дозу, например, в количестве около 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852

мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг или 1900 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1750 мг до около 1850 мг на дозу, например, в количестве около 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг или 1850 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1760 мг до около 1840 мг на дозу, например, в количестве около 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг или 1840 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1770 мг до около 1830 мг на дозу, например, в количестве около 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг или 1830 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1780 мг до около 1820 мг на дозу, например, в количестве около 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807

мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг или 1820 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1790 мг до около 1810 мг на дозу, например, в количестве около 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг или 1810 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве от около 2100 мг до около 2700 мг на дозу, от около 2150 мг до около 2650 мг на дозу, от около 2200 мг до около 2600 мг на дозу, от около 2250 мг до около 2550 мг на дозу, от около 2300 мг до около 2500 мг на дозу, от около 2350 мг до около 2450 мг на дозу, от около 2360 мг до около 2440 мг на дозу, от около 2370 мг до около 2430 мг на дозу, от около 2380 мг до около 2420 мг на дозу, от около 2390 мг до около 2410 мг на дозу, от около 2391 мг до около 2409 мг на дозу, от около 2392 мг до около 2408 мг на дозу, от около 2393 мг до около 2407 мг на дозу, от около 2394 мг до около 2406 мг на дозу, от около 2395 мг до около 2405 мг на дозу, от около 2396 мг до около 2404 мг на дозу, от около 2397 мг до около 2403 мг на дозу, от около 2398 мг до около 2402 мг на дозу или от около 2399 мг до около 2401 мг на дозу (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в количестве около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в количестве около 1800 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в количестве около 2100 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в количестве около 2400 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от 1500 мг до 2100 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от 1510 мг до 2090 мг, от 1520 мг до 2080 мг, от 1530 мг до 2070 мг, от 1540 мг до 2060 мг, от 1550 мг до 2050 мг, от 1560 мг до 2040 мг, от 1570 мг до 2030 мг, от 1580 мг до

2020 мг, от 1590 мг до 2010 мг, от 1600 мг до 2000 мг, от 1610 мг до 1990 мг, от 1620 мг до 1980 мг, от 1630 мг до 1970 мг, от 1640 мг до 1960 мг, от 1650 мг до 1950 мг, от 1660 мг до 1940 мг, от 1670 мг до 1930 мг, от 1680 мг до 1920 мг, от 1690 мг до 1910 мг, от 1700 мг до 1900 мг, от 1710 мг до 1890 мг, от 1720 мг до 1880 мг, от 1730 мг до 1870 мг, от 1740 мг до 1860 мг, от 1750 мг до 1850 мг, от 1760 мг до 1840 мг, от 1770 мг до 1830 мг, от 1780 мг до 1820 мг или от 1790 мг до 1810 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1501 мг до около 2099 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1501 мг, 1502 мг, 1503 мг, 1504 мг, 1505 мг, 1506 мг, 1507 мг, 1508 мг, 1509 мг, 1510 мг, 1511 мг, 1512 мг, 1513 мг, 1514 мг, 1515 мг, 1516 мг, 1517 мг, 1518 мг, 1519 мг, 1520 мг, 1521 мг, 1522 мг, 1523 мг, 1524 мг, 1525 мг, 1526 мг, 1527 мг, 1528 мг, 1529 мг, 1530 мг, 1531 мг, 1532 мг, 1533 мг, 1534 мг, 1535 мг, 1536 мг, 1537 мг, 1538 мг, 1539 мг, 1540 мг, 1541 мг, 1542 мг, 1543 мг, 1544 мг, 1545 мг, 1546 мг, 1547 мг, 1548 мг, 1549 мг, 1550 мг, 1551 мг, 1552 мг, 1553 мг, 1554 мг, 1555 мг, 1556 мг, 1557 мг, 1558 мг, 1559 мг, 1560 мг, 1561 мг, 1562 мг, 1563 мг, 1564 мг, 1565 мг, 1566 мг, 1567 мг, 1568 мг, 1569 мг, 1570 мг, 1571 мг, 1572 мг, 1573 мг, 1574 мг, 1575 мг, 1576 мг, 1577 мг, 1578 мг, 1579 мг, 1580 мг, 1581 мг, 1582 мг, 1583 мг, 1584 мг, 1585 мг, 1586 мг, 1587 мг, 1588 мг, 1589 мг, 1590 мг, 1591 мг, 1592 мг, 1593 мг, 1594 мг, 1595 мг, 1596 мг, 1597 мг, 1598 мг, 1599 мг, 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг,

1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг, 2000 мг, 2001 мг, 2002 мг, 2003 мг, 2004 мг, 2005 мг, 2006 мг, 2007 мг, 2008 мг, 2009 мг, 2010 мг, 2011 мг, 2012 мг, 2013 мг, 2014 мг, 2015 мг, 2016 мг, 2017 мг, 2018 мг, 2019 мг, 2020 мг, 2021 мг, 2022 мг, 2023 мг, 2024 мг, 2025 мг, 2026 мг, 2027 мг, 2028 мг, 2029 мг, 2030 мг, 2031 мг, 2032 мг, 2033 мг, 2034 мг, 2035 мг, 2036 мг, 2037 мг, 2038 мг, 2039 мг, 2040 мг, 2041 мг, 2042 мг, 2043 мг, 2044 мг, 2045 мг, 2046 мг, 2047 мг, 2048 мг, 2049 мг, 2050 мг, 2051 мг, 2052 мг, 2053 мг, 2054 мг, 2055 мг, 2056 мг, 2057 мг, 2058 мг, 2059 мг, 2060 мг, 2061 мг, 2062 мг, 2063 мг, 2064 мг, 2065 мг, 2066 мг, 2067 мг, 2068 мг, 2069 мг, 2070 мг, 2071 мг, 2072 мг, 2073 мг, 2074 мг, 2075 мг, 2076 мг, 2077 мг, 2078 мг, 2079 мг, 2080 мг, 2081 мг, 2082 мг, 2083 мг, 2084 мг, 2085 мг, 2086 мг, 2087 мг, 2088 мг, 2089 мг, 2090 мг, 2091 мг, 2092 мг, 2093 мг, 2094 мг, 2095 мг, 2096 мг, 2097 мг, 2098 мг или 2099 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1600 мг до около 2000 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг,

1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг или 2000 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1700 мг до около 1900 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1,705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг или 1900 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1750 мг до около 1850 мг, например, в количестве около 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778

мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг или 1850 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1760 мг до около 1840 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг или 1840 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1770 мг до около 1830 мг, например, в количестве около 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1,773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг или 1830 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1780 мг до около 1820 мг, например, в количестве около 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг или 1820 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1790 мг до около 1810 мг, например, в количестве около 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг,

1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг или 1810 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*) – 5 - (гидроксиметил) – 1 - [(2'-метил-1, 1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 1800 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 2100 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 2400 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от 1500 мг до 2100 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от 1510 мг до 2090 мг, от 1520 мг до 2080 мг, от 1530 мг до 2070 мг, от 1540 мг до 2060 мг, от 1550 мг до 2050 мг, от 1560 мг до 2040 мг, от 1570 мг до 2030 мг, от 1580 мг до 2020 мг, от 1590 мг до 2010 мг, от 1600 мг до 2000 мг, от 1610 мг до 1990 мг, от 1620 мг до 1980 мг, от 1630 мг до 1970 мг, от 1640 мг до 1960 мг, от 1650 мг до 1950 мг, от 1660 мг до 1940 мг, от 1670 мг до 1930 мг, от 1680 мг до 1920 мг, от 1690 мг до 1910 мг, от 1700 мг до 1900 мг, от 1710 мг до 1890 мг, от 1720 мг до 1880 мг, от 1730 мг до 1870 мг, от 1740 мг до 1860 мг, от 1750 мг до 1850 мг, от 1760 мг до

1840 мг, от 1770 мг до 1830 мг, от 1780 мг до 1820 мг или от 1790 мг до 1810 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1501 мг до около 2099 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1501 мг, 1502 мг, 1503 мг, 1504 мг, 1505 мг, 1506 мг, 1507 мг, 1508 мг, 1509 мг, 1510 мг, 1511 мг, 1512 мг, 1513 мг, 1514 мг, 1515 мг, 1516 мг, 1517 мг, 1518 мг, 1519 мг, 1520 мг, 1521 мг, 1522 мг, 1523 мг, 1524 мг, 1525 мг, 1526 мг, 1527 мг, 1528 мг, 1529 мг, 1530 мг, 1531 мг, 1532 мг, 1533 мг, 1534 мг, 1535 мг, 1536 мг, 1537 мг, 1538 мг, 1539 мг, 1540 мг, 1541 мг, 1542 мг, 1543 мг, 1544 мг, 1545 мг, 1546 мг, 1547 мг, 1548 мг, 1549 мг, 1550 мг, 1551 мг, 1552 мг, 1553 мг, 1554 мг, 1555 мг, 1556 мг, 1557 мг, 1558 мг, 1559 мг, 1560 мг, 1561 мг, 1562 мг, 1563 мг, 1564 мг, 1565 мг, 1566 мг, 1567 мг, 1568 мг, 1569 мг, 1570 мг, 1571 мг, 1572 мг, 1573 мг, 1574 мг, 1575 мг, 1576 мг, 1577 мг, 1578 мг, 1579 мг, 1580 мг, 1581 мг, 1582 мг, 1583 мг, 1584 мг, 1585 мг, 1586 мг, 1587 мг, 1588 мг, 1589 мг, 1590 мг, 1591 мг, 1592 мг, 1593 мг, 1594 мг, 1595 мг, 1596 мг, 1597 мг, 1598 мг, 1599 мг, 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951

мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг, 2000 мг, 2001 мг, 2002 мг, 2003 мг, 2004 мг, 2005 мг, 2006 мг, 2007 мг, 2008 мг, 2009 мг, 2010 мг, 2011 мг, 2012 мг, 2013 мг, 2014 мг, 2015 мг, 2016 мг, 2017 мг, 2018 мг, 2019 мг, 2020 мг, 2021 мг, 2022 мг, 2023 мг, 2024 мг, 2025 мг, 2026 мг, 2027 мг, 2028 мг, 2029 мг, 2030 мг, 2031 мг, 2032 мг, 2033 мг, 2034 мг, 2035 мг, 2036 мг, 2037 мг, 2038 мг, 2039 мг, 2040 мг, 2041 мг, 2042 мг, 2043 мг, 2044 мг, 2045 мг, 2046 мг, 2047 мг, 2048 мг, 2049 мг, 2050 мг, 2051 мг, 2052 мг, 2053 мг, 2054 мг, 2055 мг, 2056 мг, 2057 мг, 2058 мг, 2059 мг, 2060 мг, 2061 мг, 2062 мг, 2063 мг, 2064 мг, 2065 мг, 2066 мг, 2067 мг, 2068 мг, 2069 мг, 2070 мг, 2071 мг, 2072 мг, 2073 мг, 2074 мг, 2075 мг, 2076 мг, 2077 мг, 2078 мг, 2079 мг, 2080 мг, 2081 мг, 2082 мг, 2083 мг, 2084 мг, 2085 мг, 2086 мг, 2087 мг, 2088 мг, 2089 мг, 2090 мг, 2091 мг, 2092 мг, 2093 мг, 2094 мг, 2095 мг, 2096 мг, 2097 мг, 2098 мг или 2099 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1600 мг до около 2000 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг,

1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг или 2000 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1700 мг до около 1900 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг или 1900 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1750 мг до около 1850 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг или 1850 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-

1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1,760 мг до около 1,840 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг или 1840 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*) – 5 - (гидроксиметил) – 1 - [(2'-метил-1, 1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1770 мг до около 1830 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг или 1830 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил) – 1 - [(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1780 мг до около 1820 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг или 1820 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1790 мг до около 1810 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг или 1810 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до

около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг (например, где соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1800 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2400 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина представляет собой эпельсибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286 или 8815856, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина представляет собой ретосибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179 или 9452169, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина представляет собой барусибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 6143722; 7091314; 7816489 или 9579305, или WO 2017/060339, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина представляет собой атозибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 4504469 или 4402942, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят парентерально.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят внутривенно.

В некоторых вариантах осуществления эталонный уровень Р4 составляет от около 1,0 нг/мл до около 2,0 нг/мл. Например, эталонный уровень Р4 может составлять 1,0 нг/мл, 1,1 нг/мл, 1,2 нг/мл, 1,3 нг/мл, 1,4 нг/мл, 1,5 нг/мл, 1,6 нг/мл, 1,7 нг/мл, 1,8 мг/мл, 1,9 нг/мл или 2,0 нг/мл, среди прочего. В некоторых вариантах осуществления эталонный уровень Р4 составляет 1,5 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления эталонный уровень Р4 составляет 1,54 нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления образец выделяют у субъекта за от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. Например, в некоторых вариантах осуществления образец выделяют у субъекта за около 2 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления образец выделяют у субъекта за около 3 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления образец выделяют у субъекта за около 4 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления образец выделяют у субъекта за около 5 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления образец выделяют у субъекта не более чем за 24 часа (например, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа или 24 часа) до выделения одного или более ооцитов (например, содержащих один или более зрелых ооцитов) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления образец выделяют у субъекта непосредственно перед выделением одного или более ооцитов у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления образец выделяют у субъекта не более чем за 24 часа (например, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа или 24 часа) до выделения одной или более яйцеклеток у субъекта. В некоторых вариантах осуществления образец выделяют у субъекта непосредственно перед выделением одной или более яйцеклеток у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления образец выделяют у субъекта в пределах около 48 часов от введения ХГЧ субъекту (например, с целью индукции окончательного созревание фолликулов), например, в пределах около 47 часов, 46 часов, 45 часов, 44 часов, 43 часов, 42 часов, 41 часа, 40 часов, 39 часов, 38 часов, 37 часов, 36 часов, 35 часов, 34 часов, 33 часов, 32 часов, 31 часа, 30 часов, 29 часов, 28 часов, 27 часов, 26 часов, 25 часов, 24 часов, 23 часов, 22 часов, 21 часа, 20 часов, 19 часов, 18 часов, 17 часов, 16 часов, 15 часов, 14 часов, 13 часов, 12 часов, 11 часов, 10 часов, 9 часов, 8 часов, 7 часов, 6 часов, 5 часов, 4 часов, 3 часов, 2 часов, 1 часа или менее до введения ХГЧ субъекту.

В некоторых вариантах осуществления эталонный уровень Р4 составляет от около 200 нМ до около 400 нМ. В некоторых вариантах осуществления эталонный уровень Р4 составляет 320 нМ. В некоторых вариантах осуществления образец выделяют у субъекта не более чем за 24 часа до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, от 1 часа до 24 часов до переноса эмбриона, от 1 часа до 12 часов до переноса эмбриона, от 1 часа до 8 часов до переноса эмбриона, от 1 часа до 4 часов до переноса эмбриона или от

непосредственно перед переносом эмбриона до 1 часа до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления образец выделяют у субъекта непосредственно перед переносом одного или более эмбрионов субъекту (т. е. не более чем за 60 минут до запланированного переноса одного или более эмбрионов субъекту).

В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует повышение эндометриальной и/или миометриальной экспрессии PGE2 после введения антагониста окситоцина субъекту, например, как оценено с помощью масс-спектрометрических и/или спектроскопических методик, описанных в настоящем документе или известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует повышение эндометриальной и/или миометриальной экспрессии PGF2α после введения антагониста окситоцина субъекту, например, как оценено с помощью масс-спектрометрических и/или спектроскопических методик, описанных в настоящем документе или известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует снижение эндометриальной и/или миометриальной передачи сигналов PGF2α после введения антагониста окситоцина, например, как оценено путем обнаружения увеличения концентрации PIP_2 и/или снижения концентрации одного или более вторичных мессенджеров, участвующих в передаче сигнала PGF2α, таких как DAG, IP_3 и/или внутриклеточный Ca^{2+}, высвобождаемый из запасов Ca^{2+}, например, саркоплазматических сетей. Например, субъект может демонстрировать временное увеличение эндометриальной и/или миометриальной экспрессии PGF2α с последующим снижением передачи сигналов PGF2α в этих тканях, о чем свидетельствует, например, снижение уровня [DAG], [IP_3] и/или [Ca^{2+}] в эндометрии и/или миометрии.

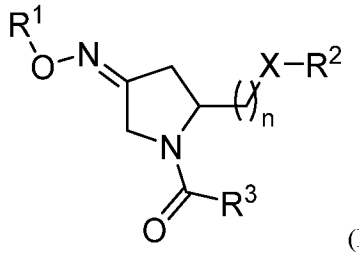
В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется беременность в течение по меньшей мере около 14 дней после переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в течение около 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 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 или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется беременность в течение по меньшей мере около 6 недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в течение 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 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 или более. В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется беременность в течение по меньшей мере около 10 недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, например, в течение около 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 или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления беременность оценивают с помощью анализа крови на беременность, например, путем обнаружения присутствия и/или количества ХГЧ в образце крови, выделенном у субъекта. В некоторых вариантах осуществления беременность оценивают путем обнаружения внутриутробного сердцебиения эмбриона, например, через около 6 недель или более (например, через около 6 недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более

ооцитов или яйцеклеток у субъекта, например, в течение 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 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 или более) после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется беременность и наблюдается рождение живого ребенка после введения антагониста окситоцина субъекту. Например, в некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется беременность после введения антагониста окситоцина субъекту и наблюдается рождение живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере около 24 недели, например, на гестационном сроке около 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель или более.

В другом аспекте в изобретении предложен набор, включающий листок-вкладыш и антагонист окситоцина, причем листок-вкладыш инструктирует пользователя набора осуществлять способ по любому из вышеуказанных аспектов изобретения. В некоторых вариантах осуществления настоящего аспекта антагонист окситоцина представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

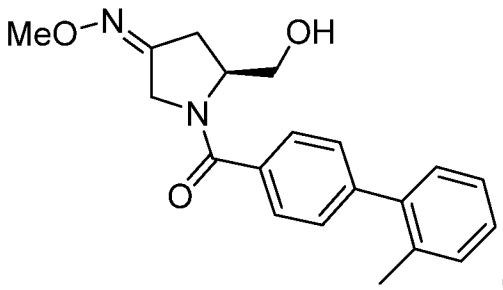
R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо;

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой (**II**)



(**II**).

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II) (т. е. (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим), является по существу чистым. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более). Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения, таких как побочный продукт, образованный в процессе синтеза данного соединения, как описано в патенте США № 9670155. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении его (3*E*)-диастереомера (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 15% (3*E*)-диастереомера. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 14%, менее 13%, менее 12%, менее 11%, менее 10%, менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2%, менее 1%, менее 0,1%, менее 0,01%, менее

0,001% или менее (3*E*)-диастереомера. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина представляет собой эпельсибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286 или 8815856, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина представляет собой ретосибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179 или 9452169, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина представляет собой барусибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 6143722; 7091314; 7816489 или 9579305, или WO 2017/060339, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина представляет собой атозибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 4504469 или 4402942, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения субъект представляет собой субъекта-человека женского пола, такого как субъект-человек женского пола в возрасте до 44 лет, например, субъект-человек женского пола в возрасте от 18 до 44 лет, например, субъект-человек женского пола в возрасте 18 лет, 19 лет, 20 лет, 21 года, 22 лет, 23 лет, 24 лет, 25 лет, 26 лет, 27 лет, 28 лет, 29 лет, 30 лет, 31 года, 32 лет, 33 лет, 34 лет, 35 лет, 36 лет, 37 лет, 38 лет, 39 лет, 40 лет, 41 года, 42 лет, 43 лет или 44 лет. В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения субъект представляет собой субъекта-человека женского пола в возрасте до 42 лет, такого как субъект-человек женского пола в возрасте от 18 до 42 лет, например, субъект-человек женского пола в возрасте 18 лет, 19 лет, 20 лет, 21 года, 22 лет, 23 лет, 24 лет, 25 лет, 26 лет, 27 лет, 28 лет, 29 лет, 30 лет, 31 года, 32 лет, 33 лет, 34 лет, 35 лет, 36 лет, 37 лет, 38 лет, 39 лет, 40 лет, 41 года или 42 лет. В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения субъект представляет собой субъекта-человека женского пола в возрасте до 36 лет, такого как субъект-человек женского пола в возрасте от 18 до 36 лет, например, субъект-человек женского пола в возрасте 18 лет, 19 лет, 20 лет, 21 года, 22 лет, 23 лет, 24 лет, 25 лет, 26 лет, 27 лет, 28 лет, 29 лет, 30 лет, 31 года, 32 лет, 33 лет, 34 лет, 35 лет или 36 лет.

Определения

Используемый в настоящем документе термин «около» относится к значению, которое не более чем на 10% больше или меньше описываемого значения. Например, фраза «около 50 мг» относится к значению от 45 мг до 55 мг включительно.

Используемый в настоящем документе термин «аффинность» относится к силе взаимодействия связывания между двумя молекулами, такими как лиганд и рецептор. Термин «K_i» в контексте настоящего документа предназначен для обозначения константы ингибирования антагониста для конкретной молекулы, представляющей интерес, и может быть выражен как молярная концентрация (М). Значения K_i для взаимодействия антагониста с мишенью могут быть определены, например, с использованием способов, хорошо известных в данной области. Способы, которые могут использоваться для определения K_i антагониста молекулярной мишени, включают эксперименты по конкурентному связыванию, такие как конкурентные анализы связывания радиолиганда, например, как описано в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Термин «K_d» в контексте настоящего документа предназначен для обозначения константы диссоциации, которая может быть получена, например, из соотношения константы скорости диссоциации двух молекул (k_d) к константе скорости ассоциации двух молекул (k_a) и выражена как молярная концентрация (М). Значения K_d для взаимодействия рецептор-лиганд могут быть определены, например, с использованием способов, хорошо известных в данной области. Способы, которые могут быть использованы для определения K_d взаимодействия рецептор-лиганд включают поверхностный плазмонный резонанс, например, посредством использования системы биосенсора, такой как система BIACORE®.

В контексте настоящего документа термин «вспомогательная репродуктивная технология» или «ВРТ» относится к репродуктивному лечению, при котором одну или более женских гамет (яйцеклеток) и мужских гамет (спермий) подвергают манипуляциям *ex vivo*, чтобы обеспечить оплодотворение яйцеклетки и образование зиготы или эмбриона. Затем зиготу или эмбрион переносят в матку субъекта женского пола, например, используя композиции и способы, описанные в настоящем документе. Примеры процедур вспомогательной репродуктивной технологии включают в себя методики экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), описанные в настоящем документе и известные в данной области.

Как используется в настоящем документе, термин «польза» в контексте субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, относится к любому клиническому улучшению состояния субъекта или его способности успешно пройти имплантацию и развитие эмбриона. Примеры пользы в этом контексте, например, в контексте субъекта, получающего лечение антагонистом окситоцина до, одновременно с и/или после переноса одного или более эмбрионов субъекту, включают в себя, без ограничения, улучшение состояния имплантационной готовности субъекта, а также предотвращение выкидыша у субъекта после переноса одного или более эмбрионов субъекту. Субъект может быть определен как такой, который получит пользу, например, от лечения антагонистом окситоцина, как описано в настоящем документе, путем наблюдения улучшенного состояния имплантационной готовности у субъекта (например, как оценено путем обнаружения снижения передачи сигналов простагландина F2α (PGF2α), как описано в настоящем документе, и/или путем оценки способности субъекта сохранять беременность в течение по меньшей мере 14 дней, 6 недель, 10 недель или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, и/или путем обнаружения способности субъекта родить живого ребенка через по меньшей мере 24 недели после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

Дополнительно или альтернативно, субъект может быть определен как такой, который получит пользу от лечения антагонистом окситоцина, как описано в настоящем документе, путем мониторинга субъекта на предмет выкидыша после переноса одного или более эмбрионов субъекту и путем наблюдения за тем, чтобы у субъекта не случился выкидыш.

Как используется в настоящем документе, термин «одновременно с» в контексте введения терапевтического агента, такого как антагонист окситоцина, описанный в настоящем документе, при терапии по переносу эмбриона описывает процесс, в ходе которого терапевтический агент вводят субъекту по существу в то же время, когда переносят один или более эмбрионов в матку субъекта. Например, считается, что терапевтический агент вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов, если терапевтический агент вводят субъекту в пределах 1 часа или менее (например, 60 минут, 55 минут, 50 минут, 45 минут, 40 минут, 35 минут, 30 минут, 25 минут, 20 минут, 15 минут, 10 минут, 5 минут или менее) от переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В контексте настоящего документе термин «контролируемая гиперстимуляция яичников» относится к процедуре, в ходе которой овуляцию индуцируют у субъекта, такого как субъект-человек, до извлечения ооцитов или яйцеклеток для применения при образовании эмбриона, например, путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). Процедуры контролируемой гиперстимуляции яичников могут включать в себя введение хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и/или антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) субъекту, чтобы способствовать созреванию фолликулов. Способы контролируемой гиперстимуляции яичников известны в данной области и описаны, например, в патентах США №№ 7405197 и 7815912, описание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки, так как они относятся к способам индуцирования созревания фолликулов и овуляции в сочетании со вспомогательной репродуктивной технологией.

В контексте настоящего документа термин «кристаллический» или «кристаллическая форма» означает имеющий такое физическое состояние, которое представляет собой регулярный трехмерный массив атомов, ионов, молекул или молекулярных агрегатов. Кристаллические формы обладают решетчатыми массивами структурных блоков, называемых асимметричными единицами, которые расположены в соответствии с четко определенными симметриями в элементарные ячейки, которые повторяются в трех измерениях. И наоборот, термин «аморфный» или «аморфная форма» относится к неорганизованной (неупорядоченной) структуре. Физическое состояние терапевтического соединения можно определить с помощью типовых методик, таких как рентгеновская дифракция, микроскопия в поляризованном свете, термогравиметрический анализ и/или дифференциальная сканирующая калориметрия.

Как используется в настоящем документе, термин «полученный от» в контексте клетки, полученной от субъекта, относится к клетке, такой как яйцеклетка млекопитающего, которую либо выделяют у субъекта, либо получают в результате размножения, деления, созревания или обработки (например, размножения, деления, созревания или обработки *ex vivo*) одной или более клеток, выделенных у субъекта. Например, яйцеклетка является «полученной от» субъекта или ооцита, как описано в настоящем документе, если яйцеклетка была непосредственно выделена у субъекта или получена в результате созревания ооцита, выделенного у субъекта, такого как ооцит, выделенный у субъекта за от около 1 дня до около 7 дней до прохождения субъектом процедуры по переносу эмбриона (например, ооцит, выделенный у субъекта за от около 3 дней до около 5 дней до прохождения субъектом процедуры по переносу эмбриона).

В контексте настоящего документа термин «диспергируемая таблетка» относится к таблетке, которая способна быстро распадаться в воде и которую глотает субъект, или которая предназначена для быстрого

распада в воде с последующим проглатыванием субъектом, таким как субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, как описано в настоящем документе.

В контексте настоящего документа термин «доза» относится к количеству терапевтического агента, такого как антагонист окситоцина, описанный в настоящем документе, которое вводят субъекту для лечения нарушения или состояния, например, для улучшения состояния имплантационной готовности и способствования успешной имплантации эмбриона в контексте вспомогательной репродуктивной технологии. Терапевтический агент, описанный в настоящем документе, можно вводить в виде разовой дозы или нескольких доз. В каждом случае терапевтический агент можно вводить с использованием одной или нескольких стандартных дозированных форм терапевтического агента. Например, разовую дозу терапевтического агента 100 мг можно вводить, используя, например, две стандартные дозированные формы терапевтического агента по 50 мг. Аналогично, разовую дозу терапевтического агента 300 мг можно вводить, используя, например, шесть стандартных дозированных форм терапевтического агента по 50 мг или две стандартные дозированные формы терапевтического агента по 50 мг и одну стандартную дозированную форму терапевтического агента 200 мг, среди прочих комбинаций. Аналогично, разовую дозу терапевтического агента 900 мг можно вводить, используя, например, шесть стандартных дозированных форм терапевтического агента по 50 мг и три стандартные дозированные формы терапевтического агента по 200 мг или десять стандартных дозированных форм терапевтического агента по 50 мг и две стандартные дозированные формы терапевтического агента по 200 мг, среди прочих комбинаций.

В контексте настоящего документа термин «эмбрион» относится к многоклеточному постзиготическому производному оплодотворенной яйцеклетки. Эмбрион может содержать два или более бластомеров. Например, эмбрионы для применения с композициями и способами по изобретению включают в себя эмбрионы, которые содержат от 6 до 8 бластомеров. Эмбрионы могут быть получены *ex vivo*, например, путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) яйцеклетки, такой как яйцеклетка, выделенная у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, или у донора, или яйцеклетка, полученная путем созревания ооцита, выделенного у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, или у донора. Эмбрионы могут быть получены *ex vivo*, например, путем внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) в яйцеклетку, такую как яйцеклетка, выделенная у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, или у донора, или яйцеклетка, полученная путем созревания ооцита, выделенного у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, или у донора. Эмбрион может иметь множество многоклеточных форм, возникающих в результате оплодотворения яйцеклетки и митоза последующей зиготы. Например, эмбрион может иметь форму морулы, которая обычно образуется за от около 3 дней до около 4 дней после оплодотворения яйцеклетки и содержит две или более клеток (например, от 2 до 16 клеток, например, от 6 до 8 клеток), упакованных смежно в сферическую структуру. Эмбрион может иметь форму бластулы (например, бластоцисты млекопитающего), которая обычно образуется в течение от около 5 дней до около 7 дней после оплодотворения яйцеклетки и характеризуется сферической морфологией, содержащей внешнюю выстилку клеток (например, трофобласт или трофэктодерму млекопитающего), которая окружает внутреннюю клеточную массу и заполненную текучей средой полость (например, бластоцель млекопитающего). Бластоциста может содержать, например, от около 20 до около 300 клеток (например, около 20 клеток, 25 клеток, 30 клеток, 35 клеток, 40 клеток, 45 клеток, 50 клеток, 55 клеток, 60 клеток, 65 клеток, 70 клеток, 75 клеток, 80 клеток, 85 клеток, 90 клеток, 95 клеток, 100 клеток, 105 клеток, 110 клеток, 115 клеток, 120 клеток, 125 клеток, 130 клеток, 135 клеток, 140 клеток, 145 клеток, 150 клеток, 155 клеток, 160 клеток, 165 клеток, 170 клеток, 175 клеток, 180 клеток, 185 клеток, 190 клеток, 195 клеток, 200 клеток, 205 клеток, 210 клеток,

215 клеток, 220 клеток, 225 клеток, 230 клеток, 235 клеток, 240 клеток, 255 клеток, 265 клеток, 270 клеток, 275 клеток, 280 клеток, 285 клеток, 290 клеток, 295 клеток или 300 клеток) или более.

В контексте настоящего документа термин «терапия по переносу эмбриона» относится к процедуре, при которой один или более эмбрионов вводят в матку субъекта, например, субъекта-млекопитающего (например, субъекта-человека), чтобы способствовать имплантации одного или более эмбрионов в эндометрий субъекта. Эмбрион может быть получен *ex vivo*, например, путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), необязательно используя одну или более яйцеклеток, полученных от субъекта (например, одну или более яйцеклеток, полученных в результате созревания одного или более ооцитов, выделенных у субъекта), или используя одну или более яйцеклеток, полученных от донора (например, одну или более яйцеклеток, полученных в результате созревания одного или более ооцитов, выделенных у донора). Эмбрион может быть свежеперенесенным субъекту, например, путем осуществления внутриутробного переноса эмбриона, используя один или более эмбрионов, полученных путем оплодотворения в пределах от около 1 дня до около 7 дней, например, от около 3 дней до около 5 дней, после извлечения ооцитов у субъекта или донора. Перенос эмбриона считается «свежим», когда гиперстимуляцию яичников и извлечение яйцеклетки/ооцита у субъекта выполняют в течение одного и того же менструального цикла, что и перенос эмбриона субъекту. Альтернативно, эмбрион может быть криоконсервирован для долгосрочного хранения и впоследствии размморожен перед переносом эмбриона. Этот процесс называется в настоящем документе пересаживанием криоконсервированных эмбрионов (frozen embryo transfer — FET).

В контексте настоящего документа термин «эндогенный» описывает молекулу (например, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая встречается в естественных условиях в конкретном организме (например, у человека) или в конкретном месте в организме (например, орган, ткань или клетка, такая как клетка человека).

В контексте настоящего документа термин «состояние имплантационной готовности» относится к способности матки обеспечивать оптимальные условия, чтобы способствовать надлежащей имплантации и развитию эмбриона, например, эмбриона, полученного *ex vivo* путем экстракорпорального оплодотворения яйцеклетки или внутриплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (например, яйцеклетку, полученную непосредственно от субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, или в результате созревания одного или более ооцитов, полученных от субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, или яйцеклетку, полученную непосредственно от донора, не проходящего процедуру переноса эмбриона, или в результате созревания одного или более ооцитов, полученных от донора, не проходящего процедуру переноса эмбриона). Состояние имплантационной готовности можно улучшить (например, повысить), используя композиции и способы, описанные в настоящем документе, например, путем введения антагониста окситоцина субъекту, проходящему терапию по переносу эмбриона, до, одновременно с или после переноса одного или более эмбрионов субъекту. Улучшенное состояние имплантационной готовности может клинически проявляться одним или более способами. Например, субъект, демонстрирующий улучшенное состояние имплантационной готовности (например, в ответ на лечение антагонистом окситоцина до, одновременно с и/или после переноса одного или более эмбрионов субъекту), может демонстрировать снижение передачи сигналов простагландина F2α (PGF2α) в ткани эндометрия и/или миометрия субъекта. Например, субъект может быть определен как демонстрирующий улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на введение антагониста окситоцина, если субъект демонстрирует пониженную концентрацию одного или более вторичных мессенджеров, участвующих в передаче сигналов PGF2α, таких

как диацилглицерин (DAG), инозитол-1,4,5-трифосфат (IP_3) и/или внутриклеточный кальций (Ca^{2+}), высвобождаемый из запасов Ca^{2+}, например, саркоплазматических сетей. Например, субъект может быть определен как демонстрирующий улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом окситоцина, как описано в настоящем документе, путем обнаружения снижения концентрации одного или более из вышеуказанных вторичных мессенджеров в образце ткани, образце клеток или образце крови, выделенных из эндометрия и/или миометрия субъекта, на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500% или более относительно измерения концентрации вторичного мессенджера до введения антагониста окситоцина. Улучшенное состояние имплантационной готовности у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, также может наблюдаться путем оценки способности субъекта сохранять беременность в течение определенного периода времени после переноса эмбриона в матку субъекта. Например, у субъекта, демонстрирующего улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на терапию антагонистом окситоцина, может сохраняться беременность в течение по меньшей мере 14 дней после переноса одного или более эмбрионов субъекту, как оценено, например, с помощью анализа крови на беременность, например, путем обнаружения присутствия и/или количества хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в образце крови, выделенном у субъекта, используя тесты на ХГЧ, известные в данной области и/или описанные в настоящем документе. У субъекта, демонстрирующего улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на терапию антагонистом окситоцина, может сохраняться беременность в течение по меньшей мере 6 недель, например, в течение 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 или 40 недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, как оценено, например, путем обнаружения внутриутробного сердцебиения эмбриона. Субъект, демонстрирующий улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на терапию антагонистом окситоцина, может родить живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере 24 недели, например, на гестационном сроке 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель или 40 недель.

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

В контексте настоящего документа термин «гестационный срок» описывает, сколько длится конкретная беременность, и его измеряют от первого дня последней менструации беременного субъекта женского пола до текущей даты. В контексте настоящего документа, термин «роды» (который также может быть назван рождение) относится к изгнанию плода и выбросу плаценты из матки беременного субъекта женского пола. При нормальной беременности роды могут наступить на гестационном сроке около 40 недель. Термин «преждевременные роды» в контексте настоящего документа относится к состоянию, при котором роды начинаются более чем за три недели до окончания гестационного срока, который обычно составляет около 40 недель. Иными словами, преждевременные роды наступают на любом этапе до, например, 38 недели беременности. При отсутствии лечения преждевременные роды обычно приводят к началу родов или

физиологическим изменениям, связанным с родами, у беременного субъекта женского пола. Преждевременные роды могут быть или не быть связаны с вагинальным кровотечением или разрывом оболочек матки. Преждевременные роды также могут называться ранними родами. Избежание преждевременных родов у субъекта продлит срок беременности и может, таким образом, предотвратить преждевременное родоразрешение, снижая тем самым риск неонатальной смертности и заболеваемости.

В контексте настоящего документа термин «антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона» или «антагонист ГнРГ» относится к соединению, способному ингибировать рецептор гонадотропин-рилизинг-гормона, например, так что ингибируется высвобождение одного или более гонадотропинов (например, фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона). Антагонисты ГнРГ включают в себя производные 2-фенилэтилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона, например, описанные в патентах США №№ 7056927; 7176211 и 7419983; описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Примеры антагонистов ГнРГ включают в себя элаголикс, релуголикс, ASP-1707 и SKI2670, среди прочего.

В контексте настоящего документа термин «IC_{50}» относится к концентрации вещества (антагониста), которое снижает эффективность эталонного агониста или конститутивную активность биологической мишени на 50%, например, как измерено в анализе конкурентного связывания лигандов или функциональном клеточном анализе, таком как анализ мобилизации Ca^{2+}. Примеры анализов мобилизации Ca^{2+}, которые могут использоваться для определения IC_{50} антагониста окситоцина, включают в себя анализы флуоресцентного изображения, например, описанные в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В контексте настоящего документа термин «экстракорпоральное оплодотворение» (ЭКО) относится к процессу, при котором яйцеклетку, такую как яйцеклетка человека, приводят в контакт *ex vivo* с одним или более спермиев, чтобы способствовать оплодотворению яйцеклетки и образованию зиготы. Яйцеклетка может быть получена от субъекта, например, субъекта-человека, проходящего терапию по переносу эмбриона. Например, яйцеклетку могут получить в результате созревания одного или более ооцитов, выделенных у субъекта, например, за от около 1 дня до около 7 дней до переноса эмбриона субъекту (например, от около 3 дней до около 5 дней до переноса эмбриона субъекту). Яйцеклетка также может быть получена непосредственно от субъекта, например, с помощью трансвагинальных процедур извлечения яйцеклетки, известных в данной области. Альтернативно, яйцеклетка может быть получена или выделена у донора.

В контексте настоящего изобретения термин «внутриплазматическая инъекция сперматозоида» (ИКСИ) относится к процессу, при котором спермий инъецируют непосредственно в яйцеклетку, такую как яйцеклетка человека, чтобы способствовать оплодотворению яйцеклетки и образованию зиготы. Спермий могут инъецировать в яйцеклетку, например, путем прокола оволеммы микроинъектором, чтобы доставить спермий непосредственно в цитоплазму яйцеклетки. Процедуры ИКСИ, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем изобретении, известны в данной области и описаны, например, в WO 2013/158658, WO 2008/051620 и WO 2000/009674, среди прочего, описания которых включены в настоящий документ посредством ссылки, так как они относятся к композициям и способам для выполнения внутриплазматической инъекции сперматозоида.

В контексте настоящего изобретения термин «выкидыш» относится к естественному спонтанному прерыванию беременности на той стадии, когда эмбрион или плод не способен выжить независимо от матери. Например, у субъектов-людей эмбрион или плод может быть неспособен выжить независимо от матери на

гестационном сроке менее чем около 20 недель (например, на гестационном сроке менее чем около 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель или 20 недель).

В контексте настоящего документа термин «пероральная биодоступность» относится к фракции соединения, вводимого субъекту, такому как млекопитающее (например, человек), которая попадает в системный кровоток субъекта и которая не изолируется в нецелевом органе и не выделяется без и всасывания в желудочно-кишечном тракте. Термин относится к концентрации в плазме крови, которая интегрируется со временем и обычно выражена как процент от вводимой перорально дозы.

В контексте настоящего документа, термины «яйцеклетка» и «зрелый ооцит» относятся к зрелой гаплоидной женскойполовой клетке или гамете. В контексте вспомогательной репродуктивной технологии, как описано в настоящем документе, яйцеклетки могут быть получены *ex vivo* в результате созревания одного или более ооцитов, выделенных у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона. Яйцеклетки также могут быть выделены непосредственно у субъекта, например, с помощью трансвагинальных способов извлечения яйцеклетки, описанных в настоящем документе или известных в данной области.

В контексте настоящего документа термин «антагонист окситоцина», «антагонист ОТ», «антагонист рецепторов окситоцина» и «антагонист ОТ» используются взаимозаменяемо и относятся к соединению, способному ингибировать рецептор окситоцина, например, так что активность одной или более нисходящих сигнальных молекул в каскаде передачи сигнала окситоцина ингибируется. Антагонисты окситоцина для применения с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя производные пирролидин-3-он оксима, такие как описаны в патенте США № 7115754, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Например, антагонисты окситоцина включают в себя (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, как описано, например, в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Дополнительные примеры антагонистов окситоцина включают в себя атозибан, ретосибан, барусибан и эпельсибан, а также их производные, среди прочего. Например, антагонисты окситоцина, которые могут использоваться в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя эпельсибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286 или 8815856, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Дополнительные антагонисты окситоцина, которые могут использоваться в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя ретосибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179 или 9452169, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Антагонисты окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, дополнительно включают в себя барусибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 6143722; 7091314; 7816489 или 9579305, или WO 2017/060339, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Антагонисты окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, дополнительно включают в себя атозибан, а также его соли,

производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 4504469 или 4402942, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В контексте настоящего документа термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси, содержащей терапевтическое соединение, такое как антагонист окситоцина, описанный в настоящем документе, которое вводится субъекту, такому как млекопитающее, например, человек, для предотвращения, лечения или контроля конкретного заболевания или состояния, которое поражает или может поражать млекопитающее, с целью снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона.

В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые подходят для контакта с тканями субъекта, такого как млекопитающее (например, человек), без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и других проблемных осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

В контексте настоящего документа термин «зонд» относится к агенту, такому как антитело, способному специфически связываться с представляющим интерес аналитом и обнаруживать его присутствие. Примеры зондов, применимых при обнаружении прогестерона, включают в себя моноклональные антитела, описанные в настоящем документе и известные в данной области, такие как получаемые и выпускаемые под номером доступа ATCC HB 8886, как описано в патенте США № 4720455, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В контексте настоящего документа термин «передача сигналов простагландина F2α» или «передача сигналов PGF2α» относится к эндогенному каскаду передачи сигналов, посредством которого PGF2α стимулирует внутриклеточную активность рецептора PGF2α, чтобы воздействовать на один или более биологических ответов. Передача сигналов PGF2α охватывает PGF2α-опосредованную стимуляцию рецептора PGF2α (FP), сопряженного с белком G рецептора, что приводит к активации белка G_q и в свою очередь фосфолипазы C (PLC), фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и регулируемых внеклеточными сигналами киназ (ERK) 1 и 2. Передачу сигналов PGF2α можно определить путем обнаружения увеличения концентрации фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата (PIP_2) и/или снижения концентрации одного или более вторичных мессенджеров, участвующих в передаче сигнала PGF2α, таких как диацилглицерин (DAG), инозитол-1,4,5-трифосфат (IP_3) и/или внутриклеточный кальций (Ca^{2+}), высвобождаемый из запасов Ca^{2+}, например, саркоплазматических сетей. Каскад передачи сигналов PGF2α подробно описан, например, у Xu et al., Reproduction 149:139-146 (2015), описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, так как оно относится к белкам и мессенджерам, участвующим в передаче сигналов PGF2α.

В контексте настоящего документа термины «эталонный уровень прогестерона» и «эталонный уровень P4» относятся к концентрациям прогестерона, присутствующим у субъекта-млекопитающего (например, субъекта-человека, проходящего процедуру по переносу эмбриона) или в образце, выделенном у него (например, образце сыворотки), значения ниже которых указывают на то, что субъект может получить пользу от лечения антагонистом окситоцина до, одновременно с или после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта. Эталонные уровни P4, как описано в настоящем документе, могут иметь разные значения в зависимости от момента времени, в который оценивают уровень прогестерона в сыворотке у пациента. Например, эталонный уровень P4 около 320 нМ можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, при сравнении с концентрацией P4, присутствующей в

сыворотке субъекта-человека в день проведения процедуры по переносу эмбриона. В другом примере эталонный уровень Р4 около 1,5 нг/мл можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, при сравнении с концентрацией Р4, присутствующей в сыворотке субъекта-человека в день извлечения ооцита или яйцеклетки у субъекта.

В контексте настоящего документа термин «образец» относится к образцу (например, крови, компоненту крови (например, сыворотке или плазме), моче, слюне, амниотической жидкости, спинномозговой жидкости, ткани (например, плацентарной или дермальной), жидкости поджелудочной железы, образцу ворсин хориона и/или клетки), выделенному у субъекта.

В контексте настоящего документа 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 (например, белок, пептид или малая молекула), который специфически связывается с белком, будет связываться с белком, например, с K_D менее 100 нМ. Например, лиганд, который специфически связывается с белком, может связываться с белком с K_D не более 100 нМ (например, от 1 пМ до 100 нМ). Лиганд, который не проявляет специфического связывания с белком или его доменом, может демонстрировать K_D более 100 нМ (например, 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 аффинности лиганда к конкретному белку можно использовать различные форматы анализа. Например, твердофазные иммуноферментные анализы обычно используются для идентификации лигандов, которые специфически связываются с целевым белком. Описания форматов и условий анализов, которые можно использовать для определения специфического связывания белков см., например, в 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).

В контексте настоящего документа термины «субъект» и «пациент» являются взаимозаменяемыми и относятся к организму, который получает лечение по поводу конкретного заболевания или состояния, описанного в настоящем документе. Примеры субъектов и пациентов включают в себя млекопитающих, таких как люди, получающих лечение заболеваний или состояний, чтобы снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона до, во время или после терапии по переносу эмбриона для лечения зависимых от половых гормонов заболеваний.

В контексте настоящего документа термин «по существу чистый» относится к соединению, имеющему чистоту по меньшей мере 85%, как оценено, например, с помощью методов ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и/или высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), описанных в настоящем документе или известных в данной области.

В контексте настоящего документа термин «t_{max}» относится ко времени после введения соединения субъекту, когда соединение демонстрирует максимальную концентрацию в крови (например, сыворотке или плазме) субъекта.

Соединение, форма соли, кристаллический полиморф, терапевтический агент или другая композиция, описанные в настоящем документе, могут упоминаться как такие, которые характеризуются графическими данными, «по существу как показано на» фигуре. Такие данные могут включать в себя, помимо прочего, порошковые рентгеновские дифрактограммы, спектры ЯМР, кривые дифференциальной сканирующей калориметрии и кривые термогравиметрического анализа, среди прочего. Как известно в данной области, такие графические данные могут обеспечить дополнительную техническую информацию для

дополнительного определения соединения, формы соли, кристаллического полиморфа, терапевтического агента или другой композиции. Как будет понятно специалисту в данной области, такие графические изображения данных могут подвергаться небольшим вариациям, например, относительных интенсивностей пиков и положений пиков из-за таких факторов, как вариации реакции прибора и вариации концентрации и чистоты образца. Тем не менее, специалист в данной области техники легко сможет сравнить графические данные на фигурах в настоящем документе с графическими данными, полученными для соединения, формы соли, кристаллического полиморфа, терапевтического агента или другой композиции, и подтвердить, характеризуют ли два набора графических данных один и тот же материал или два разных материала. Например, кристаллическая форма (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксима, упоминаемая в настоящем документе как характеризующаяся графическими данными, «по существу как изображено на» фигуре, таким образом, будет пониматься как включающая в себя любую кристаллическую форму (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима, характеризующуюся графическими данными, необязательно имеющими одну или более небольших вариаций, например, одну или более вариаций, описанных выше или известных специалисту в данной области.

Используемые в настоящем документе термины «лечить» или «лечение» в контексте субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, относятся к лечению, например, путем введения антагониста окситоцина с целью улучшения состояния имплантационной готовности, тем самым снижая вероятность неудачной имплантации эмбриона и способствуя беременности у субъекта. Лица, нуждающиеся в лечении, включают в себя, например, субъектов-млекопитающих женского пола, таких как субъекты-люди женского пола, которые проходят терапию по переносу эмбриона, такие как субъекты, проходящие извлечение ооцита или яйцеклетки с последующим экстракорпоральным оплодотворением или внутриплазматической инъекцией сперматозоида и последующим переносом эмбриона. Лица, нуждающиеся в лечении, включают в себя, например, субъектов-млекопитающих женского пола, таких как субъекты-люди женского пола, которые проходят терапию по переносу эмбриона, например, используя эмбрионы, полученные *ex vivo* путем экстракорпорального оплодотворения или внутриплазматической инъекции сперматозоида в одну или более яйцеклеток, полученных от донора (например, выделенных непосредственно у донора с помощью трансвагинального извлечения яйцеклетки или полученных в результате созревания одного или более ооцитов, полученных непосредственно от донора). Субъект может проходить перенос свежего эмбриона или перенос замороженного эмбриона, и ему могут переносить, например, один, два, три или более эмбрионов в соответствии со способами, описанными в настоящем документе. Субъект может быть таким, который ранее проходил терапию по переносу эмбриона, как успешно, так и неуспешно, включая субъектов, которые ранее проходили один или более циклов (например, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более циклов) неудачной терапии по переносу эмбриона. Субъект может считаться таким, который получил лечение, например, путем введения антагониста окситоцина в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, если субъект демонстрирует состояние имплантационной готовности после введения терапевтического агента. Состояние имплантационной готовности может наблюдаться в различных клинических проявлениях, включая снижение передачи сигналов простагландина F2α (PGF2α) после введения антагониста окситоцина, успешную имплантацию эмбриона в эндометрий субъекта, а также способность субъекта забеременеть и сохранять беременность после переноса эмбриона, например, в течение около 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 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 или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта. Беременность могут оценивать с помощью способов, описанных в настоящем документе или известных в данной области, например, путем обнаружения и/или количественного определения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в образце крови, выделенном у субъекта, и/или путем обнаружения внутриутробного сердцебиения эмбриона.

В контексте настоящего документа термин «стандартная дозированная форма» относится к отдельной композиции, содержащей терапевтический агент, такой как антагонист окситоцина, описанный в настоящем документе, составленный таким способом, который подходит для введения субъекту, такому как субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, как описано в настоящем документе. Стандартные дозированные формы включают в себя твердые и жидкие составы, такие как таблетки (например, диспергируемые таблетки), капсулы, желатиновые капсулы, порошки, жидкие растворы или жидкие суспензии. Субъекту могут вводить разовую дозу терапевтического агента путем введения одной или более стандартных дозированных форм. Например, разовую дозу терапевтического агента 100 мг можно вводить, используя две стандартные дозированные формы терапевтического агента по 50 мг.

В контексте настоящего документа термин «ацил» относится к химическому фрагменту —C(O)R, в котором R представляет собой C_1–C_6 алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «ациламино» относится к химическому фрагменту —NRC(O)R', в котором каждый из R и R' независимо представляет собой водород, C_1–C_6-алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «ацилокси» относится к химическому фрагменту —OC(O)R, в котором R представляет собой C_1–C_6 алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «алкокси» относится к химическому фрагменту —O—R, в котором R представляет собой C_1–C_6 алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил. Примеры алкокси групп включают в себя метокси, этокси, фенокси и т. п.

В контексте настоящего документа термин «алкоксикарбонил» относится к химическому фрагменту —C(O)OR, в котором R представляет собой C_1–C_6 алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «амино» относится к химическому фрагменту —NRR', в котором каждый из R и R' независимо представляет собой водород, C_1–C_6 алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил, C_1–C_6 алкилгетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, или R и R' вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут необязательно образовывать 3–8-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В контексте настоящего документа термин «аминокарбонил» относится к химическому фрагменту —C(O)NRR', в котором каждый из R и R' независимо представляет собой водород, C_1–C_6 алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «арил» относится к ненасыщенной ароматической карбоциклической группе из 6–14 атомов углерода, имеющей одно кольцо (например, необязательно замещенный фенил) или несколько конденсированных колец (например, необязательно замещенный нафтил). Примеры арильных групп включают в себя фенил, нафтил, фенантренил и т. п. В контексте настоящего

документа термин «арил» включает в себя заместители замещенного арила, такие как арильный фрагмент, содержащий заместитель C_1–C_6 алкила, C_2–C_6 алкенила, C_2–C_6 алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1–C_6 алкиларила, C_1–C_6 алкилгетероарила, C_1–C_6 алкилциклоалкила, C_1–C_6-алкилгетероциклоалкила, амино, аммония, ацила, ацилокси, ациламино, аминокарбонила, алкоксикарбонила, уреидо, карбамата, арила, гетероарила, сульфинила, сульфонила, алкокси, сульфанила, галогена, карбокси, тригалогенметила, циано, гидрокси, меркапто или нитро и т.п. Примеры замещенных арильных групп включают в себя заместители бифенила и замещенного бифенила.

В контексте настоящего документа термин «C_1–C_6 алкил» относится к необязательно разветвленному алкильному фрагменту, имеющему 1–6 атомов углерода, такому как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, гексил и т. п.

В контексте настоящего документа термин «C_2–C_6 алкенил» относится к необязательно разветвленному алкенильному фрагменту, имеющему 2–6 атомов углерода, такому как винил, аллил, 1-пропенил, изопропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 2-метилаллил и т. п.

В контексте настоящего документа термин «C_2–C_6 алкинил» относится к необязательно разветвленному алкинильному фрагменту, имеющему 2–6 атомов углерода, такому как этинил, 2-пропинил и т. п.

В контексте настоящего документа термин «карбокси» относится к химическому фрагменту —C(O)OH, а также к его ионизированной форме —C(O)O и его солям.

В контексте настоящего документа термин «циклоалкил» относится к моноциклической циклоалкильной группе, имеющей, например, 3–8 атомов углерода, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т. п.

В контексте настоящего документа термин «галоген» относится к атому фтора, атому хлора, атому брома или атому йода.

В контексте настоящего документа термин «гетероарил» относится к моноциклической гетероароматической или бициклической или трициклической слитой кольцевой гетероароматической группе. Примеры гетероарильных групп включают в себя необязательно замещенный пиридил, пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, бензофурил, [2,3-дигидро]бензофурил, изобензофурил, бензотиенил, бензотриазолил, изобензотиенил, индолил, изоиндолил, 3H-индолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-a]пиридил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолизинил, хиназолинил, фталазинил, хиноксалинил, циннолинил, нафтиридинил, 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.

В контексте настоящего документа термин «гетероциклоалкил» относится к 3–8-членной гетероциклоалкильной группе, имеющей один или более гетероатомов, таких как атом азота, атом кислорода, атом серы и т. п., и необязательно имеющей одну или более оксо групп. Примеры заместителей гетероциклоалкила включают в себя пирролидинил, пиперидинил, оксопиперидинил, морфолинил, пиперазинил, 1-метилпиперазинил, оксопиперазинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, оксазепанил, тиазепанил, диоксотиазепанил, азоканил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и т. п.

В контексте настоящего документа термин «сульфанил» относится к химическому фрагменту —S—R, в котором R представляет собой C_1–C_6 алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил. Примеры сульфанильных групп включают в себя метилсульфанил, этилсульфанил и т. п.

В контексте настоящего документа термин «сульфинил» относится к химическому фрагменту —S(O)—R, в котором R представляет собой водород, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 алкил, замещенный одним или более галогенами, такими как заместитель —SO—CF_3, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «сульфонил» относится к химическому фрагменту —SO_2—R, в котором R представляет собой водород, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 алкил, замещенный одним или более галогенами, такими как заместитель —SO_2—CF_3, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «сульфониламино» относится к химическому фрагменту —$NRSO_2$—R', в котором каждый из R и R' независимо представляет собой водород, C_1–C_6 алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «сульфонилокси» относится к химическому фрагменту —OSO_2—R, в котором R представляет собой водород, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 алкил, замещенный одним или более галогенами, такими как заместитель —OSO_2—CF_3, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «уреидо» относится к химическому фрагменту —NRC(O)NR'R", в котором каждый из R, R' и R" независимо представляет собой водород, C_1–C_6 алкил, C_2–C_6 алкенил, C_2–C_6 алкинил, C_3–C_8 циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил, C_1–C_6 алкилгетероарил, C_2–C_6 алкениларил, C_2–C_6 алкенилгетероарил, C_2–C_6 алкиниларил, C_2–C_6 алкинилгетероарил, C_1–C_6 алкилциклоалкил или C_1–C_6 алкилгетероциклоалкил, или R' и R" вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут необязательно образовывать 3–8-членное гетероциклоалкильное кольцо.

Если иное не ограничено определением отдельного заместителя, указанные выше химические фрагменты, такие как «алкильные», «алкенильные», «алкинильные», «арильные» и «гетероарильные» группы, могут быть необязательно замещены, например, 1–5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1–C_6 алкила, C_2–C_6 алкенила, C_2–C_6 алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1–C_6 алкиларила, C_1–C_6 алкилгетероарила, C_1–C_6 алкилциклоалкила, C_1–C_6-алкилгетероциклоалкила, амино, аммония, ацила, ацилокси, ациламино, аминокарбонила, алкоксикарбонила, уреидо, карбамата, арила, гетероарила, сульфинила, сульфонила, алкокси, сульфанила, галогена, карбокси, тригалогенметила, циано, гидрокси, меркапто или нитро и т.п. Замена может включать ситуации, когда соседние заместители подверглись замыканию цикла, например, замыканию цикла вицинальных функциональных заместителей для образования, например, лактамов, лактонов, циклических ангидридов, ацеталей, гемиацеталей, тиоацеталей, аминалей и гемиаминалей, образованных замыканием цикла, например, для получения защитной группы.

Краткое описание графических материалов

На **Фиг. 1** представлен график, демонстрирующий рассчитанные концентрации в плазме соединения (II) после введения 100 мг (третья кривая сверху), 300 мг (вторая кривая сверху) и 900 мг (первая кривая сверху) этого соединения субъекту-человеку через три дня после извлечения ооцитов у субъекта при подготовке к терапии по переносу эмбриона. Эти фармакокинетические профили представлены в сравнении с рассчитанной концентрацией в плазме атозибана (первая кривая снизу) у субъекта-человека после введения

атозибана через три дня после извлечения ооцитов при подготовке к терапии по переносу эмбриона. Указанные дозы соединения (II) вводили перорально субъекту-человеку. Атозибан вводили субъекту-человеку внутривенно в виде болюсной инфузии 6,75 мг с последующей инфузией 18 мг/час в течение 0–1 часа и последующей инфузией 6 мг/час в течение 1–3 часов.

На **Фиг. 2** приведено увеличенное изображение рассчитанных фармакокинетических профилей, показанных на Фиг. 1. В целях ясности ось x ограничена значениями от 2,9 дней до 3,5 дней после извлечения ооцитов.

На **Фиг. 3** представлена диаграмма, показывающая количество субъектов-людей, которые продемонстрировали (закрашенные круги) и не продемонстрировали (пустые круги) рождение живого ребенка в конце беременности после лечения с помощью плацебо (левая колонка) или 100 мг, 300 мг или 900 мг соединения (**II**) (первая, вторая и третья колонки справа, соответственно) за около 4 часа до переноса эмбриона, как описано в примере 1 ниже. Количество субъектов, которые продемонстрировали и не продемонстрировали рождение живого ребенка, наносили на график в зависимости от концентрации прогестерона в сыворотке до лечения у каждого субъекта в день переноса эмбриона, оно показано на оси y в единицах нМ. Горизонтальные линии через каждую колонку обозначают первый (25-й процентиль), второй (медиана) и третий (75-й процентиль) квартили концентраций прогестерона в сыворотке до введения дозы в день переноса эмбриона среди всех субъектов.

На **Фиг. 4** показан график, демонстрирующий процент субъектов-людей, которые дали положительный результат теста на беременность через 10 недель после извлечения ооцитов (черные столбцы), и субъектов, которые продемонстрировали рождение живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере 24 недели (серые столбцы), в исследовании, описанном в примере 1. Доли субъектов, которые продемонстрировали эти характеристики, наносят на график в виде функции квартиля концентрации прогестерона в сыворотке до лечения, как измерено в день переноса эмбриона, что показано на оси x.

На **Фиг. 5** показан график, демонстрирующий процент субъектов-людей, которые дали положительный результат теста на беременность через 10 недель после извлечения ооцитов (черные столбцы), и субъектов, которые продемонстрировали рождение живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере 24 недели (серые столбцы), в исследовании, описанном в примере 1. Доли, нанесенные на график на Фиг. 5, исключают данные субъектов, которые продемонстрировали концентрацию прогестерона в сыворотке до лечения в день переноса эмбриона в верхнем квартиле этой метрики.

На **Фиг. 6** показан график, демонстрирующий средний процент в плазме соединения (II) при введении субъектам-людям, которые прошли гормональное лечение, имитирующее такое лечение у пациентов, проходящих перенос замороженного и размороженного эмбриона в исследовании, описанном в примере 4. Точки данных обозначают среднюю концентрацию соединения (II) в плазме после однократного перорального введения соединения (II) в дозе 1800 мг (вверху) и 900 мг (внизу).

На **Фиг. 7** показан график, демонстрирующий эффект соединения (II) на сократимость матки у субъектов-людей, которые прошли гормональное лечение, имитирующее такое лечение у пациентов, проходящих перенос замороженного и размороженного эмбриона в исследовании, описанном в примере 4. Значения вдоль оси y представляют количество сокращений матки (СМ) в минуту. Значения вдоль оси x представляют время после введения разовой перорально дозы 1800 мг соединения (II) (снизу), разовой перорально дозы 900 мг соединения (II) (средняя) или разовой перорально дозы плацебо (сверху).

На **Фиг. 8** показан график, демонстрирующий эффект соединения (II) на эндометриальный кровоток у субъектов-людей, которые прошли гормональное лечение, имитирующее такое лечение у пациентов,

проходящих перенос замороженного и размороженного эмбриона в исследовании, описанном в примере 4. Значения вдоль оси y представляют индекс эндометриального кровотока (flow index — FI) — параметра, который пропорционален объемному количеству крови, циркулирующей через эндометрий за данный период времени. Значения вдоль оси x представляют время после введения разовой перорально дозы 1800 мг соединения (II) (средняя), разовой перорально дозы 900 мг соединения (II) (сверху) или разовой перорально дозы плацебо (снизу). § обозначает p-значение менее чем 0,10.

На **Фиг. 9** показан другой график, демонстрирующий эффект соединения (II) на эндометриальный кровоток у субъектов-людей, которые прошли гормональное лечение, имитирующее такое лечение у пациентов, проходящих перенос замороженного и размороженного эмбриона в исследовании, описанном в примере 4. Значения вдоль оси y представляют индекс эндометриальной васкуляризации (vascularity index — VI) — параметра, который пропорционален общему количеству кровеносных сосудов в эндометрии субъекта. Значения вдоль оси x представляют время после введения разовой перорально дозы 1800 мг соединения (II), разовой перорально дозы 900 мг соединения (II) или разовой перорально дозы плацебо. § обозначает p-значение менее чем 0,10.

На **Фиг. 10** показан дополнительный график, демонстрирующий эффект соединения (II) на эндометриальный кровоток у субъектов-людей, которые прошли гормональное лечение, имитирующее такое лечение у пациентов, проходящих перенос замороженного и размороженного эмбриона в исследовании, описанном в примере 4. Значения вдоль оси y представляют индекс васкулярного кровотока (vascularity flow index — VFI) — параметра, который пропорционален общему количеству крови, циркулирующей через заданный объем эндометрия субъекта. Значения вдоль оси x представляют время после введения разовой перорально дозы 1800 мг соединения (II), разовой перорально дозы 900 мг соединения (II) или разовой перорально дозы плацебо. § обозначает p-значение менее чем 0,10.

На **Фиг. 11** показан график, демонстрирующий эффект соединения (II) на эндометриальную экспрессию различных генов у субъектов-людей, которые прошли гормональное лечение, имитирующее такое лечение у пациентов, проходящих перенос замороженного и размороженного эмбриона в исследовании, описанном в примере 4. Анализ методом РНК-секвенирования использовали для сравнения экспрессии до лечения с экспрессией после лечения различных генов. Каждый ген представлен одной точкой на графике. Значения вдоль оси x представляют логарифм кратного изменения для каждого гена. Значения вдоль оси y представляют обратное значение частоты ложных открытий (false discovery rate — FDR). Гены, которые были определены как демонстрирующие по существу низкую FDR и по существу высокое кратное изменение (либо в положительном, либо в отрицательном направлении), показаны в прямоугольнике в верхней части Фиг. 11.

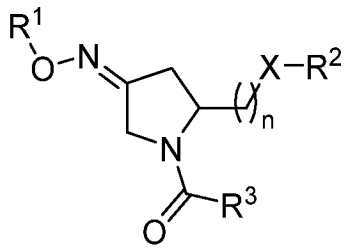
На **Фиг. 12** показана тепловая карта, демонстрирующая эффект соединения (II) на эндометриальную экспрессию различных генов у субъектов-людей, которые прошли гормональное лечение, имитирующее такое лечение у пациентов, проходящих перенос замороженного и размороженного эмбриона в исследовании, описанном в примере 4. Анализ методом РНК-секвенирования использовали для сравнения экспрессии до лечения с экспрессией после лечения различных генов. Каждая колонка на тепловой карте представляет уникальный профиль экспрессии генов определенного субъекта в исследовании после введения соединения (II) или плацебо.

На **Фиг. 13A–13C** показаны графики, демонстрирующие взаимосвязь между воздействием *in vivo* соединения (II) и вероятностью того, что субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, продемонстрирует благоприятный ответ на этот антагонист рецептора окситоцина. На Фиг. 13A показан график, демонстрирующий взаимосвязь между восприимчивостью к соединению (II) субъектов-людей,

проходящих терапию по переносу эмбриона, в виде функции смоделированной Cmax соединения (II), которая выражена в единицах нг/мл. На Фиг. 13B показан график, демонстрирующий взаимосвязь между восприимчивостью к соединению (II) субъектов-людей, проходящих терапию по переносу эмбриона, в виде функции смоделированного воздействия соединения (II), которое выражено в единицах площади под кривой (AUC) нг/мл*ч. Данные, показанные на Фиг. 13A и Фиг. 13B, были получены в ходе клинического исследования на людях с участием пациентов, проходящих терапию по переносу эмбриона, которым вводили соединение (II) в соответствии с протоколом, описанным в примере 1 ниже. На Фиг. 13A и Фиг. 13B восприимчивость представляет собой бинарную переменную, имеющую значение 0 или 1. Ответ 1 представляет положительный тест на беременность через 14 дней после имплантации эмбриона. Ответ 0 представляет отрицательный тест на беременность. Каждая точка представляет восприимчивость одного пациента. Точки рассеяны вокруг значений 0 и 1 оси y ради наглядности. Кривые на Фиг. 13A и Фиг. 13B представляют собой кривые регрессии сглаживания локально оцененной диаграммы рассеяния (locally estimated scatterplot smoothing — LOESS), демонстрирующие корреляцию между воздействием соединения (II) и восприимчивостью пациента. На Фиг. 13C показана корреляция между значениями смоделированного воздействия соединения (II) (используемыми в качестве входных переменных на Фиг. 13A и 13B) и наблюдаемого воздействия соединения (II). Линия, показанная на Фиг. 13C, представляет собой линию регрессии LOESS, указывающую на высокую степень корреляции между значениями смоделированного воздействия соединения (II) и значениями наблюдаемого воздействия соединения (II).

Подробное описание изобретения

В изобретении описаны композиции и способы для применения в сочетании со вспомогательной репродуктивной технологией. Например, композиции и способы, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения субъектов, проходящих терапию по переносу эмбриона, путем введения субъекту антагониста окситоцина, чтобы улучшить состояние имплантационной готовности субъекта и снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона. Композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут аналогичным образом снижать вероятность выкидыша у субъекта, прошедшего терапию по переносу эмбриона. Используя способы, описанные в настоящем документе, антагонист окситоцина можно вводить субъекту до, во время и/или после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта, чтобы способствовать успешной имплантации эмбриона и сохранению беременности. Антагонист окситоцина можно вводить в виде разовой дозы или в виде нескольких доз, например, доз с различной силой действия или повторных доз с одинаковой силой действия. Например, антагонист окситоцина можно вводить в виде разовой высокой дозы или в виде нескольких доз с более низкой силой действия, чтобы достичь максимальной концентрации в плазме антагониста окситоцина. Антагонисты окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя соединения пирролидин-3-он оксима, представленные формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

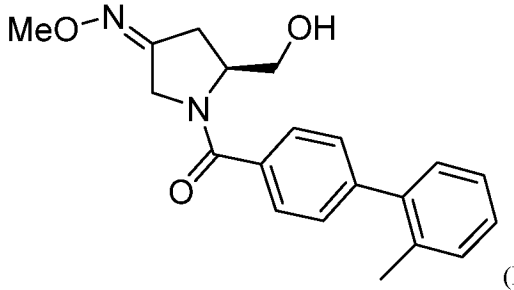
R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо. Соединения такого рода описаны, например, в патенте США № 7115754, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Например, антагонисты окситоцина, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**) ниже.



(**II**)

Используя способы, описанные в настоящем документе, можно вводить антагонист окситоцина, такой как соединение (I) или соединение (II), субъекту, такому как субъект-млекопитающее (например, субъект-человек женского пола), чтобы способствовать улучшению состояния имплантационной готовности, снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или предотвратить выкидыш у субъекта после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта. В соответствии со способами, описанными в настоящем документе, соединение формулы (I), такое как соединение (II), могут вводить субъекту до, одновременно с и/или после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта, чтобы достичь концентрации в сыворотке соединения, например, от около 1 мкМ до около 20 мкМ.

Дополнительные антагонисты окситоцина, которые могут использоваться в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, а также их производные, среди прочего. Например, антагонисты окситоцина, которые могут использоваться в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя эпельсибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286 или 8815856, описание

каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Дополнительные антагонисты окситоцина, которые могут использоваться в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя ретосибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179 или 9452169, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Антагонисты окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, дополнительно включают в себя барусибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 6143722; 7091314; 7816489 или 9579305, или WO 2017/060339, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Антагонисты окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, дополнительно включают в себя атозибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 4504469 или 4402942, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Используя способы, описанные в настоящем документе, можно вводить один из указанных выше антагонистов окситоцина субъекту, такому как субъект-млекопитающее (например, субъект-человек женского пола), чтобы снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона. В соответствии со способами, описанными в настоящем документе, один из указанных выше антагонистов окситоцина можно вводить субъекту до, одновременно с и/или после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта, чтобы способствовать улучшению состояния имплантационной готовности, снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или предотвратить выкидыш у субъекта после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

Субъект может быть таким, который ранее прошел одну или более успешных или неуспешных процедур по имплантации эмбриона. Альтернативно, субъект может быть таким, который ранее не проходил цикл по переносу эмбриона. В соответствии со способами, описанными в настоящем документе, один или более эмбрионов, которые в конечном итоге переносят субъекту, могут быть получены, например, путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) в яйцеклетку, выделенную или полученную от субъекта или донора. В случаях, когда яйцеклетку выделяют или получают от субъекта, яйцеклетку могут выделять у субъекта непосредственно или могут получать *ex vivo* путем индуцирования созревания одного или более ооцитов, выделенных у субъекта. Яйцеклетки или ооциты могут выделять у субъекта, например, за от около 1 дня до около 7 дней до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления яйцеклетки или ооциты выделяют у субъекта за от около 2 дней до около 5 дней до переноса эмбриона (например, за 2 дня, 3 дня, 4 дня или 5 дней до переноса эмбриона). После оплодотворения яйцеклетки путем приведения в контакт с одним или более спермиями впоследствии образованная зигота может созревать *ex vivo* с целью получения эмбриона, такого как морула или бластула (например, бластоциста млекопитающего), который затем могут переносить в матку субъекта для имплантации в эндометрий. Переносы эмбрионов, которые могут быть выполнены с использованием способов, описанных в настоящем документе, включают в себя переносы свежих эмбрионов, при которых яйцеклетку или ооцит, используемые для получения эмбриона, извлекают у субъекта и последующий эмбрион переносят субъекту в течение одного и того же менструального цикла. Эмбрион могут альтернативно получать и криоконсервировать для долгосрочного хранения перед переносом субъекту.

В настоящем раскрытии дополнительно описаны схемы применения, которые могут применяться к субъекту, проходящему терапию по переносу эмбриона с помощью антагониста окситоцина, такого как соединение формулы (I) или формулы (II), или другого антагониста окситоцина, описанного в настоящем документе, такого как эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, или их соль, производное, вариант, кристаллическая форма или состав. Используя способы, описанные в настоящем документе, антагонист окситоцина, такой как один из указанных выше агентов, могут вводить субъекту до, во время или после переноса эмбриона, чтобы улучшить состояние имплантационной готовности, способствовать успешной имплантации эмбриона и/или предотвратить выкидыш у субъекта.

Например, соединение формулы (I) или формулы (II) можно вводить субъекту в течение нескольких часов до переноса эмбрионов, например, от около 1 часа до около 24 часов до переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта, например, в виде разовой дозы от около 1500 мг до около 2700 мг (например, в количестве от 1510 мг до 2090 мг на дозу, от 1520 мг до 2080 мг на дозу, от 1530 мг до 2070 мг на дозу, от 1540 мг до 2060 мг на дозу, от 1550 мг до 2050 мг на дозу, от 1560 мг до 2040 мг на дозу, от 1570 мг до 2030 мг на дозу, от 1580 мг до 2020 мг на дозу, от 1590 мг до 2010 мг на дозу, от 1600 мг до 2000 мг на дозу, от 1610 мг до 1990 мг на дозу, от 1620 мг до 1980 мг на дозу, от 1630 мг до 1970 мг на дозу, от 1640 мг до 1960 мг на дозу, от 1650 мг до 1950 мг на дозу, от 1660 мг до 1940 мг на дозу, от 1670 мг до 1930 мг на дозу, от 1680 мг до 1920 мг на дозу, от 1690 мг до 1910 мг на дозу, от 1700 мг до 1900 мг на дозу, от 1710 мг до 1890 мг на дозу, от 1720 мг до 1880 мг на дозу, от 1730 мг до 1870 мг на дозу, от 1740 мг до 1860 мг на дозу, от 1750 мг до 1850 мг на дозу, от 1760 мг до 1,840 мг на дозу, от 1770 мг до 1830 мг на дозу, от 1780 мг до 1820 мг на дозу или от 1790 мг до 1810 мг на дозу, например, в количестве около 1500 мг, 1501 мг, 1502 мг, 1503 мг, 1504 мг, 1505 мг, 1506 мг, 1507 мг, 1508 мг, 1509 мг, 1510 мг, 1511 мг, 1512 мг, 1513 мг, 1514 мг, 1515 мг, 1516 мг, 1517 мг, 1518 мг, 1519 мг, 1520 мг, 1521 мг, 1522 мг, 1523 мг, 1524 мг, 1525 мг, 1526 мг, 1527 мг, 1528 мг, 1529 мг, 1530 мг, 1531 мг, 1532 мг, 1533 мг, 1534 мг, 1535 мг, 1536 мг, 1537 мг, 1538 мг, 1539 мг, 1540 мг, 1541 мг, 1542 мг, 1543 мг, 1544 мг, 1545 мг, 1546 мг, 1547 мг, 1548 мг, 1549 мг, 1550 мг, 1551 мг, 1552 мг, 1553 мг, 1554 мг, 1555 мг, 1556 мг, 1557 мг, 1558 мг, 1559 мг, 1560 мг, 1561 мг, 1562 мг, 1563 мг, 1564 мг, 1565 мг, 1566 мг, 1567 мг, 1568 мг, 1569 мг, 1570 мг, 1571 мг, 1572 мг, 1573 мг, 1574 мг, 1575 мг, 1576 мг, 1577 мг, 1578 мг, 1579 мг, 1580 мг, 1581 мг, 1582 мг, 1583 мг, 1584 мг, 1585 мг, 1586 мг, 1587 мг, 1588 мг, 1589 мг, 1590 мг, 1591 мг, 1592 мг, 1593 мг, 1594 мг, 1595 мг, 1596 мг, 1597 мг, 1598 мг, 1599 мг, 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778

мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг, 2000 мг, 2001 мг, 2002 мг, 2003 мг, 2004 мг, 2005 мг, 2006 мг, 2007 мг, 2008 мг, 2009 мг, 2010 мг, 2011 мг, 2012 мг, 2013 мг, 2014 мг, 2015 мг, 2016 мг, 2017 мг, 2018 мг, 2019 мг, 2020 мг, 2021 мг, 2022 мг, 2023 мг, 2024 мг, 2025 мг, 2026 мг, 2027 мг, 2028 мг, 2029 мг, 2030 мг, 2031 мг, 2032 мг, 2033 мг, 2034 мг, 2035 мг, 2036 мг, 2037 мг, 2038 мг, 2039 мг, 2040 мг, 2041 мг, 2042 мг, 2043 мг, 2044 мг, 2045 мг, 2046 мг, 2047 мг, 2048 мг, 2049 мг, 2050 мг, 2051 мг, 2052 мг, 2053 мг, 2054 мг, 2055 мг, 2056 мг, 2057 мг, 2058 мг, 2059 мг, 2060 мг, 2061 мг, 2062 мг, 2063 мг, 2064 мг, 2065 мг, 2066 мг, 2067 мг, 2068 мг, 2069 мг, 2070 мг, 2071 мг, 2072 мг, 2073 мг, 2074 мг, 2075 мг, 2076 мг, 2077 мг, 2078 мг, 2079 мг, 2080 мг, 2081 мг, 2082 мг, 2083 мг, 2084 мг, 2085 мг, 2086 мг, 2087 мг, 2088 мг, 2089 мг, 2090 мг, 2091 мг, 2092 мг, 2093 мг, 2094 мг, 2095 мг, 2096 мг, 2097 мг, 2098 мг, 2099 мг или 2100 мг на дозу, например, в количестве около 1800 мг на дозу; или в количестве от около 2100 мг до около 2700 мг на дозу, например, в количестве около 2100 мг, 2101 мг, 2102 мг, 2103 мг, 2104 мг, 2105 мг, 2106 мг, 2107 мг, 2108 мг, 2109 мг, 2110 мг, 2111 мг, 2112 мг, 2113 мг, 2114 мг, 2115 мг, 2116 мг, 2117 мг, 2118 мг, 2119 мг, 2120 мг, 2121 мг, 2122 мг, 2123 мг, 2124 мг, 2125 мг, 2126 мг, 2127 мг, 2128 мг, 2129 мг, 2130 мг, 2131 мг, 2132 мг, 2133 мг, 2134 мг, 2135 мг, 2136 мг, 2137 мг, 2138 мг, 2139 мг, 2140 мг, 2141 мг, 2142 мг, 2143 мг, 2144 мг, 2145 мг, 2146 мг, 2147 мг, 2148 мг, 2149 мг, 2150 мг, 2151 мг, 2152 мг, 2153 мг, 2154 мг, 2155 мг, 2156 мг, 2157 мг, 2158 мг, 2159 мг, 2160 мг, 2161 мг, 2162 мг, 2163 мг, 2164 мг, 2165 мг, 2166 мг, 2167 мг, 2168 мг, 2169 мг, 2170 мг, 2171 мг, 2172 мг, 2173 мг, 2174 мг, 2175 мг, 2176 мг, 2177 мг, 2178 мг, 2179 мг, 2180 мг, 2181 мг, 2182 мг, 2183 мг, 2184 мг, 2185 мг, 2186 мг, 2187 мг, 2188 мг, 2189 мг, 2190 мг, 2191 мг, 2192 мг, 2193 мг, 2194 мг, 2195 мг, 2196 мг, 2197 мг, 2198 мг, 2199 мг, 2200 мг, 2201 мг, 2202 мг, 2203 мг, 2204 мг, 2205 мг, 2206 мг, 2207 мг, 2208 мг, 2209 мг, 2210 мг, 2211 мг, 2212 мг, 2213 мг, 2214 мг, 2215 мг, 2216 мг, 2217 мг, 2218 мг, 2219 мг, 2220 мг, 2221 мг, 2222 мг, 2223 мг, 2224 мг, 2225 мг, 2226 мг, 2227 мг, 2228 мг, 2229 мг, 2230 мг, 2231 мг, 2232 мг, 2233 мг, 2234 мг, 2235 мг, 2236 мг, 2237 мг, 2238 мг, 2239 мг, 2240 мг, 2241 мг, 2242 мг, 2243 мг, 2244 мг, 2245 мг, 2246 мг, 2247 мг, 2248 мг, 2249 мг, 2250 мг, 2251 мг, 2252 мг, 2253 мг, 2254 мг, 2255 мг, 2256 мг, 2257 мг, 2258 мг, 2259 мг, 2260 мг, 2261 мг, 2262 мг, 2263 мг, 2264 мг, 2265 мг, 2266 мг, 2267 мг, 2268 мг, 2269 мг, 2270 мг, 2271 мг, 2272 мг, 2273 мг, 2274 мг, 2275 мг, 2276 мг, 2277 мг, 2278 мг, 2279 мг, 2280 мг, 2281 мг, 2282 мг, 2283 мг, 2284 мг,

2285 мг, 2286 мг, 2287 мг, 2288 мг, 2289 мг, 2290 мг, 2291 мг, 2292 мг, 2293 мг, 2294 мг, 2295 мг, 2296 мг, 2297 мг, 2298 мг, 2299 мг, 2300 мг, 2301 мг, 2302 мг, 2303 мг, 2304 мг, 2305 мг, 2306 мг, 2307 мг, 2308 мг, 2309 мг, 2310 мг, 2311 мг, 2312 мг, 2313 мг, 2314 мг, 2315 мг, 2316 мг, 2317 мг, 2318 мг, 2319 мг, 2320 мг, 2321 мг, 2322 мг, 2323 мг, 2324 мг, 2325 мг, 2326 мг, 2327 мг, 2328 мг, 2329 мг, 2330 мг, 2331 мг, 2332 мг, 2333 мг, 2334 мг, 2335 мг, 2336 мг, 2337 мг, 2338 мг, 2339 мг, 2340 мг, 2341 мг, 2342 мг, 2343 мг, 2344 мг, 2345 мг, 2346 мг, 2347 мг, 2348 мг, 2349 мг, 2350 мг, 2351 мг, 2352 мг, 2353 мг, 2354 мг, 2355 мг, 2356 мг, 2357 мг, 2358 мг, 2359 мг, 2360 мг, 2361 мг, 2362 мг, 2363 мг, 2364 мг, 2365 мг, 2366 мг, 2367 мг, 2368 мг, 2369 мг, 2370 мг, 2371 мг, 2372 мг, 2373 мг, 2374 мг, 2375 мг, 2376 мг, 2377 мг, 2378 мг, 2379 мг, 2380 мг, 2381 мг, 2382 мг, 2383 мг, 2384 мг, 2385 мг, 2386 мг, 2387 мг, 2388 мг, 2389 мг, 2390 мг, 2391 мг, 2392 мг, 2393 мг, 2394 мг, 2395 мг, 2396 мг, 2397 мг, 2398 мг, 2399 мг, 2400 мг, 2401 мг, 2402 мг, 2403 мг, 2404 мг, 2405 мг, 2406 мг, 2407 мг, 2408 мг, 2409 мг, 2410 мг, 2411 мг, 2412 мг, 2413 мг, 2414 мг, 2415 мг, 2416 мг, 2417 мг, 2418 мг, 2419 мг, 2420 мг, 2421 мг, 2422 мг, 2423 мг, 2424 мг, 2425 мг, 2426 мг, 2427 мг, 2428 мг, 2429 мг, 2430 мг, 2431 мг, 2432 мг, 2433 мг, 2434 мг, 2435 мг, 2436 мг, 2437 мг, 2438 мг, 2439 мг, 2440 мг, 2441 мг, 2442 мг, 2443 мг, 2444 мг, 2445 мг, 2446 мг, 2447 мг, 2448 мг, 2449 мг, 2450 мг, 2451 мг, 2452 мг, 2453 мг, 2454 мг, 2455 мг, 2456 мг, 2,457 мг, 2,458 мг, 2,459 мг, 2,460 мг, 2,461 мг, 2462 мг, 2463 мг, 2464 мг, 2465 мг, 2466 мг, 2467 мг, 2468 мг, 2469 мг, 2470 мг, 2471 мг, 2472 мг, 2473 мг, 2474 мг, 2475 мг, 2476 мг, 2477 мг, 2478 мг, 2479 мг, 2480 мг, 2481 мг, 2482 мг, 2483 мг, 2484 мг, 2485 мг, 2486 мг, 2487 мг, 2488 мг, 2489 мг, 2490 мг, 2491 мг, 2492 мг, 2493 мг, 2494 мг, 2495 мг, 2496 мг, 2497 мг, 2498 мг, 2499 мг, 2500 мг, 2501 мг, 2502 мг, 2503 мг, 2504 мг, 2505 мг, 2506 мг, 2507 мг, 2508 мг, 2509 мг, 2510 мг, 2511 мг, 2512 мг, 2513 мг, 2514 мг, 2515 мг, 2516 мг, 2517 мг, 2518 мг, 2519 мг, 2520 мг, 2521 мг, 2522 мг, 2523 мг, 2524 мг, 2525 мг, 2526 мг, 2527 мг, 2528 мг, 2529 мг, 2530 мг, 2531 мг, 2532 мг, 2533 мг, 2534 мг, 2535 мг, 2536 мг, 2537 мг, 2538 мг, 2539 мг, 2540 мг, 2541 мг, 2542 мг, 2543 мг, 2544 мг, 2545 мг, 2546 мг, 2547 мг, 2548 мг, 2549 мг, 2550 мг, 2551 мг, 2552 мг, 2553 мг, 2554 мг, 2555 мг, 2556 мг, 2557 мг, 2558 мг, 2559 мг, 2560 мг, 2561 мг, 2562 мг, 2563 мг, 2564 мг, 2565 мг, 2566 мг, 2567 мг, 2568 мг, 2569 мг, 2570 мг, 2571 мг, 2572 мг, 2573 мг, 2574 мг, 2575 мг, 2576 мг, 2577 мг, 2578 мг, 2579 мг, 2580 мг, 2581 мг, 2582 мг, 2583 мг, 2584 мг, 2585 мг, 2,586 мг, 2,587 мг, 2588 мг, 2589 мг, 2590 мг, 2591 мг, 2,592 мг, 2,593 мг, 2594 мг, 2595 мг, 2596 мг, 2597 мг, 2598 мг, 2599 мг, 2600 мг, 2601 мг, 2602 мг, 2603 мг, 2604 мг, 2605 мг, 2606 мг, 2607 мг, 2608 мг, 2609 мг, 2610 мг, 2611 мг, 2612 мг, 2613 мг, 2614 мг, 2615 мг, 2616 мг, 2617 мг, 2618 мг, 2619 мг, 2620 мг, 2621 мг, 2622 мг, 2623 мг, 2624 мг, 2625 мг, 2626 мг, 2627 мг, 2628 мг, 2629 мг, 2630 мг, 2631 мг, 2632 мг, 2633 мг, 2634 мг, 2635 мг, 2636 мг, 2637 мг, 2638 мг, 2639 мг, 2640 мг, 2641 мг, 2642 мг, 2643 мг, 2644 мг, 2645 мг, 2646 мг, 2647 мг, 2648 мг, 2649 мг, 2650 мг, 2651 мг, 2652 мг, 2653 мг, 2654 мг, 2655 мг, 2656 мг, 2657 мг, 2658 мг, 2659 мг, 2660 мг, 2661 мг, 2662 мг, 2663 мг, 2664 мг, 2665 мг, 2666 мг, 2667 мг, 2668 мг, 2669 мг, 2670 мг, 2671 мг, 2672 мг, 2673 мг, 2674 мг, 2675 мг, 2676 мг, 2677 мг, 2678 мг, 2679 мг, 2680 мг, 2681 мг, 2682 мг, 2683 мг, 2684 мг, 2685 мг, 2686 мг, 2687 мг, 2688 мг, 2689 мг, 2690 мг, 2691 мг, 2692 мг, 2693 мг, 2694 мг, 2695 мг, 2696 мг, 2697 мг, 2698 мг, 2699 мг или 2700 мг) субъекту или в виде нескольких доз с более низкой силой действия, составляющих в общей сложности одну из вышеуказанных дозировок (например, в виде двух или более доз с более низкой силой действия, составляющих в общей сложности около 1800 мг, около 2100 мг или около 2400 мг).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту за от около 1 часа до около 12 часов до переноса эмбриона, например, за около 4 часа до переноса эмбриона. Используя способы, описанные в настоящем документе, антагонист окситоцина, например, соединение формулы (I) или формулы (II), можно вводить субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, например, в течение 60 минут от переноса эмбриона, например, в виде разовой дозы от около 1500 мг до около 2700 мг,

например, в виде разовой дозы около 1800 мг, около 2100 мг, или около 2400 мг, или в виде нескольких доз с более низкой силой действия, составляющих в общей сложности около 1800 мг, около 2100 мг или около 2400 мг. Дополнительно или альтернативно, антагонист окситоцина можно вводить субъекту после переноса эмбриона, например, от около 1 часа до около 24 часов после переноса эмбриона. Например, антагонист окситоцина можно вводить после переноса эмбриона в виде разовой дозы от около 1500 мг до около 2700 мг, например, в виде разовой дозы около 1800 мг, около 2100 мг или около 2400 мг, или в виде нескольких доз с более низкой силой действия, составляющих в общей сложности около 1800 мг, около 2100 мг или около 2400 мг. При схемах применения, когда антагонист окситоцина вводят в виде нескольких доз, соединение (например, соединение (I) или соединение (II)) могут вводить в виде нескольких доз в день, например, от 1 дозы до 7 доз в день Дозирование могут прекращать, например, в день переноса эмбриона субъекту или могут продолжать после переноса эмбриона.

В следующих разделах дается описание различных антагонистов окситоцина, пригодных в сочетании с композициями и способами, представленными в изобретении, а также описание схем применения, которые могут направлять введение антагонистов окситоцина субъекту, чтобы улучшить состояние имплантационной готовности при переносе эмбриона, снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или предотвратить выкидыш у субъекта, проходящего процедуры вспомогательной репродуктивной технологии.

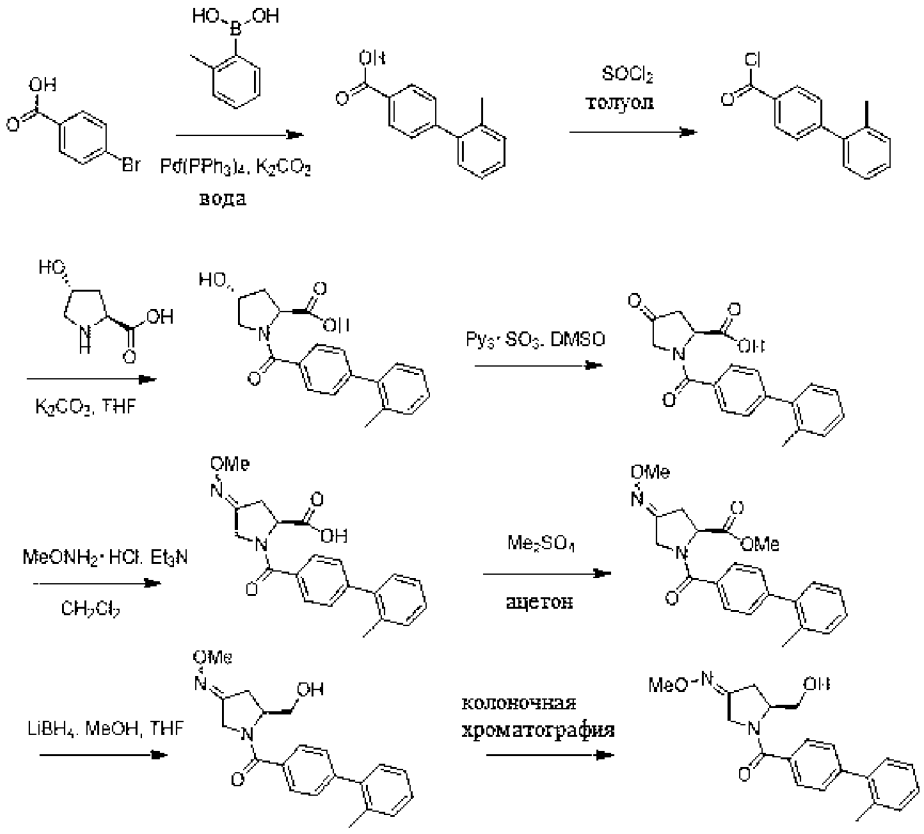
(3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим (соединение II)

Соединения формулы (I), такие как (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленные формулой (II), выше, являются непептидными антагонистами окситоцина, которые можно использовать для улучшения состояния имплантационной готовности, стимуляции успешной имплантации эмбриона и снижения вероятности выкидыша у субъектов, которые проходят или прошли терапию по переносу эмбриона. Соединение (II), в частности, является активным при пероральном введении антагонистом окситоцина, способным ингибировать рецептор окситоцина человека с K_i 52 нМ и подавлять мобилизацию Ca^{2+} в культивируемых клетках HEK293EBNA с IC_{50} 81 нМ. Кроме того, соединение (II) избирательно ингибирует рецептор окситоцина по сравнению с рецептором вазопрессина VIa, поскольку соединение (II) ингибирует рецептор вазопрессина VIa с K_i 120 нМ. Соединение (II) дополнительно демонстрирует множество благоприятных фармакокинетических свойств, поскольку это соединение демонстрирует пероральную биодоступность 42–100% с периодом полувыведения из сыворотки 11–12 часов и t_{max} около 1–4 часа. Указанные выше биохимические свойства соединения (II), а также способы синтеза и очистки этого соединения подробно описаны, например, в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Синтез соединения (II)

Пример процедуры синтеза соединения (II) показан на схеме 1 ниже.

Схема 1. Пример синтеза соединения (II)



Чистота соединения (II)

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II) (т. е. (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим), является по существу чистым. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более). Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения, таких как побочный продукт, образованный в процессе синтеза данного соединения, как описано в патенте США № 9670155. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие

как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении его (3*E*)-диастереомера (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 15% (3*E*)-диастереомера. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 14%, менее 13%, менее 12%, менее 11%, менее 10%, менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2%, менее 1%, менее 0,1%, менее 0,01%, менее 0,001% или менее (3*E*)-диастереомера. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

Терапевтическая активность

Настоящее изобретение частично основано на обнаружении того, что соединения формулы (I), такие как соединение (II), способны обеспечивать успешную имплантацию в эндометрий перенесенного эмбриона у субъектов-людей женского пола и продлевать продолжительность беременности по сравнению с субъектами, не получавшими лечение этим соединением. В частности, было обнаружено, что соединение (II) снижает риск неудачной имплантации эмбриона в клинических исследованиях, проводимых с участием субъектов-людей, которые ранее прошли гиперстимуляцию яичников и извлечение ооцитов. Было обнаружено, что соединения формулы (I), такие как соединение (II), повышают частоту успешной имплантации эмбриона, как оценено с помощью различных показателей. Было обнаружено, что эти проявления включают в себя повышение частоты положительных тестов на беременность через 14 дней, 6 недель и 10 недель после переноса эмбриона и/или извлечения ооцитов, а также повышение частоты рождения живых детей на гестационном сроке по меньшей мере 24 недели.

Антагонисты окситоцина, такие как соединения формулы (I) и (II), и другие антагонисты, описанные в настоящем документе, являются особенно эффективными у субъектов, которые не демонстрируют повышенные концентрации в сыворотке прогестерона (P4). Например, как подробно описано в примере 1 ниже, было обнаружено, что соединение (II) улучшает частоту успешной имплантации эмбриона (например, как оценено с помощью указанных выше показателей) дозозависимым образом. Было обнаружено, что такой дозозависимый ответ был особенно сильным у субъектов, которые демонстрировали концентрацию в сыворотке P4 до лечения менее чем 320 нМ, например, от около 200 нМ до около 300 нМ или менее. Указанные выше концентрации P4 измеряли в день переноса одного или более эмбрионов субъекту. Эти повышенные уровни P4 свидетельствуют о повышенной концентрации P4 в пределах около 48 часов от окончательного созревание фолликулов (например, с помощью введения ХГЧ) и/или в день извлечения ооцита или яйцеклетки у субъекта, например, концентрации P4 от 1,0 нг/мл до 2,0 нг/мл (например,

концентрации P4 1,0 нг/мл, 1,1 нг/мл, 1,2 нг/мл, 1,3 нг/мл, 1,4 нг/мл, 1,5 нг/мл, 1,6 нг/мл, 1,7 нг/мл, 1,8 нг/мл, 1,9 нг/мл или 2,0 нг/мл, и в частности, 1,5 нг/мл). Таким образом, было обнаружено, что склонность субъекта получить пользу от лечения антагонистом окситоцина, таким как соединение формулы (I) или (II), или другим антагонистом окситоцина, описанным в настоящем документе, таким как эпельсибан, ретосибан, барусибан или атозибан, или их соль, производное, вариант, кристаллическая форма или состав, можно определить на основе уровня в сыворотке P4 до лечения у субъекта.

Используя композиции и способы, описанные в настоящем документе, специалист в данной области сможет оценить вероятность получения субъектом пользы (например, улучшения (т. е. повышения) состояния имплантационной готовности) от лечения антагонистом окситоцина путем определения концентрации в сыворотке P4 у субъекта до лечения антагонистом окситоцина. Если субъект демонстрирует концентрацию в сыворотке P4 ниже эталонного уровня, например, концентрацию в сыворотке P4 ниже 320 нМ в день переноса эмбриона (например, вплоть до 24 часов до запланированного переноса эмбриона, например, непосредственно перед запланированным переносом эмбриона) или концентрацию в сыворотке P4 менее 1,5 нг/мл в пределах около 48 часов от окончательного созревание фолликулов (например, с помощью введения ХГЧ) и/или в день извлечения ооцита или яйцеклетки (например, от 1 до 7 дней до переноса эмбриона для пациента, проходящего процедуру ЭКО-ПЭ, например, от 3 до 5 дней до переноса эмбриона для пациента, проходящего процедуру ЭКО-ПЭ), субъекту могут вводить антагонист окситоцина, например, до, одновременно с и/или после переноса одного или более эмбрионов субъекту. Если субъект демонстрирует концентрацию в сыворотке P4 выше эталонного уровня, например, концентрацию в сыворотке P4 выше 320 нМ в день переноса эмбриона (например, вплоть до 24 часов до запланированного переноса эмбриона, например, непосредственно перед запланированным переносом эмбриона) или концентрацию в сыворотке P4 более 1,5 нг/мл в день извлечения ооцита или яйцеклетки (например, от 1 до 7 дней до переноса эмбриона для пациента, проходящего процедуру ЭКО-ПЭ, например, от 3 до 5 дней до переноса эмбриона для пациента, проходящего процедуру ЭКО-ПЭ), врач-специалист в данной области может определить, что субъекту не будут вводить антагонист окситоцина и/или что извлечение ооцита или яйцеклетки либо перенос эмбриона для субъекта переназначат на такое время, когда концентрация в сыворотке P4 у субъекта снизится ниже эталонного уровня P4.

Кроме того, не ограничиваясь конкретным механизмом, было обнаружено, что антагонисты окситоцина, такие как соединения формулы (I) и (II), и другие антагонисты окситоцина, описанные в настоящем документе, могут способствовать временной сверхэкспрессии простагландина F2α (PGF2α) и простагландина E2 (PGE2) и впоследствии ингибировать распространение передачи сигналов PGF2α. Ослабление передачи сигналов PGF2α может происходить, например, путем десенсибилизации рецептора PGF2α в ответ на первоначальную вспышку секреции PGF2α. Такой паттерн (i) временно повышенной экспрессии PGF2α с последующим (ii) уменьшением передачи сигналов PGF2α, индуцированным антагонистами окситоцина, такими как соединения формулы (I) и (II), а также другими антагонистами окситоцина, описанными в настоящем документе, может в свою очередь улучшать состояние имплантационной готовности к одному или более экзогенным эмбрионам, тем самым способствуя имплантации в эндометрий и снижению вероятности неудачной имплантации эмбриона. Следует отметить, что P4 является отрицательным регулятором экспрессии PGF2α, что может объяснять, почему антагонисты окситоцина, такие как соединения формулы (I) и (II), среди других антагонистов окситоцина, описанных в настоящем документе, могут иметь особенно устойчивый терапевтический эффект на субъектов, которые не демонстрируют повышенные концентрации в сыворотке P4 до лечения. Такие субъекты включают в себя

субъектов, которые не демонстрируют концентрации в сыворотке P4 до лечения 320 нМ или выше в день переноса эмбриона и/или концентрации в сыворотке P4 до лечения 1,5 нг/мл или выше в день извлечения ооцита или яйцеклетки, как описано в примерах 1 и 2 ниже.

Указанные выше открытия образуют важную основу для схем применения антагонистов окситоцина, описанных в настоящем документе. Для оптимального улучшения состояния имплантационной готовности к одному или более перенесенным эмбрионам соединения формул (I) и (II), а также дополнительные антагонисты окситоцина, описанные в настоящем документе и известные в данной области, такие как эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, или их соль, производное, вариант, кристаллическая форма или состав, могут вводить субъекту с целью насыщения рецептора окситоцина и достижения полного (т. е. 100%) ингибирования рецептора в момент имплантации эмбриона. Этого можно достичь, например, путем введения соединений формул (I) и (II) или другого антагониста окситоцина, описанного в настоящем документе или известного в данной области, такого как эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, или их соль, производное, вариант, кристаллическая форма или состав, субъекту, проходящему терапию по переносу эмбриона, так чтобы была достигнута максимальная концентрация в плазме соединения на момент переноса эмбриона.

Например, соединения формул (I) или (II) могут вводить субъекту за от около 1 часа до около 24 часов до переноса эмбриона, например, от около 1 часа до около 8 часов до переноса эмбриона, чтобы достичь максимальной концентрации в плазме соединения на момент переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят за около 4 часа до переноса эмбриона, поскольку было обнаружено, что пероральное введение различных доз соединения (II) приводит к пиковой концентрации в плазме соединения через от около 1 час до около 4 часов после введения соединения. Соединения формулы (I) или (II) могут вводить до, во время и/или после переноса эмбриона, чтобы улучшить состояние имплантационной готовности и способствовать успешной имплантации эмбриона, например, как описано ниже.

В следующих разделах более подробно описываются дополнительные антагонисты окситоцина, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами по изобретению, а также схемы дозирования для введения антагонистов окситоцина субъектам, проходящим терапию по переносу эмбриона, и способы оценки того, сможет ли субъект получить пользу от лечения антагонистами окситоцина, на основе уровня(-ей) прогестерона до лечения у субъекта.

Схемы применения антагонистов окситоцина

Чтобы способствовать состоянию имплантационной готовности и успешной имплантации эмбриона и снизить вероятность выкидыша у субъекта, который проходит или прошел терапию по переносу эмбриона, соединения формулы (I) или (II) или другой антагонист окситоцина, описанный в настоящем документе, могут вводить субъекту (например, субъекту-человеку) до, во время или после переноса эмбриона. В каждом случае соединения формулы (I) или (II) или другой антагонист окситоцина, описанный в настоящем документе, могут вводить субъекту с целью насыщения рецептора окситоцина и достижения ингибирования (например, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% ингибирования) рецептора до переноса эмбриона, в момент переноса эмбриона и/или после переноса эмбриона.

Введение, начиная с момента до начала терапии по переносу эмбриона

Соединения формулы (I) или (II) или другой антагонист окситоцина, описанный в настоящем документе, такой как эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, или их соль, производное, вариант,

кристаллическую форму или состав, могут вводить субъекту до переноса эмбриона, например, за от около 1 часа до около 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту, чтобы достичь максимальной концентрации в плазме соединения на момент переноса эмбриона. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту за от около 1 часа до около 8 часов до переноса эмбриона, например, за около четыре часа до переноса эмбриона.

Соединения формулы (I) или (II) можно вводить субъекту, проходящему терапию по переносу эмбриона в виде разовой дозы, например, в виде разовой дозы от около 1500 мг до около 2700 мг, например, в виде разовой дозы от 1500 мг до 2100 мг, от 1510 мг до 2090 мг, от 1520 мг до 2080 мг на дозу, от 1530 мг до 2070 мг на дозу, от 1540 мг до 2060 мг на дозу, от 1550 мг до 2050 мг на дозу, от 1560 мг до 2040 мг на дозу, от 1570 мг до 2030 мг на дозу, от 1580 мг до 2020 мг на дозу, от 1590 мг до 2,010 мг на дозу, от 1600 мг до 2000 мг на дозу, от 1610 мг до 1990 мг на дозу, от 1620 мг до 1980 мг на дозу, от 1630 мг до 1970 мг на дозу, от 1640 мг до 1960 мг на дозу, от 1650 мг до 1950 мг на дозу, от 1660 мг до 1940 мг на дозу, от 1670 мг до 1930 мг на дозу, от 1680 мг до 1920 мг на дозу, от 1690 мг до 1910 мг на дозу, от 1700 мг до 1900 мг на дозу, от 1710 мг до 1890 мг на дозу, от 1720 мг до 1880 мг на дозу, от 1730 мг до 1870 мг на дозу, от 1740 мг до 1860 мг на дозу, от 1750 мг до 1850 мг на дозу, от 1760 мг до 1840 мг на дозу, от 1770 мг до 1830 мг на дозу, от 1780 мг до 1820 мг на дозу или от 1790 мг до 1810 мг на дозу.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от 1500 мг до 2100 мг на дозу, например, в количестве от 1510 мг до 2090 мг на дозу, от 1520 мг до 2080 мг на дозу, от 1530 мг до 2070 мг на дозу, от 1540 мг до 2060 мг на дозу, от 1550 мг до 2050 мг на дозу, от 1560 мг до 2040 мг на дозу, от 1570 мг до 2030 мг на дозу, от 1580 мг до 2020 мг на дозу, от 1590 мг до 2010 мг на дозу, от 1600 мг до 2000 мг на дозу, от 1610 мг до 1990 мг на дозу, от 1620 мг до 1980 мг на дозу, от 1630 мг до 1970 мг на дозу, от 1640 мг до 1960 мг на дозу, от 1650 мг до 1950 мг на дозу, от 1660 мг до 1940 мг на дозу, от 1670 мг до 1930 мг на дозу, от 1680 мг до 1920 мг на дозу, от 1690 мг до 1910 мг на дозу, от 1700 мг до 1900 мг на дозу, от 1710 мг до 1890 мг на дозу, от 1720 мг до 1880 мг на дозу, от 1730 мг до 1870 мг на дозу, от 1740 мг до 1860 мг на дозу, от 1750 мг до 1850 мг на дозу, от 1760 мг до 1840 мг на дозу, от 1770 мг до 1830 мг на дозу, от 1780 мг до 1820 мг на дозу или от 1790 мг до 1810 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1,501 мг до около 2099 мг на дозу, например, в количестве около 1501 мг, 1502 мг, 1503 мг, 1504 мг, 1505 мг, 1506 мг, 1507 мг, 1508 мг, 1509 мг, 1510 мг, 1511 мг, 1512 мг, 1513 мг, 1514 мг, 1515 мг, 1516 мг, 1517 мг, 1518 мг, 1519 мг, 1520 мг, 1521 мг, 1522 мг, 1523 мг, 1524 мг, 1525 мг, 1526 мг, 1527 мг, 1528 мг, 1529 мг, 1530 мг, 1531 мг, 1532 мг, 1533 мг, 1534 мг, 1535 мг, 1536 мг, 1537 мг, 1538 мг, 1539 мг, 1540 мг, 1541 мг, 1542 мг, 1543 мг, 1544 мг, 1545 мг, 1546 мг, 1547 мг, 1548 мг, 1549 мг, 1550 мг, 1551 мг, 1552 мг, 1553 мг, 1554 мг, 1555 мг, 1556 мг, 1557 мг, 1558 мг, 1559 мг, 1560 мг, 1561 мг, 1562 мг, 1563 мг, 1564 мг, 1565 мг, 1566 мг, 1567 мг, 1568 мг, 1569 мг, 1570 мг, 1571 мг, 1572 мг, 1573 мг, 1574 мг, 1575 мг, 1576 мг, 1577 мг, 1578 мг, 1579 мг, 1580 мг, 1581 мг, 1582 мг, 1583 мг, 1584 мг, 1585 мг, 1586 мг, 1587 мг, 1588 мг, 1589 мг, 1590 мг, 1591 мг, 1592 мг, 1593 мг, 1594 мг, 1595 мг, 1596 мг, 1597 мг, 1598 мг, 1599 мг, 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг,

1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг, 2000 мг, 2001 мг, 2002 мг, 2003 мг, 2004 мг, 2005 мг, 2006 мг, 2007 мг, 2008 мг, 2009 мг, 2010 мг, 2011 мг, 2012 мг, 2013 мг, 2014 мг, 2015 мг, 2016 мг, 2017 мг, 2018 мг, 2019 мг, 2020 мг, 2021 мг, 2022 мг, 2023 мг, 2024 мг, 2025 мг, 2026 мг, 2027 мг, 2028 мг, 2029 мг, 2030 мг, 2031 мг, 2032 мг, 2033 мг, 2034 мг, 2035 мг, 2036 мг, 2037 мг, 2038 мг, 2039 мг, 2040 мг, 2041 мг, 2042 мг, 2043 мг, 2044 мг, 2045 мг, 2046 мг, 2047 мг, 2048 мг, 2049 мг, 2050 мг, 2051 мг, 2052 мг, 2053 мг, 2054 мг, 2055 мг, 2056 мг, 2057 мг, 2058 мг, 2059 мг, 2060 мг, 2061 мг, 2062 мг, 2063 мг, 2064 мг, 2065 мг, 2066 мг, 2067 мг, 2068 мг, 2069 мг, 2070 мг, 2071 мг, 2072 мг, 2073 мг, 2074 мг, 2075 мг, 2076 мг, 2077 мг, 2078 мг, 2079 мг, 2080 мг, 2081 мг, 2082 мг, 2083 мг, 2084 мг, 2085 мг, 2086 мг, 2087 мг, 2088 мг, 2089 мг, 2090 мг, 2091 мг, 2092 мг, 2093 мг, 2094 мг, 2095 мг, 2096 мг, 2097 мг, 2098 мг или 2099 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1600 мг до около 2000 мг на дозу, например, в количестве около 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг,

1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг или 2000 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1700 мг до около 1900 мг на дозу, например, в количестве около 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг,

1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг или 1900 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1750 мг до около 1850 мг на дозу, например, в количестве около 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг или 1850 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1760 мг до около 1840 мг на дозу, например, в количестве около 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг или 1840 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5 - (гидроксиметил) – 1 - [(2' – метил - 1, 1' – бифенил - 4-ил) карбонил] пирролидин – 3 - он *O*- метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1770 мг до около 1830 мг на дозу, например, в количестве около 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг или 1830 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил]

пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1780 мг до около 1820 мг на дозу, например, в количестве около 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг или 1820 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве от около 1790 мг до около 1810 мг на дозу, например, в количестве около 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг или 1810 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в количестве от около 2100 мг до около 2700 мг на дозу, от около 2150 мг до около 2650 мг на дозу, от около 2200 мг до около 2600 мг на дозу, от около 2250 мг до около 2550 мг на дозу, от около 2300 мг до около 2500 мг на дозу, от около 2350 мг до около 2450 мг на дозу, от около 2360 мг до около 2440 мг на дозу, от около 2370 мг до около 2430 мг на дозу, от около 2380 мг до около 2420 мг на дозу, от около 2390 мг до около 2410 мг на дозу, от около 2391 мг до около 2409 мг на дозу, от около 2392 мг до около 2408 мг на дозу, от около 2393 мг до около 2407 мг на дозу, от около 2394 мг до около 2406 мг на дозу, от около 2395 мг до около 2405 мг на дозу, от около 2396 мг до около 2404 мг на дозу, от около 2397 мг до около 2403 мг на дозу, от около 2398 мг до около 2402 мг на дозу или от около 2399 мг до около 2401 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в количестве около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в количестве около 1800 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в количестве около 2100 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в количестве около 2400 мг на дозу (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от 1500 мг до 2700 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от 1500 мг до 2100 мг, от 1510 мг до 2090 мг, от 1520 мг до 2080 мг, от 1530 мг до 2070 мг, от 1540 мг до 2060 мг, от 1550 мг до 2050 мг, от 1560 мг до 2040 мг, от 1570 мг до 2030 мг, от 1580 мг до 2020 мг, от 1590 мг до 2010 мг, от 1600 мг до 2000 мг, от 1610 мг до 1990 мг, от 1620 мг до 1980 мг, от 1630 мг до 1970 мг, от 1640 мг до 1960 мг, от 1650 мг до 1950 мг, от 1660 мг до 1940 мг, от 1670 мг до 1930 мг, от 1680 мг до 1920 мг, от 1690 мг до 1910 мг, от 1700 мг до 1900 мг, от 1710 мг до 1890 мг, от 1720 мг до 1880 мг, от 1730 мг до 1870 мг, от 1740 мг до 1860 мг, от 1750 мг до 1850 мг, от 1760 мг до 1840 мг, от 1770 мг до 1830 мг, от 1780 мг до 1820 мг или от 1790 мг до 1810 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1501 мг до около 2099 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1501 мг, 1502 мг, 1503 мг, 1504 мг, 1505 мг, 1506 мг, 1507 мг, 1508 мг, 1509 мг, 1510 мг, 1511 мг, 1512 мг, 1513 мг, 1514 мг, 1515 мг, 1516 мг, 1517 мг, 1518 мг, 1519 мг, 1520 мг, 1521 мг, 1522 мг, 1523 мг, 1524 мг, 1525 мг, 1526 мг, 1527 мг, 1528 мг, 1529 мг, 1530 мг, 1531 мг, 1532 мг, 1533 мг, 1534 мг, 1535 мг, 1536 мг, 1537 мг, 1538 мг, 1539 мг, 1540 мг, 1541 мг, 1542 мг, 1543 мг, 1544 мг, 1545 мг, 1546 мг, 1547 мг, 1548 мг, 1549 мг, 1550 мг, 1551 мг, 1552 мг, 1553 мг, 1554 мг, 1555 мг, 1556 мг, 1557 мг, 1558 мг, 1559 мг, 1560 мг, 1561 мг, 1562 мг, 1563 мг, 1564 мг, 1565 мг, 1566 мг, 1567 мг, 1568 мг, 1569 мг, 1570 мг, 1571 мг, 1572 мг, 1573 мг, 1574 мг, 1575 мг, 1576 мг, 1577 мг, 1578 мг, 1579 мг, 1580 мг, 1581 мг, 1582 мг, 1583 мг, 1584 мг, 1585 мг, 1586 мг, 1587 мг, 1588 мг, 1589 мг, 1590 мг, 1591 мг, 1592 мг, 1593 мг, 1594 мг, 1595 мг, 1596 мг, 1597 мг, 1598 мг, 1599 мг, 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829

мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг, 2000 мг, 2001 мг, 2002 мг, 2003 мг, 2004 мг, 2005 мг, 2006 мг, 2007 мг, 2008 мг, 2009 мг, 2010 мг, 2011 мг, 2012 мг, 2013 мг, 2014 мг, 2015 мг, 2016 мг, 2017 мг, 2018 мг, 2019 мг, 2020 мг, 2021 мг, 2022 мг, 2023 мг, 2024 мг, 2025 мг, 2026 мг, 2027 мг, 2028 мг, 2029 мг, 2030 мг, 2031 мг, 2032 мг, 2033 мг, 2034 мг, 2035 мг, 2036 мг, 2037 мг, 2038 мг, 2039 мг, 2040 мг, 2041 мг, 2042 мг, 2043 мг, 2044 мг, 2045 мг, 2046 мг, 2047 мг, 2048 мг, 2049 мг, 2050 мг, 2051 мг, 2052 мг, 2053 мг, 2054 мг, 2055 мг, 2056 мг, 2057 мг, 2058 мг, 2059 мг, 2060 мг, 2061 мг, 2062 мг, 2063 мг, 2064 мг, 2065 мг, 2066 мг, 2067 мг, 2068 мг, 2069 мг, 2070 мг, 2071 мг, 2072 мг, 2073 мг, 2074 мг, 2075 мг, 2076 мг, 2077 мг, 2078 мг, 2079 мг, 2080 мг, 2081 мг, 2082 мг, 2083 мг, 2084 мг, 2085 мг, 2086 мг, 2087 мг, 2088 мг, 2089 мг, 2090 мг, 2091 мг, 2092 мг, 2093 мг, 2094 мг, 2095 мг, 2096 мг, 2097 мг, 2098 мг или 2099 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1600 мг до около 2000 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778

мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг или 2000 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1700 мг до около 1900 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1,705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг или 1900 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1750 мг до около 1850 мг, например, в количестве около 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг или 1850 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1760 мг до около 1840 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг или 1840 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1770 мг до около 1830 мг, например, в количестве около 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1,773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг или 1830 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1780 мг до около 1820 мг, например, в количестве около 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг или 1820 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-

бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1790 мг до около 1810 мг, например, в количестве около 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг или 1810 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*) – 5 - (гидроксиметил) – 1 - [(2' – метил - 1, 1' – бифенил - 4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 1800 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 2100 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 2400 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от 1500 мг до 2700 мг, например, в виде разовой

дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от 1500 мг до 2100 мг, от 1510 мг до 2090 мг, от 1520 мг до 2080 мг, от 1530 мг до 2070 мг, от 1540 мг до 2060 мг, от 1550 мг до 2050 мг, от 1560 мг до 2040 мг, от 1570 мг до 2030 мг, от 1580 мг до 2020 мг, от 1590 мг до 2010 мг, от 1600 мг до 2000 мг, от 1610 мг до 1990 мг, от 1620 мг до 1980 мг, от 1630 мг до 1970 мг, от 1640 мг до 1960 мг, от 1650 мг до 1950 мг, от 1660 мг до 1940 мг, от 1670 мг до 1930 мг, от 1680 мг до 1920 мг, от 1690 мг до 1910 мг, от 1700 мг до 1900 мг, от 1710 мг до 1890 мг, от 1720 мг до 1880 мг, от 1730 мг до 1870 мг, от 1740 мг до 1860 мг, от 1750 мг до 1850 мг, от 1760 мг до 1840 мг, от 1770 мг до 1830 мг, от 1780 мг до 1820 мг или от 1790 мг до 1,810 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1501 мг до около 2099 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1501 мг, 1502 мг, 1503 мг, 1504 мг, 1505 мг, 1506 мг, 1507 мг, 1508 мг, 1509 мг, 1510 мг, 1511 мг, 1512 мг, 1513 мг, 1514 мг, 1515 мг, 1516 мг, 1517 мг, 1518 мг, 1519 мг, 1520 мг, 1521 мг, 1522 мг, 1523 мг, 1524 мг, 1525 мг, 1526 мг, 1527 мг, 1528 мг, 1529 мг, 1530 мг, 1531 мг, 1532 мг, 1533 мг, 1534 мг, 1535 мг, 1536 мг, 1537 мг, 1538 мг, 1539 мг, 1540 мг, 1541 мг, 1542 мг, 1543 мг, 1544 мг, 1545 мг, 1546 мг, 1547 мг, 1548 мг, 1549 мг, 1550 мг, 1551 мг, 1552 мг, 1553 мг, 1554 мг, 1555 мг, 1556 мг, 1557 мг, 1558 мг, 1559 мг, 1560 мг, 1561 мг, 1562 мг, 1563 мг, 1564 мг, 1565 мг, 1566 мг, 1567 мг, 1568 мг, 1569 мг, 1570 мг, 1571 мг, 1572 мг, 1573 мг, 1574 мг, 1575 мг, 1576 мг, 1577 мг, 1578 мг, 1579 мг, 1580 мг, 1581 мг, 1582 мг, 1583 мг, 1584 мг, 1585 мг, 1586 мг, 1587 мг, 1588 мг, 1589 мг, 1590 мг, 1591 мг, 1592 мг, 1593 мг, 1594 мг, 1595 мг, 1596 мг, 1597 мг, 1598 мг, 1599 мг, 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876

мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг, 2000 мг, 2001 мг, 2002 мг, 2003 мг, 2004 мг, 2005 мг, 2006 мг, 2007 мг, 2008 мг, 2009 мг, 2010 мг, 2011 мг, 2012 мг, 2013 мг, 2014 мг, 2015 мг, 2016 мг, 2017 мг, 2018 мг, 2019 мг, 2020 мг, 2021 мг, 2022 мг, 2023 мг, 2024 мг, 2025 мг, 2026 мг, 2027 мг, 2028 мг, 2029 мг, 2030 мг, 2031 мг, 2032 мг, 2033 мг, 2034 мг, 2035 мг, 2036 мг, 2037 мг, 2038 мг, 2039 мг, 2040 мг, 2041 мг, 2042 мг, 2043 мг, 2044 мг, 2045 мг, 2046 мг, 2047 мг, 2048 мг, 2049 мг, 2050 мг, 2051 мг, 2052 мг, 2053 мг, 2054 мг, 2055 мг, 2056 мг, 2057 мг, 2058 мг, 2059 мг, 2060 мг, 2061 мг, 2062 мг, 2063 мг, 2064 мг, 2065 мг, 2066 мг, 2067 мг, 2068 мг, 2069 мг, 2070 мг, 2071 мг, 2072 мг, 2073 мг, 2074 мг, 2075 мг, 2076 мг, 2077 мг, 2078 мг, 2079 мг, 2080 мг, 2081 мг, 2082 мг, 2083 мг, 2084 мг, 2085 мг, 2086 мг, 2087 мг, 2088 мг, 2089 мг, 2090 мг, 2091 мг, 2092 мг, 2093 мг, 2094 мг, 2095 мг, 2096 мг, 2097 мг, 2098 мг или 2099 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1600 мг до около 2000 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг,

1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг или 2000 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1700 мг до около 1900 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг или 1900 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1750 мг до около 1850 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг,

1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг или 1850 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1,760 мг до около 1,840 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг или 1840 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*) – 5 - (гидроксиметил) – 1 - [(2' - метил-1, 1'- бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1770 мг до около 1830 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг или 1830 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1780 мг до около 1820 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг или 1820 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1790 мг до около 1810 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг или 1810 мг (например, где антагонист

окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 2100 мг до около 2700 мг, от около 2150 мг до около 2650 мг, от около 2200 мг до около 2600 мг, от около 2250 мг до около 2550 мг, от около 2300 мг до около 2500 мг, от около 2350 мг до около 2450 мг, от около 2360 мг до около 2440 мг, от около 2370 мг до около 2430 мг, от около 2380 мг до около 2420 мг, от около 2390 мг до около 2410 мг, от около 2391 мг до около 2409 мг, от около 2392 мг до около 2408 мг, от около 2393 мг до около 2407 мг, от около 2394 мг до около 2406 мг, от около 2395 мг до около 2405 мг, от около 2396 мг до около 2404 мг, от около 2397 мг до около 2403 мг, от около 2398 мг до около 2402 мг или от около 2399 мг до около 2401 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист окситосина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг, 2110 мг, 2120 мг, 2130 мг, 2140 мг, 2150 мг, 2160 мг, 2170 мг, 2180 мг, 2190 мг, 2200 мг, 2210 мг, 2220 мг, 2230 мг, 2240 мг, 2250 мг, 2260 мг, 2270 мг, 2280 мг, 2290 мг, 2300 мг, 2310 мг, 2320 мг, 2330 мг, 2340 мг, 2350 мг, 2360 мг, 2370 мг, 2380 мг, 2390 мг, 2400 мг, 2410 мг, 2420 мг, 2430 мг, 2440 мг, 2450 мг, 2460 мг, 2470 мг, 2480 мг, 2490 мг, 2500 мг, 2510 мг, 2520 мг, 2530 мг, 2540 мг, 2550 мг, 2560 мг, 2570 мг, 2580 мг, 2590 мг, 2600 мг, 2610 мг, 2620 мг, 2630 мг, 2640 мг, 2650 мг, 2660 мг, 2670 мг, 2680 мг, 2690 мг или 2700 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1800 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2100 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 2400 мг (например, где антагонист окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил) карбонил] пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Введение, начиная в момент проведения терапии по переносу эмбриона

Соединения формулы (I) или (II) или другой антагонист окситоцина, описанный в настоящем документе, такой как эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, или их соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, могут вводить субъекту во время переноса эмбриона, например, в пределах около 60 минут или менее от переноса эмбриона в матку субъекта. В таких случаях соединение можно вводить субъекту в виде разовой дозы, например, в виде разовой дозы от около 1500 мг от около 2700 мг, как описано в данном документе (например, в виде разовой дозы около 1800 мг, около 2100 мг или около 2400 мг соединение формулы (I) или (II)) или в виде нескольких доз с более низкой силой действия,

составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг, например, около 1800 мг, около 2100 мг или около 2400 мг. Разовую дозу соединения могут вводить, например, в момент начала процедуры переноса эмбриона. Например, соединения формулы (I) или (II) могут вводить субъекту при введении устройства для доставки эмбриона, такого как катетер, содержащий один или более эмбрионов, подлежащих переносу субъекту, в вагинальный канал субъекта. Дополнительно или альтернативно, соединение могут вводить субъекту при введении устройства для доставки эмбриона за пределы шейки матки в матку субъекта. Соединение могут вводить субъекту при выталкивании одного или более эмбрионов, подлежащих переносу из устройства для доставки эмбриона, и/или при извлечении устройства для доставки эмбриона из матки или вагинального канала субъекта. В некоторых вариантах осуществления несколько доз соединения вводят в ходе всего процесса переноса эмбриона. Соединения формулы (I) или (II) могут вводить непрерывно в ходе всего процесса переноса эмбриона, например, путем непрерывного внутривенного введения.

Дозирование антагониста окситоцина, которое начали во время переноса эмбриона (например, в пределах 60 минут или менее от переноса эмбриона), могут продолжать после переноса эмбриона. Например, соединение могут вводить субъекту в виде одной или более дополнительных доз после переноса эмбриона, например, в виде нескольких повторных доз или доз с разной силой действия. Соединение могут вводить субъекту в виде одной или более дополнительных доз, вводимых, например, в пределах от около 1 часа до около 1 недели или более (например, в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более) после переноса одного или более эмбрионов субъекту. Когда несколько доз соединения (I) или соединения (II) вводят субъекту после переноса эмбриона, субъекту могут вводить дополнительные дозы, например, с регулярными интервалами. Соединения формулы (I) или формулы (II) могут вводить субъекту после терапии по переносу эмбриона, например, в виде от 1 до 20 дополнительных доз за день, за неделю, за месяц или дольше. Например, соединение можно вводить субъекту после переноса эмбриона в виде не более 7 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа.

Введение, начиная с момента после завершения терапии по переносу эмбриона

Дозирование антагониста окситоцина (например, соединения формулы (I) или (II) или другого антагониста окситоцина, описанного в настоящем документе, такого как эпельсибан, ретосибан, барусибан или атозибан, или их соль, производное, вариант, кристаллическая форма или состав) могут начать после завершения процесса переноса эмбриона. Например, соединение формулы (I) или (II) можно вводить субъекту после переноса эмбриона в виде разовой дозы, например, в виде разовой дозы от около 1500 мг до около 2700 мг (например, в виде разовой дозы около 1800 мг, около 2100 мг или около 2400 мг соединения формулы (I) или (II)) или в виде нескольких доз с более низкой силой действия, например, двух или более доз с более низкой силой действия, составляющих в общей сложности от около 1500 мг от около 2700 мг, (например, составляющих в общей сложности около 1800 мг, около 2100 мг или около 2400 мг).

Соединение могут вводить субъекту в виде одной или более доз, вводимых, например, в пределах от около 1 часа до около 1 недели или более (например, в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней,

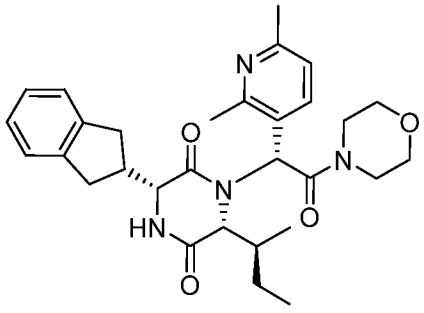
23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более) после переноса одного или более эмбрионов субъекту. Когда несколько доз соединения (I) или соединения (II) вводят субъекту после переноса эмбриона, субъекту могут вводить дозы, например, с регулярными интервалами. Соединения формулы (I) или формулы (II) могут вводить субъекту после терапии по переносу эмбриона, например, в виде от 1 до 20 доз за день, за неделю, за месяц или дольше. Например, соединение можно вводить субъекту после переноса эмбриона в виде не более 7 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа.

Дополнительные антагонисты окситоцина

В дополнение к соединениям формулы (I) и (II) антагонисты окситоцина, которые могут использоваться в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, а также их соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы. В следующих разделах дается описание этих агентов, а также способов синтеза для получения этих антагонистов окситоцина.

Эпельсибан

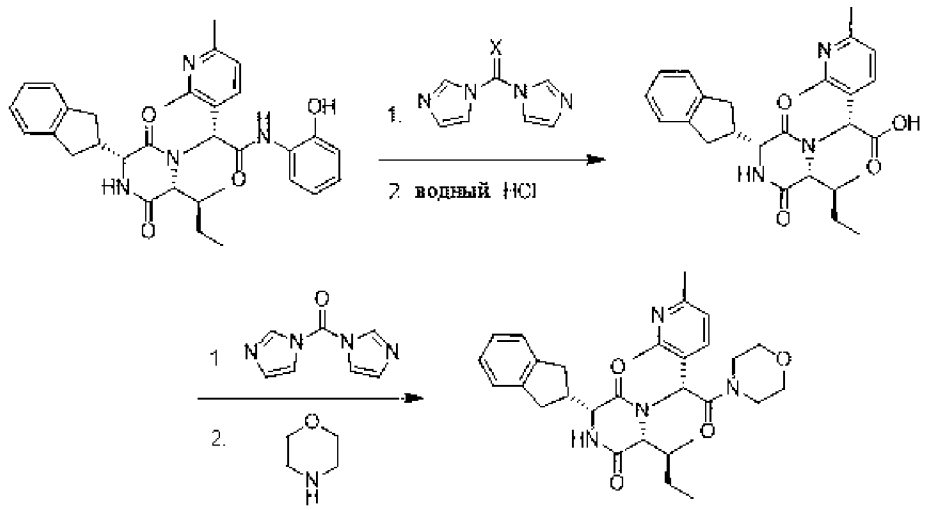
Антагонисты окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя эпельсибан ((3R,6R)-3-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-1-[(1R)-1-(2,6-диметил-3-пиридинил)-2-(4-морфолинил)-2-оксоэтил]-6-[(1S)-1-метилпропил]-2,5-пиперазиндион), а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286 или 8815856, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Эпельсибан графически показан в структурной формуле (III) ниже.



(III)

Примеры способов для получения эпельсибана описаны, например, в патенте США № 8742099 и изображены на схеме 2 ниже.

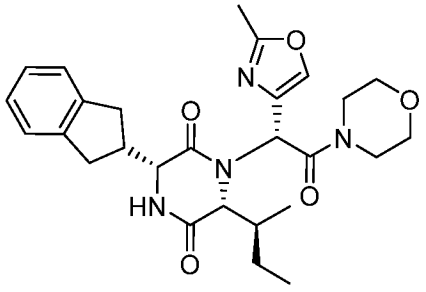
Схема 2. Примеры способов синтеза эпельсибана



где X представляет собой кислород или серу. Следует понимать, что указанное выше соединение можно синтезировать с помощью альтернативных способов, например, путем замены одного из образующих амидную связь агентов, показанных на указанной выше схеме, другим образующим амидную связь агентом, описанным в настоящем документе или известным в данной области.

Ретосибан

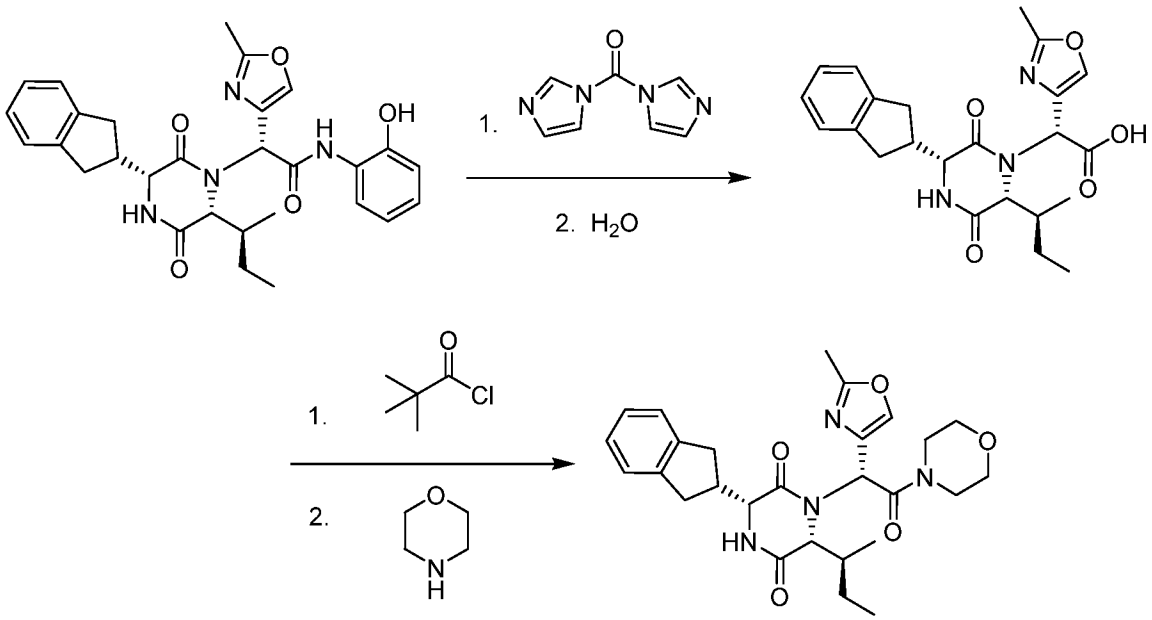
Антагонисты окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя ретосибан ((3R,6R)-3-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-1-[(1R)-1-(2-метил-1,3-оксазол-4-ил)-2-(4-морфолинил)-2-оксоэтил]-6-[(1S)-1-метилпропил]-2,5-пиперазиндион), а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179 или 9452169, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Ретосибан графически показан в структурной формуле (IV) ниже.



(IV)

Примеры способов для получения ретосибана описаны, например, в патенте США № 8937139 и изображены на схеме 3 ниже.

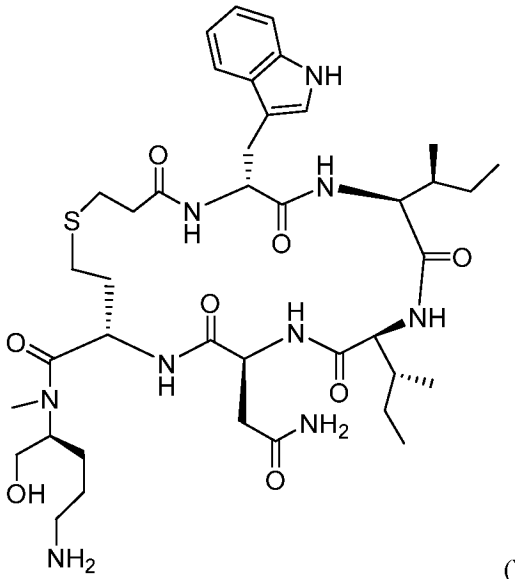
Схема 3. Примеры способов синтеза ретосибана



Следует понимать, что указанное выше соединение можно синтезировать с помощью альтернативных способов, например, путем замены одного из образующих амидную связь агентов, показанных на указанной выше схеме, другим образующим амидную связь агентом, описанным в настоящем документе или известным в данной области.

Барусибан

Антагонисты окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя барусибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 6143722; 7091314; 7816489 или 9579305, или WO 2017/060339, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Барусибан графически показан в структурной формуле (V) ниже.



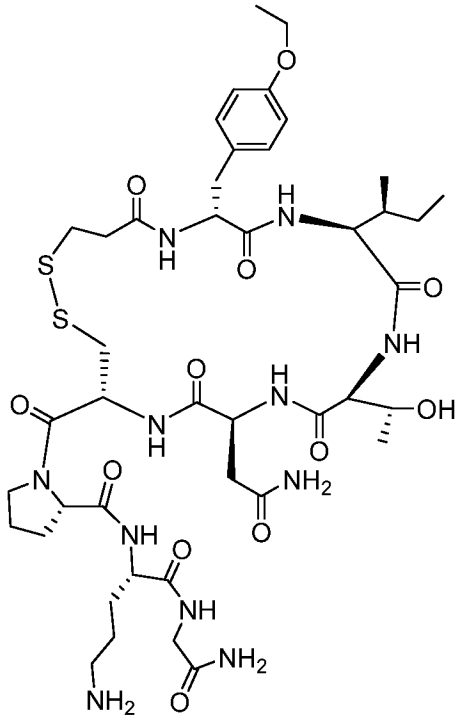
(**V**)

Примеры способов для получения барусибана описаны, например, в WO 2017/060339 и могут включать в себя твердофазный пептидный синтез, а также циклизацию в жидкой фазе, например, путем тиоэтерификации. Следует понимать, что указанное выше соединение можно синтезировать с помощью

альтернативных способов, например, путем замены одного из образующих амидную связь агентов, представленных в WO 2017/060339, другим образующим амидную связь агентом, описанным в настоящем документе или известным в данной области.

Атозибан

Антагонисты окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя атозибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 4504469 или 4402942, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Атозибан графически показан в структурной формуле (VI) ниже.



(VI)

Примеры способов для получения атозибана описаны, например, в патенте США № 4504469 и 4402942 и могут включать в себя твердофазный пептидный синтез, а также циклизацию в жидкой фазе, например, путем образования дисульфидной связи. Следует понимать, что указанное выше соединение можно синтезировать с помощью альтернативных способов, например, путем замены одного из образующих амидную связь агентов, представленных в патенте США № 4504469 или 4402942, другим образующим амидную связь агентом, описанным в настоящем документе или известным в данной области.

Способы оценки уровней прогестерона в сыворотке

Используя композиции и способы, описанные в настоящем документе, специалист в данной области может оценить вероятность того, что субъект (например, субъект-человек), проходящий терапию по переносу эмбриона, получит пользу от лечения антагонистом окситоцина, путем сравнения концентрации прогестерона в сыворотке субъекта с эталонным уровнем прогестерона. Например, врач-специалист в данной области может взять образец у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, в одной из множества временных точек в ходе процесса вспомогательной репродуктивной технологии. При сравнении концентрации прогестерона в сыворотке у субъекта с соответствующим эталонным уровнем прогестерона определение того, что субъект демонстрирует пониженную концентрацию прогестерона в сыворотке

относительно эталонного уровня прогестерона, указывает на то, что субъект особенно хорошо подходит для лечения и может получить пользу (например, может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение) от лечения антагонистом окситоцина, таким как соединение формулы (I) или (II), или другим антагонистом окситоцина, описанным в настоящем документе или известным в данной области, таким как эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, до, одновременно с и/или после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

Например, образец могут получать у субъекта в день извлечения ооцита или яйцеклетки в случае использования для субъекта аутологичной гаметы для получения эмбриона *ex vivo*. В таких случаях эталонный уровень прогестерона может составлять от 1,0 нг/мл до 2,0 нг/мл, например, 1,0 нг/мл, 1,1 нг/мл, 1,2 нг/мл, 1,3 нг/мл, 1,4 нг/мл, 1,5 нг/мл, 1,6 нг/мл, 1,7 нг/мл, 1,8 нг/мл, 1,9 нг/мл или 2,0 нг/мл. Эталонный уровень прогестерона может составлять, например, 1,5 нг/мл в таких случаях. Врач может затем сравнить уровень прогестерона в образце (например, образце сыворотки), выделенном у субъекта, с эталонным уровнем прогестерона. Определение того, что субъект демонстрирует пониженную концентрацию прогестерона в сыворотке относительно эталонного уровня прогестерона, указывает на то, что субъект особенно хорошо подходит для лечения и может получить пользу (например, может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение) от лечения антагонистом окситоцина.

Дополнительно или альтернативно, образец могут получать у субъекта в день проведения процедуры по переносу эмбриона (например, после извлечения ооцита или яйцеклетки в случае использования для субъекта аутологичной гаметы для получения эмбриона *ex vivo*). В таких случаях эталонный уровень прогестерона может составлять от 200 нМ до 300 нМ или более, например, 320 нМ. Врач может затем сравнить уровень прогестерона в образце (например, образце сыворотки), выделенном у субъекта, с эталонным уровнем прогестерона. Определение того, что субъект демонстрирует пониженную концентрацию прогестерона в сыворотке относительно эталонного уровня прогестерона, указывает на то, что субъект особенно хорошо подходит для лечения и может получить пользу (например, может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение) от лечения антагонистом окситоцина.

Способы количественного анализа концентрации прогестерона в образце (например, образце сыворотки), выделенном у субъекта, известны в данной области и включают, например, конкурентные иммуноферментные анализы (ИФА), такие как описаны в патенте США № 9201077, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Антитела, которые способны специфически связываться с прогестероном и которые можно использовать в сочетании с анализами на обнаружение прогестерона, включают в себя антитела, получаемые и выпускаемые под номером доступа ATCC HB 8886, как описано в патенте США № 4720455, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Созревание фолликулов и извлечение ооцита/яйцеклетки

Можно использовать различные способы, чтобы индуцировать созревание фолликулов и выполнить извлечение ооцита (например, зрелого ооцита) в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления яйцеклетки или ооциты выделяют у субъекта за от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, от около 2 дней до около 5 дней до переноса эмбриона. Яйцеклетки или ооциты, выделенные у субъекта, могут включать

в себя зрелые ооциты, например, от 1 до 4 зрелых ооцитов, которые готовы к оплодотворению при контакте с одним или более спермиями. Яйцеклетки или ооциты могут быть выделены у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, или у донора, такого как семейный донор.

Субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, или донора могут подготовить к извлечению яйцеклетки или ооцита путем контролируемой гиперстимуляции яичников, например, в соответствии со способами, описанными в настоящем документе или известными в данной области. Например, субъекту или донору могут вводить антагонист ГнРГ, чтобы предотвратить преждевременное повышение концентрации в сыворотке лютеинизирующего гормона (ЛГ). Дополнительно или альтернативно, окончательное созревание фолликулов может достигаться путем введения ХГЧ субъекту или донору перед выделением одной или более яйцеклеток или ооцитов. Например, ХГЧ могут вводить субъекту в виде разовой дозы или в виде нескольких доз, например, путем внутривенной инъекции в соответствии с процедурами, известными в данной области.

В некоторых вариантах осуществления субъекту или донору обеспечивают поддержание функции желтого тела после извлечения яйцеклетки или ооцита. Это может быть выполнено, например, путем введения субъекту или донору прогестерона после процедуры по извлечению. Например, прогестерон могут вводить субъекту или донору интравагинально в дозе от около 300 мг до около 600 мг. Прогестерон могут вводить субъекту в виде разовой дозы или в виде нескольких доз. Например, прогестерон могут вводить субъекту с регулярными интервалами, начиная в пределах около 24 часов после выделения одной или более яйцеклеток или ооцитов, например, в пределах 12 часов от извлечения, и продолжая в течение около 6 или более недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

Качество и состояние эмбрионов

Эмбрионы для применения в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя эмбрионы, которые находятся, например, на стадии развития эмбриона морулы или бластулы. Например, эмбрионы, которые могут быть перенесены субъекту, как описано в настоящем документе, включают в себя эмбрионы, которые содержат от 6 до 8 бластомеров непосредственно перед переносом одного или более эмбрионов субъекту. Бластомеры могут иметь приблизительно одинаковый размер в соответствии с оценкой с помощью визуальной микроскопии до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

Эмбрионы для применения в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя эмбрионы, которые образуются, например, путем ЭКО или ИКСИ, известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления эмбрионы являются свежеперенесенными в матку субъекта, например, в течение от около 1 дня до около 7 дней (например, от около 2 дней до около 5 дней) после выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта для ЭКО или ИКСИ. В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов замораживают и криоконсервируют для долгосрочного хранения перед размораживанием и переносом субъекту. Способы криоконсервации эмбрионов известны в данной области и были описаны, например, в WO 1991/003935 и WO 2010/011766, описание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки, так как они относятся к композициям и процедурам криоконсервации эмбрионов для долгосрочного хранения.

Способы оценки беременности

Методики оценки беременности для применения в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают качественную и количественную оценки образца, выделенного у субъекта, такого как образец крови или мочи. Способы оценки беременности включают

обнаружение присутствия и/или количества ХГЧ в образце, выделенном у субъекта. Это может достигаться, например, с помощью стандартных анализов связывания рецептора с лигандом, известных в данной области, например, посредством применения конкурентных анализов связывания радиолиганда, которые описаны для обнаружения ХГЧ в патенте США № 4094963, описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, так как оно относится к способам обнаружения ХГЧ в образцах субъектов для оценки беременности. Дополнительно или альтернативно, могут использоваться тест-полоски для определения концентраций ХГЧ, как описано, например, в патенте США № 7989217, описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, так как оно относится к способам обнаружения ХГЧ в образцах субъектов для оценки беременности. Образцы мочи, выделенные у субъекта, могут дополнительно анализировать для определения беременности, как описано, например, в патенте США № 4315908, описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, так как оно относится к способам обнаружения ХГЧ в образцах субъектов для оценки беременности.

Дополнительно или альтернативно, беременность могут оценивать путем обнаружения внутриутробного сердцебиения, например, сердцебиения эмбриона или развивающегося плода после успешной имплантации эмбриона. Композиции и способы обнаружения сердцебиения эмбриона и плода известны в данной области и описаны, например, в патентах США №№ 3780725 и 4437467, описание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки, так как они относятся к способам обнаружения сердцебиения для оценки беременности у субъекта.

После переноса эмбриона, например, как описано в настоящем документе, субъекту могут сделать один или более тестов на беременность, например, используя одну или более из указанных выше процедур. Субъекту могут сделать тест на беременность в одной или более точек после завершения терапии по переносу эмбриона, например, через около 14 дней, около 6 недель, около 10 недель или более после переноса эмбриона и/или извлечения ооцита.

Фармацевтические композиции

Антагонисты окситоцина для применения с композициями и способами по изобретению могут быть составлены в фармацевтические композиции для введения субъекту, такому как субъект-человек женского пола, в биологически совместимой форме, пригодной для введения *in vivo*. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист окситоцина (например, соединение формулы (I) или (II) выше), может дополнительно содержать подходящий разбавитель, носитель или вспомогательное вещество. Антагонисты окситоцина могут вводить субъекту, например, перорально или путем внутривенной инъекции. В обычных условиях хранения и использования фармацевтическая композиция может содержать консервант, например, для предотвращения роста микроорганизмов. Обычные процедуры и ингредиенты для выбора и получения подходящих составов описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2012, 22nd ed.) и в The United States Pharmacopeia: The National Formulary (2015, USP 38 NF 33), описание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки, так как они относятся к фармацевтически приемлемым составам для терапевтических композиций.

В некоторых вариантах осуществления соединение (II) вводят субъекту в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, в кристаллической форме. Например, соединение (II) могут вводить субъекту, проходящему терапию по переносу эмбриона, в кристаллической форме, которое демонстрирует характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции при около 7,05° 2θ, около 13,13° 2θ и около 23,34° 2θ. Например, соединение может демонстрировать характеристические пики порошковой

рентгеновской дифракции при около 7,05° 2θ, около 12,25° 2θ, около 13,13° 2θ, около 16,54° 2θ, около 18,00° 2θ, около 21,84° 2θ и около 23,34° 2θ. В некоторых вариантах осуществления соединение демонстрирует характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции, как указано в таблице 1 ниже.

Таблица 1. Характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы соединения (**II**)

Пик XRPD (° 2θ)	***d*-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
7,05 ± 0,20	12,520 ± 0,354	45
12,25 ± 0,20	7,218 ± 0,117	36
13,13 ± 0,20	6,739 ± 0,102	55
14,16 ± 0,20	6,250 ± 0,088	8
16,54 ± 0,20	5,356 ± 0,064	38
18,00 ± 0,20	4,923 ± 0,054	36
18,77 ± 0,20	4,723 ± 0,050	34
21,32 ± 0,20	4,165 ± 0,039	5
21,84 ± 0,2	4,066 ± 0,037	36
23,34 ± 0,20	3,808 ± 0,032	100
24,08 ± 0,20	3,693 ± 0,030	14
24,67 ± 0,20	3,605 ± 0,029	1
25,45 ± 0,20	3,497 ± 0,027	27
25,69 ± 0,20	3,465 ± 0,027	8
26,45 ± 0,20	3,367 ± 0,025	10
27,09 ± 0,20	3,289 ± 0,024	2
28,05 ± 0,20	3,179 ± 0,022	14
28,56 ± 0,20	3,123 ± 0,021	3
29,26 ± 0,20	3,050 ± 0,020	16
30,72 ± 0,20	2,908 ± 0,018	2
31,00 ± 0,20	2,882 ± 0,018	3
31,19 ± 0,20	2,865 ± 0,018	5
33,19 ± 0,20	2,697 ± 0,016	2
33,60 ± 0,20	2,665 ± 0,015	6
34,36 ± 0,20	2,608 ± 0,015	4
34,75 ± 0,20	2,580 ± 0,014	2
35,91 ± 0,20	2,499 ± 0,013	2
36,52 ± 0,20	2,458 ± 0,013	3
37,38 ± 0,20	2,404 ± 0,012	2
37,70 ± 0,20	2,384 ± 0,012	1
38,73 ± 0,20	2,323 ± 0,012	3
39,11 ± 0,20	2,301 ± 0,011	2
39,80 ± 0,20	2.2640,011	4

Было продемонстрировано, что указанная выше кристаллическая форма демонстрирует повышенную устойчивость к водной среде и физическому стрессу и подробно описана, например, в US 2016/0002160, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения формулы (I) или (II) могут вводить различными путями, например, перорально или внутривенно. В случае состава для перорального введения, например, соединение могут вводить в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в форме таблетки, такой как диспергируемая таблетка. Диспергируемая таблетка может иметь, например, один или более, или все из следующих компонентов:

a. около 1–20% по массе силиката кальция;
b. около 0,1–20% по массе PVP30K;
c. около 0,01–5% по массе полоксамера 188;
d. около 0,5–20% по массе кроскармеллозы натрия;
e. около 1–90% по массе микрокристаллической целлюлозы 112;
f. около 1–90% по массе моногидрата лактозы;
g. около 0,01–0,5% по массе сахарина натрия и
h. около 0,1–10% по массе глицерил дибегената.

Например, диспергируемая таблетка может иметь следующий состав:

a. около 5% по массе силиката кальция;
b. около 1% по массе PVP30K;
c. около 2% по массе полоксамера 188;
d. около 5% по массе кроскармеллозы натрия;
e. около 1,5% по массе микрокристаллической целлюлозы 112;
f. около 47,8% по массе моногидрата лактозы;
g. около 0,2% по массе сахарина натрия и
h. около 4% по массе глицерил дибегената.

Было продемонстрировано, что указанные выше составы соединения (II) демонстрируют высокую кинетику поглощения при введении субъекту и подробно описаны, например, в US 2015/0164859, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Фармацевтические композиции соединения (I) или (II) могут включать в себя 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 псевдоожижена до такой степени, чтобы ее можно было легко ввести субъекту, нуждающемуся в лечении.

Примеры

Следующие примеры представлены для того, чтобы продемонстрировать рядовым специалистам в данной области описание того, как композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы, изготовлены и оценены, и предназначены для того, чтобы быть исключительно иллюстративными для настоящего раскрытия и не предназначены для ограничения объема того, что изобретатели считают своим изобретением.

Пример 1. Пероральное введение соединения (II) способствует успешной имплантации эмбриона и продлевает беременность у субъектов, проходящих терапию по переносу эмбриона

Материалы и способы

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании фазы 2 в параллельных группах для оценки эффективности соединения (II) при улучшении состояния имплантационной готовности и обеспечении успешной имплантации эмбриона у людей это соединение перорально вводили субъектам, проходящим терапию по переносу эмбриона, в дозах с разной силой действия. Всего 247 субъектов женского пола были выбраны для лечения на основе различных критериев включения. Из них 244 субъекта завершили исследование. Исследование было открыто для здоровых добровольцев женского пола в возрасте от 18 до 36 лет, которые ранее прошли не более одного цикла ЭКО или ИКСИ, который привел к отрицательному результату теста на беременность, как оценено путем обнаружения ХГЧ, несмотря на перенос по меньшей мере одного эмбриона хорошего качества, который был определен как эмбрион, имеющий от шести до восьми бластомеров одинакового размера и формы в день переноса эмбриона, при этом ооплазма не имела гранулярности, отсутствовала мультинуклеация и максимальная фрагментация составляла 10%. Субъекты, включенные в исследование, имели по меньшей мере один функционирующий яичник, были способны взаимодействовать с исследователем и исследовательским персоналом и соблюдать требования протокола исследования. Сводные демографические данные о субъектах, включенных в исследование, представлены в таблице 2 ниже. Данные представлены в форме среднего значения (стандартное отклонение).

Таблица 2. Сводные демографические данные о субъектах, включенных в исследование

Параметр	**Единица**	**Плацебо**	**Соединение (II)**		
			Доза 100 мг	Доза 300 мг	Доза 900 мг
		n = 65	n = 62	n = 60	n = 60
Возраст	лет	31,5 (3,3)	31,5 (3,1)	31,8 (3,1)	31,1 (3,3)
Индекс массы тела	кг/м^2	23,37 (4,15)	23,86 (3,72)	23,72 (6,29)	23,65 (3,99)
Толщина эндометрия	мм	7,0 (2,9)	7,0 (2,8)	6,8 (2,4)	6,9 (2,9)
Извлечено ооцитов	n	11,0 (5,2)	10,3 (4,4)	11,7 (5,6)	10,2 (4,2)
Получено эмбрионов	n	6,6 (3,1)	6,2 (3,7)	7,3 (4,1)	5,9 (3,2)
Получено эмбрионов хорошего качества	n	3,7 (2,3)	3,6 (3,5)	4,4 (3,6)	3,5 (2,9)
Перенесено эмбрионов	% n = 1	60,0%	62,9%	60,0%	59,3%
	% n = 2	40,0%	37,1%	40,0%	40,7%
Перенос эмбрионов затруднен	%	1,50%	3,20%	1,70%	0,0%
Частота сокращений матки на момент переноса эмбриона	n/мин	2,01 (0,68)	2,05 (0,49)	1,97 (0,56)	2,12 (0,48)
Уровень в сыворотке P4 на момент переноса эмбриона	нМ	287 (156)	256 (155)	321 (155)	238 (130)

Уровень в сыворотке E2 на момент переноса эмбриона	пМ	4255 (2790)	3833 (2127)	4988 (2913)	4265 (2781)
Уровень в сыворотке соединения (II) на момент переноса эмбриона	нг/мл	Н/Д	484,1 (159,8)	1453,1 (453,8)	4159,0 (1367,7)

Субъекты, включенные в исследование, проходили начальный период скрининга, начиная не более чем за 12 недель до дня извлечения ооцитов у субъекта. В течение этого 12-недельного периода субъекты проходили физикальный и гинекологический осмотр при подготовке к извлечению ооцитов. Этот анализ включал в себя регистрацию показателей жизненно важных функций субъектов, гематологию и биохимию образцов крови, взятых у субъектов, анализ мочи и комплексное изучение анамнеза субъектов.

По завершении периода скрининга субъекты проходили контролируемую гиперстимуляцию яичников путем введения антагониста ГнРГ, чтобы предотвратить преждевременное повышение концентрации ЛГ в сыворотке. Одновременное предварительное лечение пероральными контрацептивами перед контролируемой гиперстимуляцией яичников было разрешено, однако не требовалось. Окончательное созревание фолликулов достигалось путем разового введения ХГЧ субъекту. Поддержание функции желтого тела осуществляли путем интравагинального введения микронизированного природного прогестерона в дозе 600 мг (лекарственные формы 3 x 200 мг) ежедневно, начиная за 6–24 часа до извлечения ооцитов. Введение прогестерона продолжали в течение по меньшей мере 6 недель после переноса эмбриона для субъектов с положительным тестом на беременность через 14 дней после переноса эмбриона. Извлеченные ооциты содержали по меньшей мере 1–4 зрелых ооцита (т. е. яйцеклетки), которые затем использовали для ЭКО или ИКСИ с целью получения эмбриона.

Процедуру переноса эмбриона выполняли через три дня после дня извлечения ооцитов (захват ооцитов + 3 дня). За субъектами, проходящими перенос эмбриона, наблюдали, прежде чем инициировать процедуру. Этот анализ включал в себя регистрацию показателей жизненно важных функций, а также трансвагинальное ультразвуковое исследование для оценки частоты сокращений матки и толщины эндометрия. Субъекты считались подходящими для переноса эмбриона, если было обнаружено, что частота сокращений матки была выше или равнялась 1,5 сокращения в минуту. Подходящим субъектам затем выполняли анализ образца крови для определения уровней в сыворотке E2 и P4 до лечения.

После подтверждения приемлемости субъектов рандомизировали в одну из четырех групп лечения: те, кто получает разовую дозу 100 мг соединения (II), разовую дозу 300 мг соединения (II), разовую дозу 900 мг соединения (II) или плацебо. Субъекты, получающие дозу 100 мг соединения (II), получали диспергируемые таблетки 2 x 50 мг. Субъекты, получающие дозу 300 мг соединения (II), получали диспергируемые таблетки 2 x 50 мг и диспергируемые таблетки 1 x 200 мг. Субъекты, получающие дозу 900 мг соединения (II), получали диспергируемые таблетки 2 x 50 мг и диспергируемые таблетки 4 x 200 мг. Субъектам, не получающим лечение соединением (II), вводили плацебо, например, в виде диспергируемых таблеток 2 x 50 мг и диспергируемых таблеток 4 x 200 мг. Субъекты не употребляли пищу или жидкость, за исключением воды, в течение 2 часов перед введением и в течение 1 часа после введения.

Субъектам вводили указанную дозу соединения (II) или плацебо приблизительно за 4 часа до переноса эмбриона. За около 30 минут до переноса эмбриона (приблизительно через 3,5 часа после введения

соединения (II) или плацебо) выполняли трансвагинальное ультразвуковое исследование, чтобы зарегистрировать частоту сокращений матки, и выполняли анализ образца крови, чтобы получить измерение концентраций в сыворотке соединения (II), E2 и P4 после лечения. Через 4 часа после лечения соединением (II) или плацебо субъекты проходили перенос эмбриона под ультразвуковым контролем в соответствии со стандартными процедурами. Каждому субъекту переносили от одного до двух эмбрионов хорошего качества. Чтобы снизить сокращения матки на момент переноса эмбриона, использовали мягкие или ультрамягкие катетеры и избегали контакта с дном матки. Регистрировали любые трудности, возникающие в ходе процедуры переноса эмбриона, включая случаи, когда требовалось зондирование полости матки или расширение шейки матки, случаи, когда требовался более жесткий катетер, или случаи, когда в любой части катетера была обнаружена кровь.

Приблизительно через 1 час после переноса эмбриона субъекты проходили итоговое физикальное обследование, и затем их выписывали из клиники до первого визита последующего наблюдения, который проходил через около 14 дней после извлечения ооцитов (захват ооцитов + 14 дней). В это время субъекты проходили физикальное обследование, а также анализ образца крови для оценки беременности с помощью ХГЧ. Субъекты с положительным результатом теста на беременность продолжали участие в исследовании, и им назначали обследования последующего наблюдения через около 6 недель после переноса эмбриона и через около 10 недель после извлечения ооцитов (захват ооцитов + 10 недель). Субъектам, которые возвращались для обследования через около 6 недель после переноса эмбриона, делали ультразвуковое исследование. Состояние беременности контролировали путем обнаружения сердцебиения эмбриона. Субъектам, которые демонстрировали рождение живого ребенка в ходе исследования, назначали консультации последующего наблюдения для оценки физического состояния субъектов.

Статистический анализ

Частоту ошибок I рода для двустороннего критерия, равную 0,1 (что соответствует частоте ошибок I рода для одностороннего критерия, равной 0,05), использовали для анализа данных, полученных в этом исследовании. Субъекты с отрицательным результатом анализа крови на беременность через 14 дней после извлечения ооцитов считались отрицательными для последующих критериев эффективности (например, тесты на беременность через 6 недель после переноса эмбриона и через 10 недель после извлечения ооцитов, а также частота случаев рождения живого ребенка).

Анализ частоты случаев беременности через 6 недель после переноса эмбриона проводили с помощью теста Кохрана-Армитажа на наличие линейного тренда в пропорциях, используя все группы лечения в качестве переменной по порядковой шкале. Вторичный анализ проводили путем подбора модели логистической регрессии с дозой в качестве ковариаты и тестирования того, равнялся ли наклон нулю. Поскольку более высокая частота случаев беременности может наблюдаться при возрастающем количестве перенесенных эмбрионов, изучали любой потенциальный эффект количества перенесенных эмбрионов на эффективность, например, с использованием коэффициента переноса эмбрионов в качестве ковариаты. Кроме того изучали потенциальное взаимодействие коэффициента переноса эмбрионов в зависимости от дозы и времени. Также изучали любой потенциальный эффект трудностей при переносе эмбриона на эффективность. Также изучали любой возможный эффект между участками.

Сравнения отдельных доз относительно плацебо проводили с помощью точного критерия Фишера и в качестве контрастов в пределах моделей логистической регрессии. Были получены соответствующие доверительные интервалы. Для этих отдельных сравнений не планировали никакого учета множественности

сравнений.

Положительный результат анализа крови на беременность через 14 дней после извлечения ооцитов и наличие сердцебиения эмбриона через 10 недель после извлечения ооцитов оценивали таким же образом, как описано выше. Изменение частоты сокращений матки за период от исходного уровня до момента переноса эмбриона анализировали с помощью теста суммы рангов Вилкоксона путем сравнения частоты сокращений матки, связанной с каждой дозой, с такой частотой, наблюдаемой у пациентов, получавших плацебо.

Для описательной статистики концентраций в плазме соединения (II), E2 и P4 концентрациям ниже предела количественного определения (ПКО) присваивали значение ноль, а результаты представляли, если по меньшей мере 2/3 значений в плазме на каждую временную точку были выше ПКО.

Результаты

Обобщенные результаты клинического исследования по всем субъектам, которые участвовали в исследовании, показаны в таблице 3 ниже. Первичные параметры, представляющие интерес, включали в себя относительное изменение сократимости матки, частоту случаев наличия беременности через около 14 дней и 6 недель после переноса эмбриона, частоту случаев наличия беременности через 10 недель после извлечения ооцитов, а также частоту случаев рождения живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере 24 недели.

Таблица 3. Результаты лечения соединением (II) среди всех субъектов, которые участвовали в клиническом исследовании

Параметр	**Плацебо**	**Соединение (II)**			
		Доза 100 мг	Доза 300 мг	Доза 900 мг	Все дозы
	n = 65	n = 62	n = 60	n = 60	n = 182
Относительные изменения сокращений матки	0,0%	-8,7%	-4,0%	-13,3%	
	Тест суммы рангов Вилкоксона	p = 0,30	p = 0,72%	p = 0,05	p = 0,14
Положительный тест на беременность через 14 дней после переноса эмбриона	50,8%	56,5%	50,0%	53,3%	
	Точный критерий Фишера	p = 0,59	p = 1,00	p = 0,86	
	Логистическая модель*	p = 0,52	p = 0,93	p = 0,77	Тест тренда p = 0,96
Частота продолжающейся беременности через 6 недель после переноса эмбриона	33,8%	46,8%	35,0%	46,7%	42,9%
	Точный критерий Фишера	p = 0,15	p = 1,00	p = 0,15	p = 0,24
	Логистическая модель II**	p = 0,09	p = 0,99	p = 0,12	Тест тренда p = 0,33
Частота	29,2%	43,5%	35,0%	45,0%	41,2%

продолжающейся беременности через 10 недель после извлечения ооцитов	Точный критерий Фишера	p = 0,10	p = 0,57	p = 0,09	p = 0,10
	Логистическая модель	p = 0,10	p = 0,49	p = 0,07	Тест тренда p = 0,15
Частота случаев рождения живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере 24 недели	29,2%	40,3%	35,0%	43,3%	39,6%
	Точный критерий Фишера	p = 0,20	p = 0,57	p = 0,14	p = 0,18
	Логистическая модель	p = 0,19	p = 0,49	p = 0,10	Тест тренда p = 0,20

*Логистическая модель: Конечная точка как зависимая переменная, а лечение, участок и коэффициент переноса эмбрионов как независимая переменная

**Логистическая модель II: Конечная точка как зависимая переменная, а лечение как независимая переменная

В ходе анализа было отмечено, что субъекты в группе лечения с дозой 300 мг соединения (II) демонстрировали повышенные концентрации в сыворотке P4 до лечения по сравнению с остальными субъектами исследования (таблица 2). Такие повышенные уровни P4 свидетельствуют о повышенной концентрации P4 в день извлечения ооцитов у субъекта и могут отражать концентрацию P4 от 1,0 нг/мл до 2,0 нг/мл, например, концентрацию P4 1,5 нг/мл в день извлечения ооцитов. Было обнаружено, что эффект соединения (II) был особенно устойчивым среди субъектов, которые не продемонстрировали повышенную концентрацию в сыворотке P4 на момент переноса эмбриона и, таким образом, вероятно не продемонстрировали концентрацию P4 на уровне 1,5 нг/мл или выше в день извлечения ооцитов. В таблице 4 ниже представлены обобщенные данные о частоте случаев беременности через 6 недель после переноса эмбриона, продемонстрированной субъектами из каждого квартиля концентрации в сыворотке P4 до лечения.

Таблица 4. Частота случаев беременности через около 6 недель после переноса эмбриона по квартилям концентрации в сыворотке P4 до лечения

Частота продолжающейся беременности через 6 недель после переноса эмбриона	Квартиль концентрации в сыворотке [P4] до введения дозы				
Частота	1	2	3	4	Всего
Отрицательный	32 (51,61%)	37 (59,68%)	33 (54,10%)	45 (72,58%)	147
Положительный	30 (48,39%)	25 (40,32%)	28 (45,90%)	17 (27,42%)	100
Всего	62	62	61	62	247

В таблице 5 ниже представлены обобщенные данные о частоте случаев рождения живого ребенка на

гестационном сроке по меньшей мере 24 недели, (i) продемонстрированных всеми субъектами, и (ii) за исключением субъектов, которые продемонстрировали концентрацию в сыворотке P4 до лечения из верхнего квартиля этой метрики.

Таблица 5. Частота случаев рождения живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере 24 недели среди субъектов из всех квартилей концентрации в сыворотке P4 до лечения и за исключением субъектов из верхнего квартиля этой метрики

Частота случаев рождения живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере 24 недели	Частота					
Популяция субъектов	Кол-во перенесенных эмбрионов	Плацебо	Доза 100 мг	Доза 300 мг	Доза 900 мг	Все дозы
Все квартили P4	1	11/39 (28,21%)	13/39 (33,33%)	12/36 (33,33%)	14/35 (40,00%)	39/110 (35,45%)
		Точный критерий Фишера	p = 0,81	p = 0,80	p = 0,33	p = 0,44 Тест тренда: p = 0,24
	2	8/26 (30,77%)	12/23 (52,17%)	9/24 (37,50%)	12/24 (50,00%)	33/71 (46,48%)
		Точный критерий Фишера	p = 0,15	p = 0,77	p = 0,25	p = 0,25 Тест тренда: p = 0,31
За исключением верхнего квартиля P4	1	9/30 (30,00%)	11/34 (32,35%)	10/22 (45,45%)	13/29 (44,83%)	34/85 (40,00%)
		Точный критерий Фишера	p = 1,00	p = 0,38	p = 0,29	p = 0,39 Тест тренда: p = 0,16

		6/19 (31,58%)	8/16 (50,00%)	7/13 (53,85%)	12/20 (60,00%)	27/49 (55,10%)
	2	Точный критерий Фишера	p = 0,32	p = 0,28	p = 0,11	p = 0,11 Тест тренда: p = 0,08

В совокупности эти данные демонстрируют, что более низкую общую частоту случаев беременности наблюдали среди субъектов с повышенными концентрациями в сыворотке P4 до введения дозы. При ретроспективном анализе полученных данных по отношению к субъектам из квартилей 1–3 концентраций в сыворотке P4 до введения дозы наблюдали усиленный терапевтический эффект соединения (II) (Фиг. 3–5). Этот анализ обобщен в Таблице 6 ниже. В совокупности эти данные демонстрируют, что лечение соединением (II) приводит к общему увеличению частоты случаев беременности и рождения живого ребенка в группах лечения по сравнению с группой плацебо значительным дозозависимым образом ($p < 0,02$).

Таблица 6. Результаты лечения соединением (II) за исключением субъектов из Q4 концентрации в сыворотке P4 до лечения

Параметр	**Плацебо**	**Соединение (II)**			
		Доза 100 мг	Доза 300 мг	Доза 900 мг	Все дозы
	n = 49	n = 50	n = 35	n = 49	n = 134
Положительный тест на беременность через 14 дней после переноса эмбриона	53,1%	54,0%	62,9%	59,2%	
	Точный критерий Фишера	p = 1,00	p = 0,50	p = 0,68	p = 0,61
					Тест тренда p = 0,42
Частота продолжающейся беременности через 6 недель после переноса эмбриона	36,7%	44,0%	48,6%	53,1%	48,5%
	Точный критерий Фишера	p = 0,54	p = 0,37	p = 0,15	p = 0,18
					Тест тренда p = 0,095
Частота продолжающейся беременности через 10 недель после извлечения ооцитов	30,6%	42,0%	48,6%	51,0%	47,0%
	Точный критерий Фишера	p = 0,30	p = 0,11	p = 0,064	p = 0,063
					Тест тренда p = 0,035
Частота случаев рождения живого ребенка на	15/49; 30,6%	19/50; 38,0%	17/35; 48,6%	25/49; 51,0%	61/134; 45,5%
	Точный	p = 0,53	p = 0,11	p = 0,064	p = 0,090

гестационном сроке по меньшей мере 24 недели	критерий Фишера				
					Тест тренда p = 0,025
Абсолютное увеличение частоты случаев рождения живого ребенка по сравнению с плацебо		7,4%	18,0%	20,4%	14,9%
Относительное увеличение частоты случаев рождения живого ребенка по сравнению с плацебо		24,2%	58,8%	66,7%	48,7%

Этот ретроспективный анализ выявил, что субъекты, демонстрирующие повышенную концентрацию в сыворотке P4 в день переноса эмбриона, также продемонстрировали повышенную концентрацию в сыворотке P4 в день извлечения ооцитов, например, концентрацию в сыворотке P4 выше порогового уровня 1,5 нг/мл. В таблице 7 ниже обобщено количество субъектов, для которых были доступны данные, которые демонстрировали концентрацию в сыворотке P4 выше 1,5 нг/мл в день извлечения ооцитов до введения ХГЧ, чтобы индуцировать окончательное созревание фолликулов.

Таблица 7. Субъекты, которые демонстрировали концентрацию в сыворотке P4 выше 1,5 нг/мл в день извлечения ооцитов до введения ХГЧ

Популяция субъектов	**Плацебо**	**Соединение (II)**			**Всего**
		Доза 100 мг	Доза 300 мг	Доза 900 мг	
P4 в сыворотке выше чем 1,5 нг/мл в день извлечения ооцитов	1/24 (4,17%)	1/23 (4,35%)	5/24 (20,83%)	2/23 (8,70%)	9/94 (9,57%)

Как показано в таблице 7, группа лечения с дозой 300 мг содержала самую высокую пропорцию субъектов, имеющих концентрацию в сыворотке P4 более чем 1,5 нг/мл в день извлечения ооцитов до введения ХГЧ. В таблице 2 выше показано, что субъекты в группе лечения с дозой 300 мг продемонстрировали также повышенную концентрацию в сыворотке P4 в день переноса эмбриона (например, среднюю концентрацию в сыворотке P4 около 320 нМ). Взятые вместе, эти данные демонстрируют, что субъекты, демонстрирующие повышенную концентрацию в сыворотке P4 в день переноса эмбриона, например, 320 нМ или выше, также продемонстрировали повышенную концентрацию в сыворотке P4 в день извлечения ооцитов, например, 1,5 нг/мл или выше.

Как описано выше, исключение из анализа субъектов из верхнего квартиля концентрации в сыворотке P4 выявило особенно устойчивый терапевтический эффект соединения (II). Провели регрессионный анализ для количественного определения способности концентрации в сыворотке прогестерона до лечения в день переноса эмбриона служить в качестве отрицательного предиктора клинической беременности. Этот регрессионный анализ обобщен в таблице 8 ниже.

Таблица 8. Регрессионная модель полезности концентрации в сыворотке P4 до лечения в качестве отрицательного предиктора клинической беременности

Параметр регрессии	**Переменная**		
	E2 в сыворотке до лечения	P4 в сыворотке до лечения	Кол-во перенесенных эмбрионов
N	245	245	245
Скорректированное отношение шансов	1,05	0,78	1,72
90% доверительный интервал скорректированного отношения шансов	0,66–1,44	0,65–0,93	1,10–3,69
p-значение	0,40	0,020	0,045

Как показано в таблице 8, идентифицировали значительную отрицательную зависимость между концентрацией в сыворотке прогестерона до лечения и частотой случаев клинической беременности.

В настоящее время было обнаружено, что соединение (II) может способствовать временной сверхэкспрессии PGF2α и последующему подавлению передачи сигналов PGF2α, например, путем десенсибилизации рецептора PGF2α. Эта повышенная экспрессия PGF2α и последующее ослабление передачи сигналов PGF2α может в свою очередь улучшать состояние имплантационной готовности к экзогенно вводимым эмбрионам. Следует отметить, что P4 является отрицательным регулятором экспрессии PGF2α, что может объяснять, почему соединение (II) оказывает особенно сильный терапевтический эффект на субъектов, которые не демонстрируют повышенные концентрации в сыворотке P4 до лечения.

Взятые вместе, данные, полученные в этом исследовании, демонстрируют способность соединения (II) способствовать состоянию имплантационной готовности, снижать вероятность неудачной имплантации эмбриона у субъектов, проходящих терапию по переносу эмбриона, и продлевать беременность у таких субъектов до разных гестационных сроков, а также способность концентрации в сыворотке P4 до лечения служить в качестве прогностического индикатора склонности субъекта получить пользу от лечения антагонистом окситоцина в ходе процедур вспомогательной репродуктивной технологии.

Пример 2. Введение антагониста окситоцина субъекту, проходящему терапию по переносу эмбриона, на основе уровня в сыворотке прогестерона до лечения у субъекта

Используя композиции и способы, описанные в настоящем документе, квалифицированный специалист может оценить вероятность того, что субъект-человек, проходящий терапию по переносу эмбриона, получит пользу от лечения антагонистом окситоцина, путем сравнения концентрации прогестерона в сыворотке субъекта с эталонным уровнем прогестерона. Например, на основе концентрации прогестерона в сыворотке субъекта до лечения практикующий специалист в данной области может определить, продемонстрирует ли субъект улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом окситоцина. Такое определение может впоследствии обосновать решение практикующего специалиста о том, вводить ли субъекту антагонист окситоцина, такой как соединение формулы (I) или (II) пирролидин-3-он оксим или другой антагонист окситоцина, описанный в настоящем документе или

известный в данной области, такой как эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, или их соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав.

Например, врач-специалист в данной области может взять образец у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, в день извлечения ооцита или яйцеклетки в случае использования для субъекта аутологичной гаметы для получения эмбриона *ex vivo*. В таких случаях эталонный уровень прогестерона может составлять от 1,0 нг/мл до 2,0 нг/мл, например, 1,0 нг/мл, 1,1 нг/мл, 1,2 нг/мл, 1,3 нг/мл, 1,4 нг/мл, 1,5 нг/мл, 1,6 нг/мл, 1,7 нг/мл, 1,8 нг/мл, 1,9 нг/мл или 2,0 нг/мл. Эталонный уровень прогестерона может составлять, например, 1,5 нг/мл в таких случаях. Врач может затем сравнить уровень прогестерона в образце (например, образце сыворотки), выделенном у субъекта, с эталонным уровнем прогестерона. Определение того, что субъект демонстрирует пониженную концентрацию прогестерона в сыворотке относительно эталонного уровня прогестерона, указывает на то, что субъект особенно хорошо подходит для лечения и может получить пользу (например, может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение) от лечения антагонистом окситоцина. При осуществлении такого определения врач может затем ввести субъекту антагонист окситоцина. Антагонист окситоцина могут вводить субъекту до, одновременно с и/или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

Дополнительно или альтернативно, врач может взять образец (например, образец сыворотки) у субъекта в день проведения процедуры по переносу эмбриона (например, после извлечения ооцита или яйцеклетки в случае использования для субъекта аутологичной гаметы для получения эмбриона *ex vivo*). В таких случаях эталонный уровень прогестерона может составлять от 200 нМ до 300 нМ или более, например, 320 нМ. Врач может затем сравнить уровень прогестерона в образце (например, образце сыворотки), выделенном у субъекта, с эталонным уровнем прогестерона. Определение того, что субъект демонстрирует пониженную концентрацию прогестерона в сыворотке относительно эталонного уровня прогестерона, указывает на то, что субъект особенно хорошо подходит для лечения и может получить пользу (например, может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение) от лечения антагонистом окситоцина. При осуществлении такого определения врач может затем ввести субъекту антагонист окситоцина. Антагонист окситоцина могут вводить субъекту до, одновременно с и/или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

Пример 3. Благоприятное воздействие антагониста окситоцина и метаболический профиль соединения (II)

Используя композиции и способы, описанные в настоящем документе, специалист в данной области может вводить антагонист окситоцина субъекту, проходящему терапию по переносу эмбриона, такой как антагонист окситоцина, представленный формулой (I), например, соединение (II), чтобы способствовать улучшению состояния имплантационной готовности, снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или предотвратить выкидыш у субъекта после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта. Когда соединение (II) вводят как антагонист окситоцина, может быть особенно предпочтительным вводить соединение (II) в по существу чистой форме в отношении его (3*E*)-диастереомера, (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима, например, в форме, содержащей менее 15%, менее 10%, менее 5%, менее 1% или менее 0,1% (3*E*)-диастереомера. Это преимущество проистекает из открытия того, что по существу чистое соединение (II) демонстрирует превосходную способность ингибировать спонтанные сокращения матки по сравнению с по существу чистым (3*E*)-диастереомером. Сократимость матки является одним компонентом состояния имплантационной готовности,

а повышенная сократимость матки может привести к выталкиванию эмбриона из матки и неудачной имплантации эмбриона. Такое неожиданное различие ингибирования сократимости матки между соединением (II) и его (3*E*)-диастереомером описано, например, в патенте США № 9,670,155. Как там описано, существует дозозависимое уменьшение спонтанных сокращений матки при введении по существу чистого соединения (II) в дозах 10, 30 и 60 мг/кг анестезированным беременным крысам на поздних сроках. Ингибирование спонтанных сокращений матки на от около 10% до около 20% наблюдали через 5–15 минут после перорального введения по существу чистого соединения (II), а ингибирование на около 42% наблюдали через 170–180 минут после перорального введения по существу чистого соединения (II) в дозе 60 мг/кг. Было обнаружено, что ингибирующая активность по существу чистого соединения (II) по отношению к сокращениям матки была значительно выше, чем такая активность по существу чистого (3*E*)-диастереомера, при использовании такого же носителя и в таком же модельном организме.

Такая разница ингибирующей активности приводит к важной клинической пользе, так как по существу чистое соединение (II) могут вводить субъекту в более низкой терапевтически эффективной дозе по сравнению с (3*E*)-диастереомером или изомерной смесью обоих соединений.

В дополнение к демонстрированию разной ингибирующей активности по существу чистое соединение (II) демонстрирует превосходные метаболические свойства по сравнению со своим (3*E*)-диастереомером. Было обнаружено, что по существу чистое соединение (II) преимущественно метаболизируется изоформой 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4), тогда как по существу чистый (3*E*)-диастереомер преимущественно метаболизируется изоформами 2D6 (CYP2D6) и 2C19 (CYP2C19) цитохрома P450.

Для измерения метаболических свойств по существу чистого соединения (II) и его (3*E*)-диастереомера провели анализы стабильности микросом. Эти эксперименты были разработаны для изучения метаболизма по существу чистого соединения (II) и его (3*E*)-диастереомера отдельно цитохромом P450 (CYP) или в комбинации с уридин-5'-дифосфоглюкуронозил-трансферазой (УГТ). По существу чистое соединение (II) и его (3*E*)-диастереомер каждый инкубировали в концентрации 3 мкМ с объединенными микросомами печени и соответствующими кофакторами для цитохрома P450 отдельно или в комбинации с УГТ. В пяти временных точках в течение 45-минутного эксперимента соединения анализировали путем жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС). Рассчитывали значения внутреннего клиренса (CL_{int}) со стандартной ошибкой (СО CL_{int}) и метаболический период полужизни ($t_{½}$), они указаны в таблице 9 ниже.

Таблица 9. Метаболизм по существу чистых изомеров (3*Z*) и (3*E*) цитохромом P450 отдельно или в комбинации с УГТ

Соединение	Метаболическая стабильность — CYP				Метаболическая стабильность — CYP/УГТ			
	CL_{int} (мкл/мин/мг белка)	СО CL_{int}	$t_{½}$ (мин)	n	CL_{int} (мкл/мин/мг белка)	СО CL_{int}	$t_{½}$ (мин)	n
Соединение (II)	11,6	3,74	120	5	9,33	3,87	149	5
Изомер (3*E*)	6,40	3,49	216	5	5,38	3,32	258	5

Соотношение Z/E			0,56				0,58	

Как показано в таблице 9, метаболическая стабильность каждого из по существу чистого соединения (II) и его (3*E*)-диастереомера в присутствии кофакторов, необходимых для активности цитохрома P450, аналогична метаболической стабильности каждого изомера в присутствии кофакторов, необходимых для объединенной активности цитохрома P450 и УГТ, указывая на то, что цитохром P450 в первую очередь отвечает за метаболическую деградацию каждого изомера.

Чтобы определить селективность каждой из изоформ CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19 цитохрома P450, по существу чистое соединение (II) и его (3*E*)-диастереомер каждый инкубировали в концентрации 5 мкМ с каждой из изоформ CYP3A4, CYP2C19 и CYP2D6. В пяти временных точках в течение 45-минутного эксперимента соединения анализировали путем ЖХ-МС/МС. Процент каждого соединения, оставшегося в каждой временной точке, вместе с метаболическими периодами полужизни каждого соединения в присутствии каждой изоформы цитохрома P450 указаны в таблицах 10–12 ниже.

Таблица 10. Метаболизм по существу чистых изомеров (3*Z*) и (3*E*) изоформой CYP3A4

Соединение	$t_{½}$ (мин)	n	Оставшееся соединение (% соединения, присутствующего в t = 0 мин)				
			0 мин	5 мин	15 мин	30 мин	45 мин
Соединение (II)	73,7	5	100	86,5	75,9	67,3	63,9
Изомер (3*E*)	281	5	100	107	88,8	92,5	92,2
Соотношение Z/E	0,26[a]						

[a]t-критерий Стьюдента: p = 0,37

Таблица 11. Метаболизм по существу чистых изомеров (3*Z*) и (3*E*) изоформой CYP2D6

Соединение	$t_{½}$ (мин)	n	Оставшееся соединение (% соединения, присутствующего в t = 0 мин)				
			0 мин	5 мин	15 мин	30 мин	45 мин
Соединение (II)	14,5	5	100	80,3	50,5	22,5	12,2
Изомер (3*E*)	5,62	4	100	49,3	14,1	2,43	0,845
Соотношение Z/E	2,6[b]						

[b]t-критерий Стьюдента: p < 0,0001

Таблица 12. Метаболизм по существу чистых изомеров (3*Z*) и (3*E*) изоформой CYP2C19

Соединение	$t_{½}$ (мин)	n	Оставшееся соединение (% соединения, присутствующего в t = 0 мин)				
			0 мин	5 мин	15 мин	30 мин	45 мин
Соединение (II)	60,4	5	100	93,7	79,1	67,8	59,9
Изомер (3*E*)	41,4	5	100	87,6	82,7	57,1	47,4
Соотношение Z/E	1,5[c]						

[c]t-критерий Стьюдента: p = 0,016

Данные, показанные в таблицах 10–12, демонстрируют, что по существу чистое соединение (II) преимущественно метаболизируется изоформой CYP3A4 цитохрома P450, тогда как по существу чистый (3*E*)-диастереомер преимущественно метаболизируется изоформами CYP2D6 и CYP2C19 цитохрома P450. Селективность, продемонстрированная этими изоформами цитохрома P450, обеспечивает значительную клиническую пользу. Аллельная вариация изоформ CYP2D6 и CYP2D19 коррелировала со сниженным метаболизмом лекарственного средства *in vivo* в определенных сегментах популяции (см., например, Lynch et al., Am. Fam. Physician 76:391-396, 2007; описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки). Например, согласно Lynch, 7 процентов белокожих людей и 2–7 процентов чернокожих людей являются медленными метаболизаторами лекарственных средств, зависимых от CYP2D6, и каждый пятый азиат является медленным метаболизатором лекарственных средств, зависимых от CYP2C19. Ввиду открытия того, что по существу чистое соединение (II) преимущественно метаболизируется CYP3A4, ожидается, что это соединение продемонстрирует более однородные терапевтические профили и профили токсичности, чем по существу чистый (3*E*)-диастереомер.

Пример 4. Соединение (II) снижает сократимость матки и увеличивает эндометриальный кровоток

Эксперименты, описанные в данном примере, проводили как часть рандомизированного двойного слепого клинического исследования, направленного на дополнительное объяснение механизма действия, посредством которого соединение (II) повышает вероятность успешной имплантации эмбриона у пациентов, проходящих процедуры по переносу эмбриона, и снижает вероятность выкидыша. В клиническом исследовании оценивали способность соединения (II) уменьшать сокращения матки и увеличивать эндометриальную перфузию, оба из которых улучшают состояние имплантационной готовности матки, тем самым способствуя имплантации эмбриона, снижая вероятность выкидыша и в конечном итоге повышая вероятность наступления беременности и рождения живого ребенка. В клиническом исследовании дополнительно анализировали эффекты соединения (II) на экспрессию различных генов в эндометрии.

Дизайн клинического исследования

Рандомизированное двойное слепое исследование проводили в центре клинических исследований, расположенном на территории Великобритании, при участии 42 здоровых добровольцев женского пола в возрасте от 18 до 37 лет, которые получали гормональный препарат, идентичный препарату, применяемому для лечения бесплодных пациентов перед переносом замороженного и размороженного эмбриона, до введения разовой пероральной дозы 900 мг или 1800 мг соединения (II) или соответствующего плацебо.

В частности, субъекты предварительно получали валерат эстрадиола в дозе 2 мг, вводимой 3 раза в день (TID) в течение 16 дней. После введения валерата эстрадиола вводили вагинальный прогестерон в дозе 200 мг TID. В день, соответствующий дню 5 от переноса эмбриона, субъекты получали разовое пероральное введение соединения (II) в количестве 900 мг или 1800 мг или соответствующего плацебо.

Оценки фармакодинамики проводили при t = 0 часов, 4 часа, 8 часов и 24 часа после лечения соединением (II) или плацебо. Эти оценки включали в себя измерения сокращений матки с помощью ультразвука и маточной перфузии с помощью энергетического допплера в 3D-режиме. После проведения последней оценки фармакодинамики при t = 24 часа после лечения соединением (II) или плацебо выполняли биопсию эндометрия для изучения потенциального эффекта соединения (II) на экспрессию генов в эндометрии.

Статистический анализ

Рассчитывали срединное значение изменения частоты сокращений матки и индексов эндометриальной васкуляризации (в частности, индекса эндометриального кровотока (FI), индекса васкуляризации (VI) и индекса васкулярного кровотока (VFI)). Проводили поисковые непараметрические анализы ANCOVA для оценки различий каждой дозы соединения (II) (900 мг или 1800 мг) и плацебо в отношении количества сокращений матки в минуту и доли субъектов с менее чем одним сокращением матки в минуту при t = 4 часа, 8 часов и 24 часа после введения дозы. Индексы эндометриальной васкуляризации, указанные выше, сравнивали для каждой дозы соединения (II) (900 мг или 1800 мг) и плацебо при t = 4 часа, 8 часов и 24 часа после введения дозы, используя аналогичные способы. Различия эндометриальной экспрессии мРНК определяли и оценивали на предмет статистической значимости.

Эффекты соединения (II) на состояние имплантационной готовности

Как показано на Фиг. 6, соединение (II) достигает максимальной концентрации через около 4 часа после перорального введения дозы 900 мг или 1800 мг.

Результаты, показанные на Фиг. 7–10, подтверждают способность соединения (II) уменьшать сокращения матки (Фиг. 7) и вызывать заметное и устойчивое увеличение эндометриального кровотока, как оценено путем мониторинга индекса эндометриального кровотока (FI, Фиг. 8), индекса васкуляризации (VI, Фиг. 9) и индекса васкулярного кровотока (VFI, Фиг. 10) субъекта. Взятые вместе, эти активности улучшают состояние имплантационной готовности матки, создавая среду, в которой эндометрий, вероятно, успешно примет перенесенный эмбрион.

Кроме того, поскольку эти данные были получены от субъектов, которые получали гормональный препарат, имитирующий препарат у пациентов, проходящих перенос замороженного и размороженного эмбриона, эти данные в особенности подтверждают эффективность соединения (II) при обеспечении успешной имплантации эмбрионов, которые ранее были криоконсервированы и разморожены.

Взятые вместе, результаты этих экспериментов не только демонстрируют, что соединение (II) достигает дозозависимого уменьшения сократимости матки, но также и что соединение (II) вызывает увеличение маточного кровотока. Эти эффекты объединяются для образования среды, в которой эндометрий демонстрирует повышенную восприимчивость, так что пациент, который проходит процедуру по переносу эмбриона и которому ввели соединение (II), будет иметь более высокую вероятность успешной имплантации эмбриона и более низкую вероятность выкидыша по сравнению с пациентом, который проходит аналогичную процедуру и которому не вводили соединение (II).

Эффекты соединения (II) на эндометриальную экспрессию генов

В экспериментах, проводимых в данном исследовании, дополнительно анализировали эффекты соединения (II) на экспрессию различных генов в ткани эндометрия. С этой целью образцы ткани эндометрия получали от каждого субъекта как до, так и после введения соединения (II) или плацебо. С помощью анализа методом РНК-секвенирования экспрессию различных генов, включая DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2, у каждого субъекта затем оценивали для определения того, повышалась ли экспрессия каждого гена, снижалась или оставалась без значительных изменений вследствие введения соединения или плацебо.

Эффекты разовой дозы 1800 мг соединения (II) на экспрессию DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 показаны в виде графика на Фиг. 11 и в виде тепловой карты на Фиг. 12. Эти данные дополнительно подробно представлены в таблице 13 ниже. Как показано на Фиг. 11, большинство генов, протестированных в анализе методом РНК-секвенирования, не подвергались значительному изменению в отношении эндометриальной экспрессии после введения соединения (II). Однако, как показано на Фиг. 11 и 12, после введения соединения (II) экспрессия каждого из DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB в ткани эндометрия значительно повышалась, а экспрессия каждого из CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в ткани эндометрия значительно снижалась. Эти наблюдения обобщены в таблице 13 ниже.

Таблица 13. Эффекты соединения (II) на эндометриальную экспрессию транскрипта РНК, как оценено с помощью анализа методом РНК-секвенирования

Ген	**Log2 (кратное изменение)**	**Log (считываний на миллион)**	**P-значение**	**Частота ложных открытий**
CTSE	-3,816140885	2,566312321	1.09E-06	0,009312535
DPP4	3,813404924	5,507977393	1.09E-05	0,022711225
OLFM4	-3,616062531	1,885484737	5.92E-06	0,021541929
KRT5	-2,728676989	3,252072528	1.18E-05	0,022711225
KRT6A	-2,247460229	1,033476041	8.29 E-06	0,021541929
CNTNAP3	1,84141649	-0,248619319	2.45 E-05	0,037824449
IDO2	-1,70661053	4,470965333	1.85 E-06	0,009510348
CNTN4	1,596695597	3,645568029	2.22 E-05	0,037824449
CXCL12	1,097804359	5,5863452	8.38 E-06	0,021541929
TNXB	1,067833642	7,143209489	1.21 E-06	0,009312535

Взятые вместе, эти результаты демонстрируют, что соединение (II) функционирует, по меньшей мере частично, путем повышения эндометриальной экспрессии DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB, при этом подавляя эндометриальную экспрессию CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2.

Заключение

Результаты этих экспериментов демонстрируют, что обе дозы 900 мг и 1800 мг соединения (II) вызывают измеримые и длительные эффекты на сокращения матки (Фиг. 7). Отсутствовало значимое различие в количестве сокращений матки в минуту между группами с плацебо и дозой 900 мг ($p > 0,10$ во всех временных точках). Однако при схеме применения 1800 мг эффекты по уменьшению сокращений наблюдали,

начиная с временной точки 4 часа и далее, при этом значимость наблюдали при уровне $p < 0,10$ во временных точках 4 часа ($p = 0,0923$) и 8 часов ($p = 0,0081$) по сравнению с плацебо. Значимое различие наблюдали между группами с плацебо и дозой 900 мг в отношении доли субъектов, демонстрирующих менее чем одно сокращение матки в минуту только во временной точке 24 часа ($p = 0,0437$). При уровне дозы 1800 мг значимость наблюдали во временной точке 8 часов ($p = 0,0121$).

Параметры эндометриальной перфузии продемонстрировали заметное и устойчивое увеличение медианных значений за период от исходного уровня до 24 часов для обеих доз 900 мг и 1800 мг соединения (II). Наиболее заметные повышения VI для соединения (II) по сравнению с плацебо наступали между временными точками 8 часов и 24 часа. Группа с дозой 1800 мг продемонстрировала особенно значимое повышение VI во временной точке 8 часов ($p = 0,0714$). Эндометриальный FI также повышался со временем, при этом значимые повышения происходили во временной точке 24 часа для обеих доз ($p = 0,0502$ и $p = 0,0625$ для групп 900 мг и 1800 мг, соответственно). Приблизительно 3-кратное повышение срединного эндометриального VFI наблюдали для обеих доз между временными точками до введения дозы и через 24 часа после введения дозы. Это повышение было значимым для дозы 1800 мг во временной точке 8 часов ($p = 0,0754$).

Никаких различий экспрессии мРНК в ткани биопсии эндометрия не наблюдали после введения 900 мг соединения (II) по сравнению с плацебо. Напротив, в пределах 24 часов от введения 1800 мг соединения (II) было обнаружено, что 10 мРНК были значимо дифференциально экспрессированы (скорректированное $p < 0,05$). Из них экспрессия 5 повышалась, а 5 понижалась (Фиг. 11 и 12, таблица 13). В частности, OLFM4, DPP4 и CXCL12 регулировались в одном и том же направлении, что и гены, связанные с окном имплантации. Кроме того, 3 гена (DPP4, CXCL12 и IDO2), которые связаны с состоянием имплантационной готовности, регулировались в направлении, способствующем успешной имплантации эмбриона.

В целом, результаты этих экспериментов демонстрируют способность соединения (II) улучшать состояние имплантационной готовности, например, путем уменьшения сократимости матки, увеличения маточного кровотока и модуляции эндометриальной экспрессии генов. Важно отметить, что эти результаты также указывают на более быстрые, обширные и сильные терапевтические эффекты, достигаемые с помощью доз выше 900 мг соединения (II) (например, доз от 1500 мг до 2700 мг, таких как дозы от 1600 мг до 2000 мг (например, 1800 мг), от 1900 мг до 2300 мг (например, 2100 мг) и от 2200 мг до 2600 мг (например, 2400 мг), среди прочих описанных в настоящем документе).

Другие варианты реализации

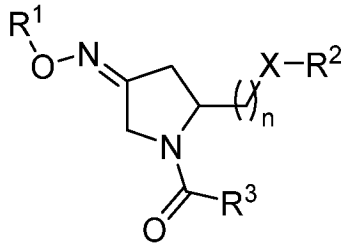
Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая независимая публикация или патентная заявка была специально и индивидуально указана для включения посредством ссылки.

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 настоящем документе выше, и следует в объеме формулы изобретения.

Другие варианты осуществления находятся в пределах формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

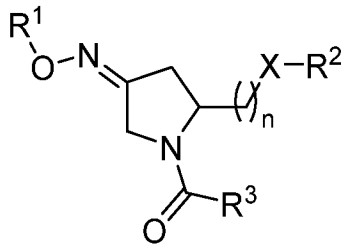
X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу,

причем соединение вводят субъекту до переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта, и необязательно при этом введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

2. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта, причем субъекту ранее вводили терапевтически эффективное количество соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

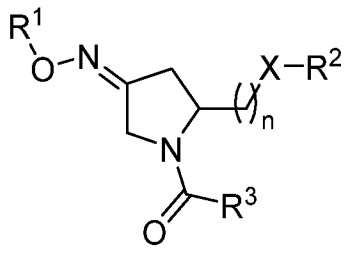
R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу, и необязательно

при этом соединение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

3. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий:

a. введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6

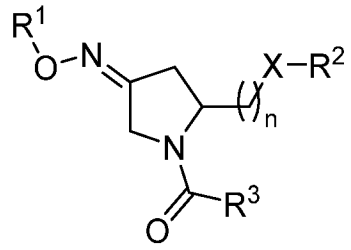
алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу; и

b. перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после введения соединения;

необязательно при этом введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

4. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

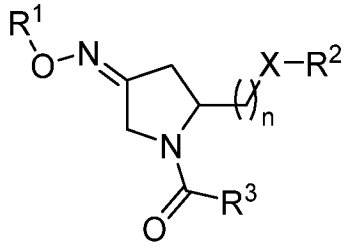
X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг,

причем соединение вводят субъекту до переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта, и необязательно при этом введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

5. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта, причем субъекту ранее вводили терапевтически эффективное количество соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

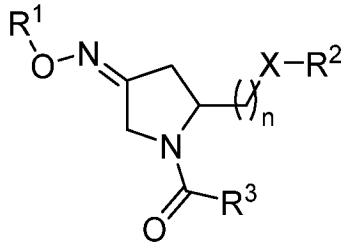
R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг, и необязательно

при этом соединение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

6. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий:

a. введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила,

C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг; и

b. перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после введения соединения;

необязательно при этом введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

7. Способ по любому из пп. 1–6, в котором соединение вводят субъекту за от около 1 часа до около 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

8. Способ по п. 7, в котором соединение вводят субъекту за от около 1 часа до около 8 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

9. Способ по п. 8, в котором соединение вводят субъекту за от около 3 часов до около 5 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

10. Способ по п. 9, в котором соединение вводят субъекту в течение около 4 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

11. Способ по любому из пп. 1–10, в котором соединение вводят субъекту в виде разовой дозы.

12. Способ по любому из пп. 1–10, в котором соединение вводят субъекту в виде нескольких доз.

13. Способ по п. 12, в котором соединение вводят субъекту в виде 1–20 доз в день до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

14. Способ по п. 13, в котором соединение вводят субъекту в виде 1–7 доз в день до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

15. Способ по любому из пп. 12–14, в котором соединение вводят субъекту один раз в день за от около 1 дня до около 14 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

16. Способ по п. 15, в котором соединение вводят субъекту один раз в день за от около 3 дней до около 11 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

17. Способ по п. 16, в котором соединение вводят субъекту один раз в день в течение 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

18. Способ по любому из пп. 12–17, в котором соединение дополнительно вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов субъекту.

19. Способ по любому из пп. 12–18, в котором соединение дополнительно вводят субъекту после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

20. Способ по п. 19, в котором соединение дополнительно вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

21. Способ по пп. 19 или 20, в котором соединение дополнительно вводят субъекту в виде 1–20 доз в день после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

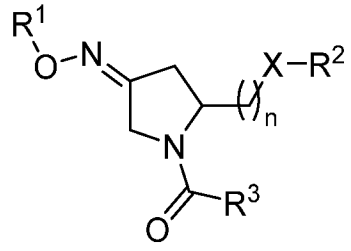
22. Способ по п. 21, в котором соединение дополнительно вводят субъекту в виде 1–7 доз в день после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

23. Способ по любому из пп. 19–21, в котором соединение дополнительно вводят субъекту один раз в день в течение от около 1 дня до около 14 дней после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

24. Способ по п. 23, в котором соединение дополнительно вводят субъекту один раз в день в течение от около 3 дней до около 11 дней после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

25. Способ по п. 24, в котором соединение дополнительно вводят субъекту один раз в день в течение 7 дней после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

26. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

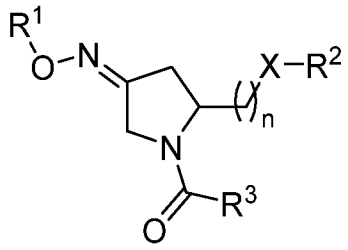
X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу,

причем соединение вводят одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, и необязательно при этом введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

27. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта, причем субъекту одновременно вводят терапевтически эффективное количество соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

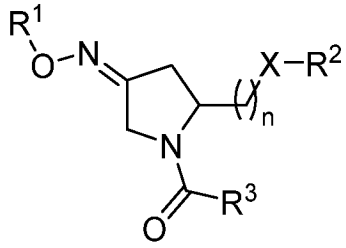
R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу, и

необязательно при этом соединение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

28. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий:

a. введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

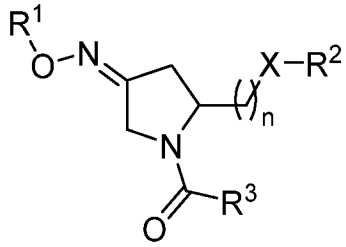
R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу; и

b. перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта одновременно с введением соединения;

необязательно при этом введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

29. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила,

C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

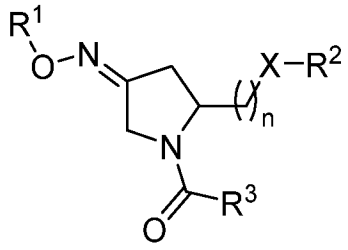
X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг,

причем соединение вводят одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, и необязательно при этом введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

30. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта, причем субъекту одновременно вводят терапевтически эффективное количество соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

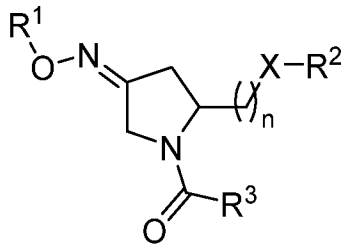
при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности

от около 1500 мг до около 2700 мг, и

необязательно при этом соединение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

31. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий:

a. введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг; и

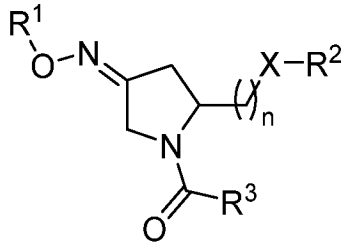
b. перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта одновременно с введением соединения;

необязательно при этом введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

32. Способ по любому из пп. 26–31, в котором соединение вводят субъекту в виде разовой дозы.

33. Способ по любому из пп. 26–31, в котором соединение вводят субъекту в виде нескольких доз.

34. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

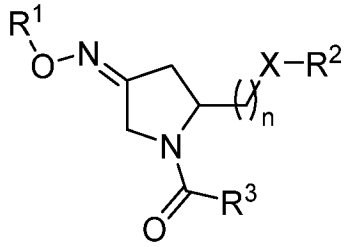
X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу,

причем соединение вводят субъекту после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта, и необязательно при этом введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

35. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта, причем субъекту впоследствии вводят терапевтически эффективное количество соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила,

C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

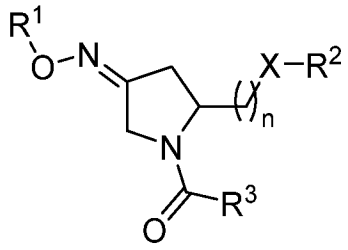
R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу, и

при этом соединение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

36. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий:

a. введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

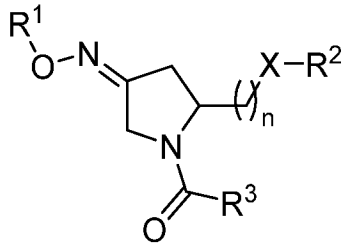
R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в количестве от около 1500 мг до около 2700 мг на дозу; и

b. перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта до введения соединения;

необязательно при этом введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

37. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

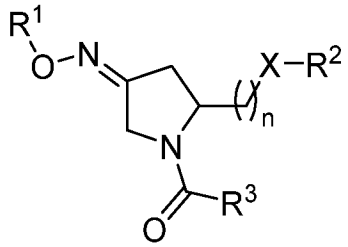
X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг,

причем соединение вводят субъекту после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта, и необязательно при этом введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

38. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта, причем субъекту впоследствии вводят терапевтически эффективное количество соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

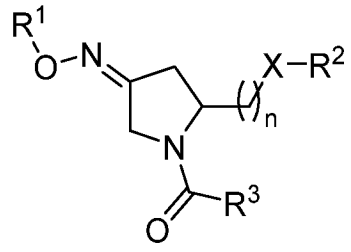
R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг, и

при этом соединение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

39. Способ лечения субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, включающий:

a. введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут

образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 1500 мг до около 2700 мг; и

b. перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта до введения соединения;

необязательно при этом введение снижает вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или выкидыша.

40. Способ по любому из пп. 34–39, в котором соединение вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

41. Способ по любому из пп. 34–40, в котором соединение вводят субъекту в виде разовой дозы.

42. Способ по любому из пп. 34–40, в котором соединение вводят субъекту в виде нескольких доз.

43. Способ по п. 42, в котором соединение вводят субъекту в виде 1–20 доз в день после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

44. Способ по п. 43, в котором соединение вводят субъекту в виде 1–7 доз в день после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

45. Способ по любому из пп. 42–44, в котором соединение вводят субъекту один раз в день в течение от около 1 дня до около 14 дней после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

46. Способ по п. 45, в котором соединение вводят субъекту один раз в день в течение от около 3 дней до около 11 дней после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

47. Способ по п. 46, в котором соединение вводят субъекту один раз в день в течение 7 дней после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

48. Способ по любому из пп. 42–47, в котором соединение дополнительно вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов субъекту.

49. Способ по любому из пп. 42–48, в котором соединение дополнительно вводят субъекту до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

50. Способ по п. 49, в котором соединение дополнительно вводят субъекту за от около 1 часа до около 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

51. Способ по п. 50, в котором соединение дополнительно вводят субъекту за от около 1 часа до около 8 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

52. Способ по п. 51, в котором соединение дополнительно вводят субъекту за от около 3 часов до около 5 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

53. Способ по п. 52, в котором соединение дополнительно вводят субъекту в течение около 4 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

54. Способ по любому из пп. 49–53, в котором соединение дополнительно вводят субъекту в виде 1–20 доз в день до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

55. Способ по п. 54, в котором соединение дополнительно вводят субъекту в виде 1–7 доз в день до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

56. Способ по любому из пп. 49–55, в котором соединение дополнительно вводят субъекту один раз в день за от около 1 дня до около 14 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

57. Способ по п. 56, в котором соединение дополнительно вводят субъекту один раз в день за от около 3 дней до около 11 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

58. Способ по п. 57, в котором соединение дополнительно вводят субъекту один раз в день в течение 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

59. Способ по любому из пп. 1–58, в котором введение соединения снижает вероятность выкидыша у субъекта после переноса одного или более эмбрионов.

60. Способ по любому из пп. 1–59, в котором соединение вводят субъекту в количестве, достаточном для достижения концентрации в плазме соединения у субъекта от около 1 мкМ до около 20 мкМ.

61. Способ по п. 60, в котором концентрация в плазме достигается в течение от около 1 часа до около 3 часов после введения соединения субъекту.

62. Способ по любому из пп. 1–51, в котором субъекту переносят от 1 до 2 эмбрионов.

63. Способ по п. 62, в котором субъекту переносят 1 эмбрион.

64. Способ по п. 62, в котором субъекту переносят 2 эмбриона.

65. Способ по любому из пп. 1–64, в котором /субъект представляет собой млекопитающее, а указанный один или более эмбрионов представляют собой эмбрионы млекопитающих.

66. Способ по п. 65, в котором млекопитающее представляет собой человека, а один или более эмбрионов млекопитающих представляют собой эмбрионы человека.

67. Способ по любому из пп. 1–66, в котором один или более эмбрионов получают *ex vivo* путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

68. Способ по п. 67, в котором один или более эмбрионов получают *ex vivo* путем ЭКО одной или более яйцеклеток, полученных от субъекта.

69. Способ по любому из пп. 1–66, в котором один или более эмбрионов получают *ex vivo* путем внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ).

70. Способ по п. 69, в котором один или более эмбрионов получают *ex vivo* путем ИКСИ в одну или более яйцеклеток, полученных от субъекта.

71. Способ по п. 68 или 70, в котором одна или более яйцеклеток получены из одного или более ооцитов, выделенных у субъекта.

72. Способ по п. 71, в котором один или более ооцитов выделяют у субъекта за от около 1 дня до около 7 дней до переноса указанных одного или более эмбрионов субъекту.

73. Способ по п. 72, в котором один или более ооцитов выделяют у субъекта за около 2 дня до переноса одного или более эмбрионов указанному субъекту.

74. Способ по п. 72, в котором один или более ооцитов выделяют у субъекта за около 3 дня до переноса одного или более эмбрионов указанному субъекту.

75. Способ по п. 72, в котором один или более ооцитов выделяют у субъекта за около 4 дня до переноса одного или более эмбрионов указанному субъекту.

76. Способ по п. 72, в котором один или более ооцитов выделяют у субъекта за около 5 дней до переноса одного или более эмбрионов указанному субъекту.

77. Способ по любому из пп. 71–76, в котором один или более ооцитов содержат от 1 до 4 зрелых ооцитов.

78. Способ по любому из пп. 71–77, в котором антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) вводят субъекту до выделения одного или более ооцитов у субъекта.

79. Способ по любому из пп. 71–78, в котором хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) вводят указанному субъекту до выделения одного или более ооцитов у субъекта.

80. Способ по п. 79, в котором ХГЧ вводят указанному субъекту путем разовой внутривенной инъекции.

81. Способ по любому из пп. 71–80, в котором прогестерон вводят субъекту после выделения одного или более ооцитов у субъекта.

82. Способ по п. 81, в котором прогестерон вводят интравагинально.

83. Способ по п. 81 или 82, в котором субъекту вводят от около 300 мг до около 600 мг прогестерона на дозу.

84. Способ по любому из пп. 81–83, в котором прогестерон вводят субъекту ежедневно, предпочтительно начиная в пределах около 24 часов до выделения одного или более ооцитов у субъекта и продолжая в течение около 6 или более недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

85. Способ по п. 68 или 70, в котором одну или более яйцеклеток выделяют непосредственно у субъекта.

86. Способ по п. 85, в котором одну или более яйцеклеток выделяют у субъекта за от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

87. Способ по п. 86, в котором одну или более яйцеклеток выделяют у субъекта за около 2 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

88. Способ по п. 86, в котором одну или более яйцеклеток выделяют у субъекта за около 3 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

89. Способ по п. 86, в котором одну или более яйцеклеток выделяют у субъекта за около 4 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

90. Способ по п. 86, в котором одну или более яйцеклеток выделяют у субъекта за около 5 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

91. Способ по любому из пп. 85–90, в котором антагонист ГнРГ вводят субъекту до выделения одной или более яйцеклеток у субъекта.

92. Способ по любому из пп. 85–91, в котором ХГЧ вводят субъекту до выделения одной или более яйцеклеток у субъекта.

93. Способ по п. 92, в котором ХГЧ вводят указанному субъекту путем разовой внутривенной инъекции.

94. Способ по любому из пп. 85–93, в котором прогестерон вводят субъекту после выделения одной или более яйцеклеток у субъекта.

95. Способ по п. 94, в котором прогестерон вводят интравагинально.

96. Способ по п. 94 или 95, в котором субъекту вводят от около 300 мг до около 600 мг прогестерона на дозу.

97. Способ по любому из пп. 94–96, в котором прогестерон вводят субъекту ежедневно, предпочтительно начиная в пределах около 24 часов до выделения одной или более яйцеклеток у субъекта и продолжая в течение около 6 или более недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

98. Способ по любому из пп. 71–84, в котором один или более эмбрионов переносят субъекту в течение одного и того же менструального цикла, что и выделение одного или более ооцитов у субъекта.

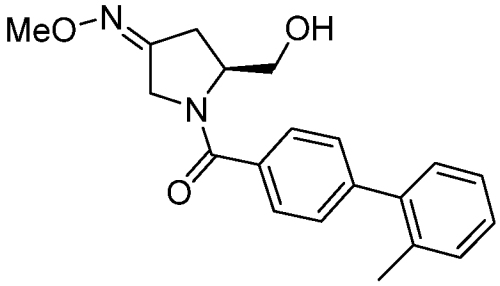
99. Способ по любому из пп. 85–97, в котором один или более эмбрионов переносят субъекту в течение одного и того же менструального цикла, что и выделение одной или более яйцеклеток у субъекта.

100. Способ по любому из пп. 1–99, в котором один или более эмбрионов замораживают и размораживают до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

101. Способ по любому из пп. 1–100, в котором один или более эмбрионов каждый содержат от 6 до 8 бластомеров непосредственно перед переносом одного или более эмбрионов субъекту.

102. Способ по п. 101, в котором бластомеры имеют приблизительно одинаковый размер в соответствии с оценкой с помощью визуальной микроскопии.

103. Способ по любому из пп. 1–102, в котором соединение представлено формулой (**II**)



(**II**).

104. Способ по п. 103, в котором соединение находится в кристаллическом состоянии.

105. Способ по п. 104, в котором соединение демонстрирует характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции при около 7,05° 2θ, около 13,13° 2θ и около 23,34° 2θ.

106. Способ по любому из пп. 1–105, в котором соединение вводят субъекту перорально.

107. Способ по любому из пп. 1–106, в котором соединение вводят субъекту в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии.

108. Способ по п. 107, в котором соединение вводят указанному субъекту в форме таблетки.

109. Способ по п. 108, в котором таблетка представляет собой диспергируемую таблетку.

110. Способ по п. 109, в котором диспергируемая таблетка содержит:

a. около 1–20% по массе силиката кальция;
b. около 0,1–20% по массе PVP30K;
c. около 0,01–5% по массе полоксамера 188;
d. около 0,5–20% по массе кроскармеллозы натрия;
e. около 1–90% по массе микрокристаллической целлюлозы 112;
f. около 1–90% по массе моногидрата лактозы;
g. около 0,01–0,5% по массе сахарина натрия и
h. около 0,1–10% по массе глицерил дибегената.

111. Способ по п. 110, в котором диспергируемая таблетка содержит:

a. около 5% по массе силиката кальция;
b. около 1% по массе PVP30K;
c. около 2% по массе полоксамера 188;
d. около 5% по массе кроскармеллозы натрия;
e. около 1,5% по массе микрокристаллической целлюлозы 112;
f. около 47,8% по массе моногидрата лактозы;
g. около 0,2% по массе сахарина натрия и
h. около 4% по массе глицерил дибегената.

112. Способ по любому из пп. 1–111, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 1600 мг до около 2000 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы от около 1600 мг до около 2000 мг.

113. Способ по п. 112, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 1650 мг до около 1950 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы от около 1650 мг до около 1950 мг.

114. Способ по п. 113, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 1700 мг до около 1900 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы от около 1700 мг до около 1900 мг.

115. Способ по п. 114, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 1750 мг до около 1850 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы от около 1750 мг до около 1850 мг.

116. Способ по п. 115, в котором соединение вводят субъекту в количестве около 1800 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы около 1800 мг.

117. Способ по любому из пп. 1–116, в котором соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 1600 мг до около 2000 мг.

118. Способ по п. 117, в котором соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 1650 мг до около 1950 мг.

119. Способ по п. 118, в котором соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 1700 мг до около 1900 мг.

120. Способ по п. 119, в котором соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 1750 мг до около 1850 мг.

121. Способ по п. 120, в котором соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности около 1800 мг.

122. Способ по любому из пп. 1–111, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 1900 мг до около 2300 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы от около 1900 мг до около 2300 мг.

123. Способ по п. 122, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 1950 мг до около 2250 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы от около 1950 мг до около 2250 мг.

124. Способ по п. 123, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 2000 мг до около 2200 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы от около 2000 мг до около 2200 мг.

125. Способ по п. 124, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 2050 мг до около 2150 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы от около 2050 мг до около 2150 мг.

126. Способ по п. 125, в котором соединение вводят субъекту в количестве около 2100 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы около 2100 мг.

127. Способ по любому из пп. 1–111 и 122–126, в котором соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 1900 мг до около 2300 мг.

128. Способ по п. 127, в котором соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 1950 мг до около 2250 мг.

129. Способ по п. 128, в котором соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 2000 мг до около 2200 мг.

130. Способ по п. 129, в котором соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 2050 мг до около 2150 мг.

131. Способ по п. 130, в котором соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности около 2100 мг.

132. Способ по любому из пп. 1–111, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 2200 мг до около 2600 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы от около 2200 мг до около 2600 мг.

133. Способ по п. 132, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 2250 мг до около 2550 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы от около 2250 мг до около 2550 мг.

134. Способ по п. 133, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 2300 мг до около 2500 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы от около 2300 мг до около 2500 мг.

135. Способ по п. 134, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 2350 мг до около 2450 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы от около 2350 мг до около 2450 мг.

136. Способ по п. 135, в котором соединение вводят субъекту в количестве около 2400 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в виде разовой дозы около 2400 мг.

137. Способ по любому из пп. 1–111 и 132–136, в котором соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 2200 мг до около 2600 мг.

138. Способ по п. 137, в котором соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 2250 мг до около 2550 мг.

139. Способ по п. 138, в котором соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 2300 мг до около 2500 мг.

140. Способ по п. 139, в котором соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности от около 2350 мг до около 2450 мг.

141. Способ по п. 140, в котором соединение вводят субъекту в виде одной или более доз, составляющих в общей сложности около 2400 мг.

142. Способ по любому из пп. 1–141, в котором субъект демонстрирует снижение частоты сокращений матки после введения соединения субъекту.

143. Способ по п. 142, в котором снижение составляет от около 1% до около 20% относительно измерения частоты сокращений матки у субъекта, зарегистрированной до введения соединения субъекту.

144. Способ по любому из пп. 1–143, в котором субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке прогестерона (P4) менее чем 320 нМ до переноса одного или более эмбрионов субъекту, необязательно при этом субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем около 320 нМ в пределах 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

145. Способ по п. 144, в котором субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 от около 200 нМ до 300 нМ до переноса одного или более эмбрионов субъекту, необязательно при этом субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 от около 200 нМ до около 300 нМ в пределах 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

146. Способ по любому из пп. 1–145, в котором субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, концентрацию в сыворотке P4 1,54 нг/мл или менее) до переноса одного или более эмбрионов субъекту, необязательно при этом субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 2,0 нг/мл за от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

147. Способ по п. 146, в котором субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, концентрацию в сыворотке P4 1,54 нг/мл или менее) в течение около 2 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

148. Способ по п. 146, в котором субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, концентрацию в сыворотке P4 1,54 нг/мл или менее) в течение около 3 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

149. Способ по п. 146, в котором субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, концентрацию в сыворотке P4 1,54 нг/мл или менее) в течение около 4 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

150. Способ по п. 146, в котором субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, концентрацию в сыворотке P4 1,54 нг/мл или менее) в течение около 5 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

151. Способ по любому из пп. 146–150, котором субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 в день выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта.

152. Способ по п. 151, в котором субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 в течение около 48 часов от введения ХГЧ субъекту (например, с целью индукции окончательного созревание фолликулов).

153. Способ по п. 146, в котором субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 1,5 нг/мл до переноса одного или более эмбрионов субъекту, необязательно при этом

субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 1,5 нг/мл за от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

154. Способ по п. 153, в котором субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 1,5 нг/мл в течение около 2 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

155. Способ по п. 153, в котором субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 1,5 нг/мл в течение около 3 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

156. Способ по п. 153, в котором субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 1,5 нг/мл в течение около 4 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

157. Способ по п. 153, в котором субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 1,5 нг/мл в течение около 5 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

158. Способ по любому из пп. 153–157, в котором субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 в день выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта.

159. Способ по п. 158, в котором субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 в течение около 48 часов от введения ХГЧ субъекту.

160. Способ по любому из пп. 1–159, в котором субъект демонстрирует повышение эндометриальной экспрессии простагландина F2α (PGF2α) после введения указанного соединения субъекту.

161. Способ по любому из пп. 1–160, в котором субъект демонстрирует уменьшение передачи сигналов PGF2α после введения соединения субъекту.

162. Способ по любому из пп. 1–161, в котором субъект демонстрирует повышение эндометриальной экспрессии простагландина E2 (PGE2) после введения указанного соединения субъекту.

163. Способ по любому из пп. 1–162, в котором у субъекта сохраняется беременность в течение по меньшей мере около 14 дней после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

164. Способ по п. 163, в котором у субъекта сохраняется беременность в течение по меньшей мере около 6 недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

165. Способ по п. 164, в котором у субъекта сохраняется беременность в течение по меньшей мере около 10 недель после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта.

166. Способ по любому из пп. 163–165, в котором беременность оценивают с помощью анализа крови на беременность.

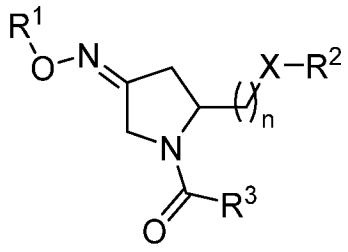
167. Способ по п. 166, в котором анализ крови на беременность включает обнаружение ХГЧ в образце крови, выделенном у субъекта.

168. Способ по п. 164 или 165, в котором беременность оценивают путем обнаружения внутриутробного сердцебиения эмбриона.

169. Способ по любому из пп. 1–168, в котором у субъекта сохраняется беременность и наблюдается рождение живого ребенка после введения соединения субъекту.

170. Способ по п. 169, в котором у субъекта наблюдается рождение живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере около 24 недель.

171. Набор, содержащий листок-вкладыш и соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

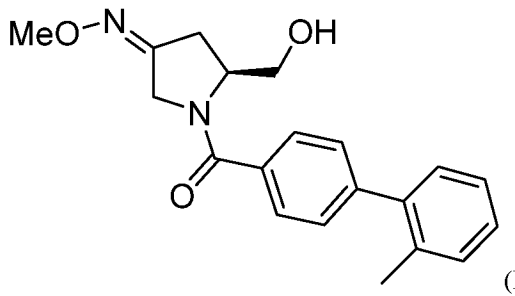
R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо;

причем листок-вкладыш инструктирует пользователя набора осуществлять способ по любому из пп. 1–170.

172. Набор по п. 171, в котором соединение представлено формулой (**II**)



(**II**).

173. Набор по п. 171 или 172, в котором соединение составлено для перорального введения субъекту.

174. Набор по п. 173, в котором соединение составлено в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии.

175. Набор по п. 174, в котором соединение составлено в форме таблетки.

176. Набор по п. 175, в котором таблетка представляет собой диспергируемую таблетку.

177. Набор по любому из пп. 171–176, в котором соединение составлено в виде стандартной лекарственной формы, содержащей около 50 мг соединения.

178. Набор по любому из пп. 171–176, в котором соединение составлено в виде стандартной лекарственной формы, содержащей около 200 мг соединения.

179. Набор по любому из пп. 171–178, в котором набор содержит от около 1600 мг до около 2000 мг соединения.

180. Набор по п. 179, в котором набор содержит от около 1650 мг до около 1950 мг соединения.

181. Набор по п. 180, в котором набор содержит от около 1700 мг до около 1900 мг соединения.

182. Набор по п. 181, в котором набор содержит от около 1750 мг до около 1850 мг соединения.

183. Набор по п. 182, в котором набор содержит около 1800 мг соединения.

184. Набор по любому из пп. 171–178, в котором набор содержит от около 1900 мг до около 2300 мг соединения.

185. Набор по п. 184, в котором набор содержит от около 1950 мг до около 2250 мг соединения.

186. Набор по п. 185, в котором набор содержит от около 2000 мг до около 2200 мг соединения.

187. Набор по п. 186, в котором набор содержит от около 2050 мг до около 2150 мг соединения.

188. Набор по п. 187, в котором набор содержит около 2100 мг соединения.

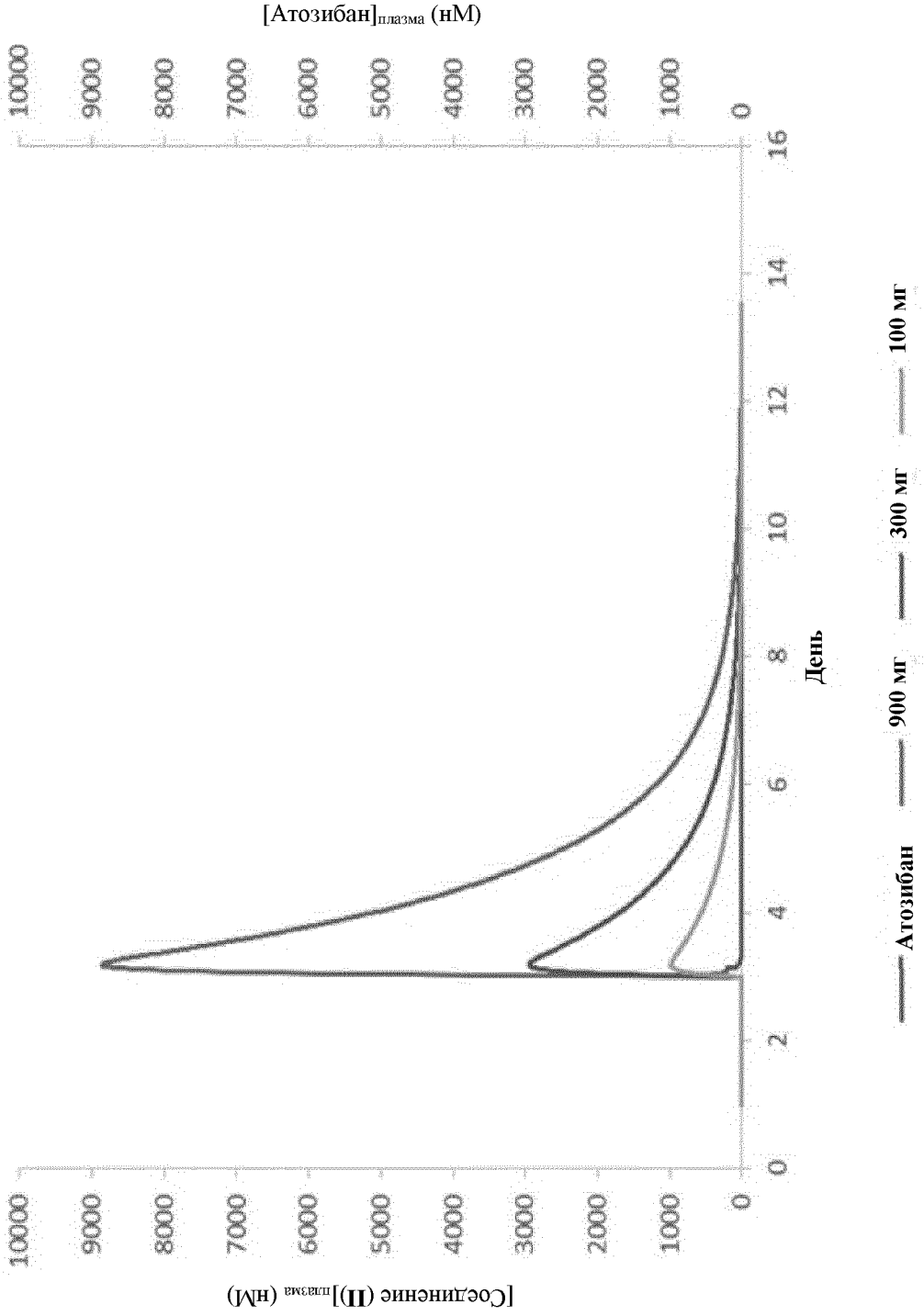
189. Набор по любому из пп. 171–178, в котором набор содержит от около 2200 мг до около 2600 мг соединения.

190. Набор по п. 189, в котором набор содержит от около 2250 мг до около 2550 мг соединения.

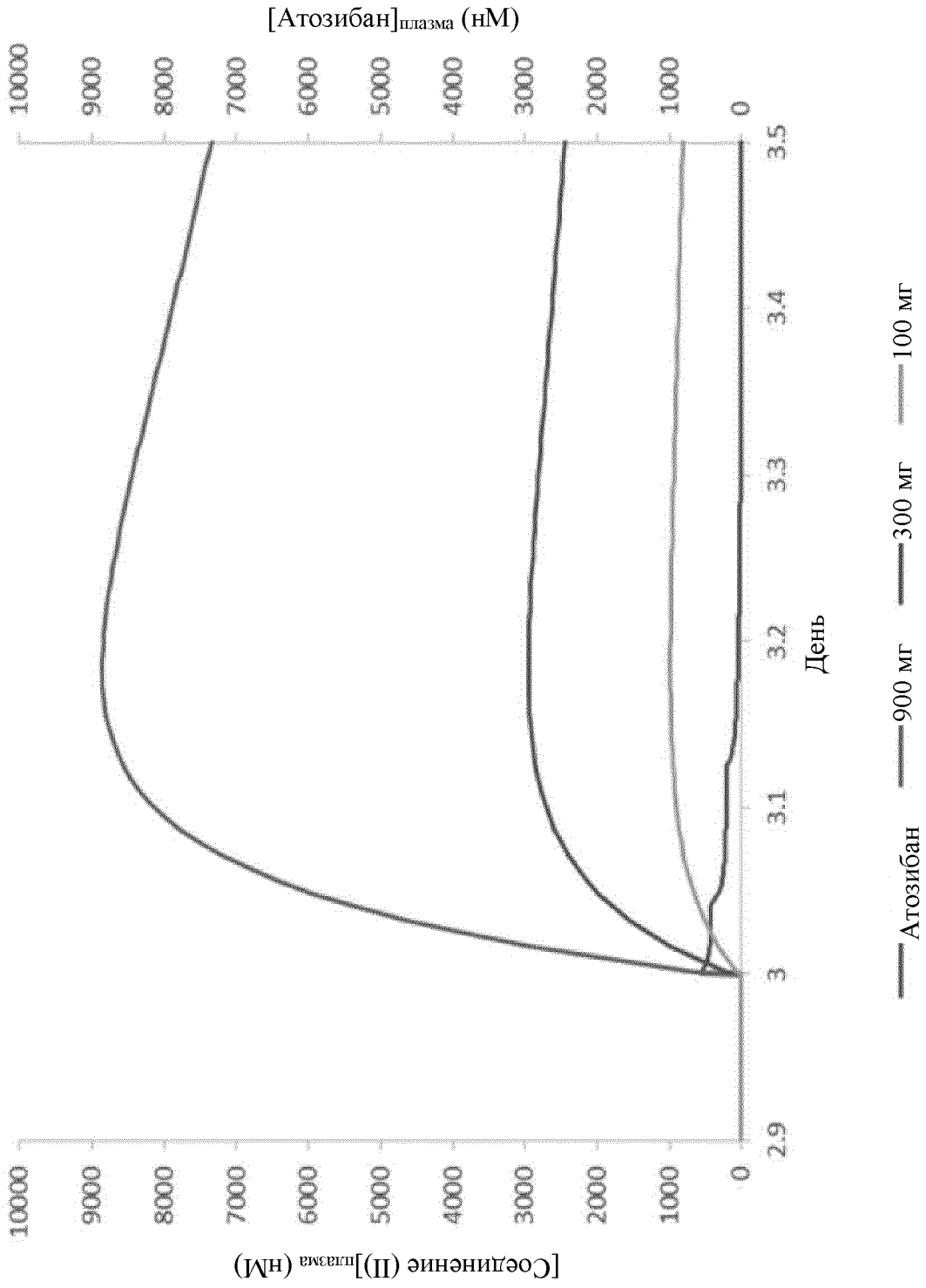
191. Набор по п. 190, в котором набор содержит от около 2300 мг до около 2500 мг соединения.

192. Набор по п. 191, в котором набор содержит от около 2350 мг до около 2450 мг соединения.

193. Набор по п. 192, в котором набор содержит около 2400 мг соединения.


[Атозибан]плазма (нМ)
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
День
Атозибан
900 мг
300 мг
100 мг
[Соединение (II)]плазма (нМ)

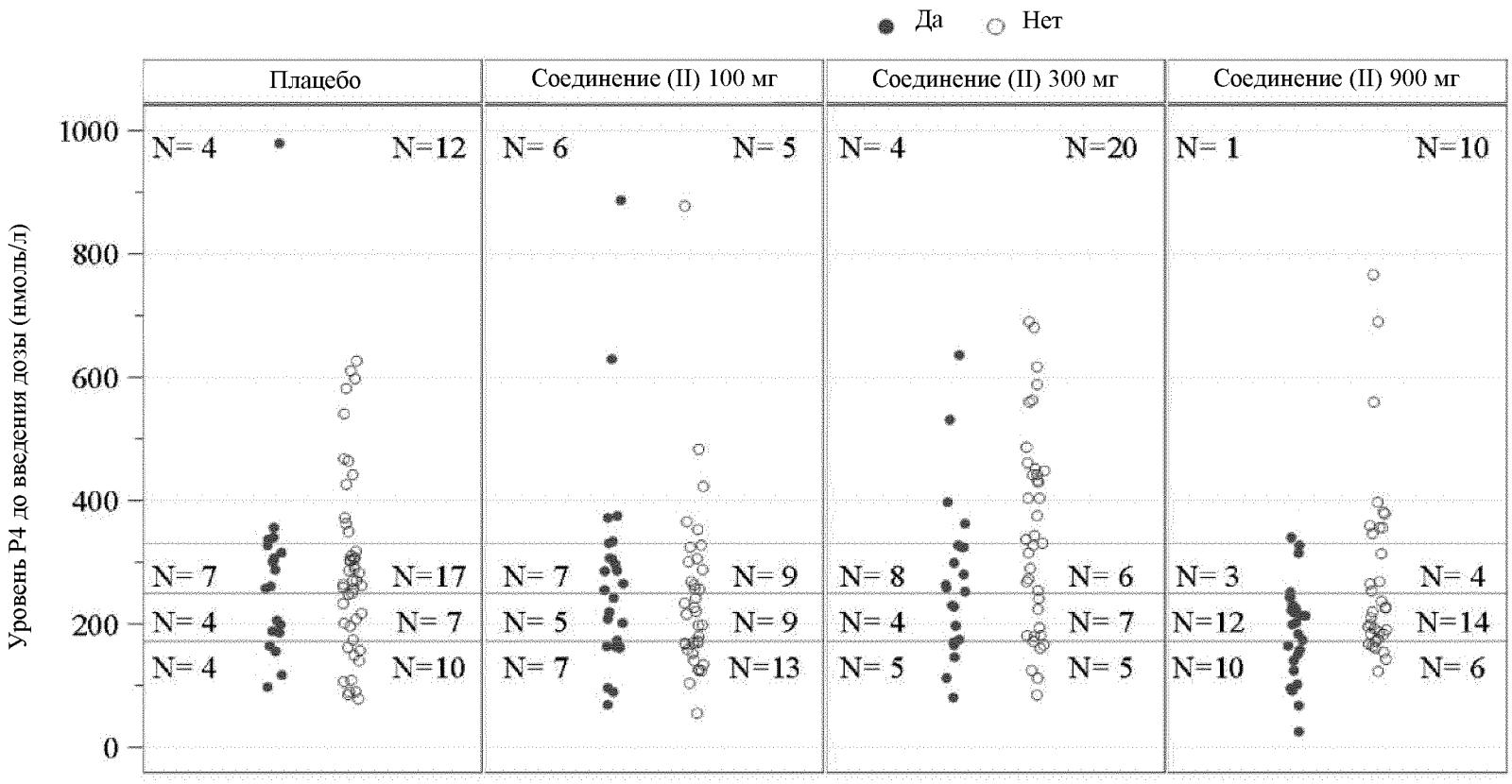
Фиг. 1


[Атозибан]плазма (нМ)
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
2.9
3
3.1
3.2
3.3
3.4
3.5
День
Атозибан
900 мг
300 мг
100 мг
[Соединение (II)]плазма (нМ)

Фиг. 2

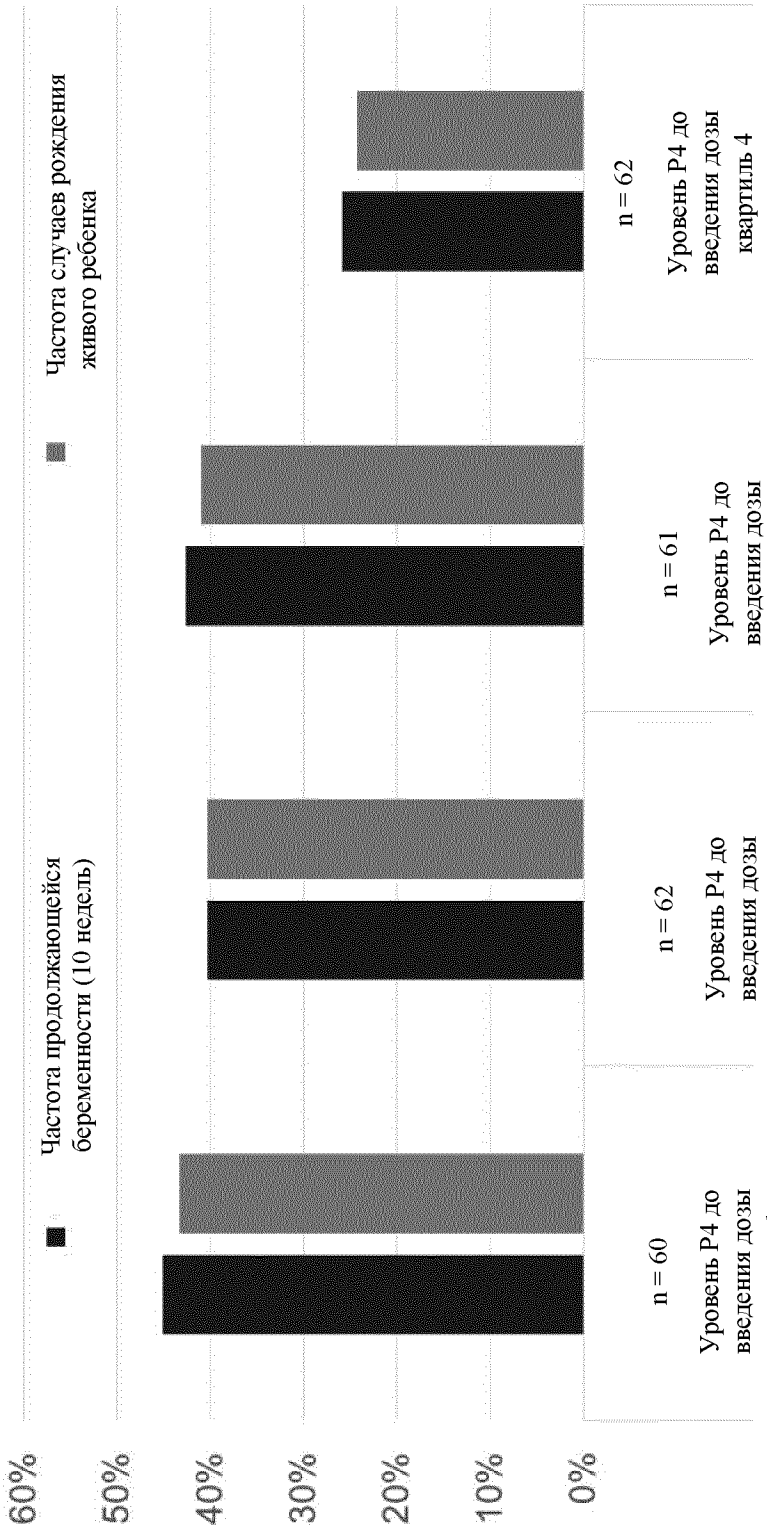
Уровень P4 до введения дозы по группам лечения и частоте рождения живого ребенка по завершении беременности

Фиг. 3



Горизонтальные линии обозначают первый (Q1), второй (медиана) и третий (Q3) квартили P4

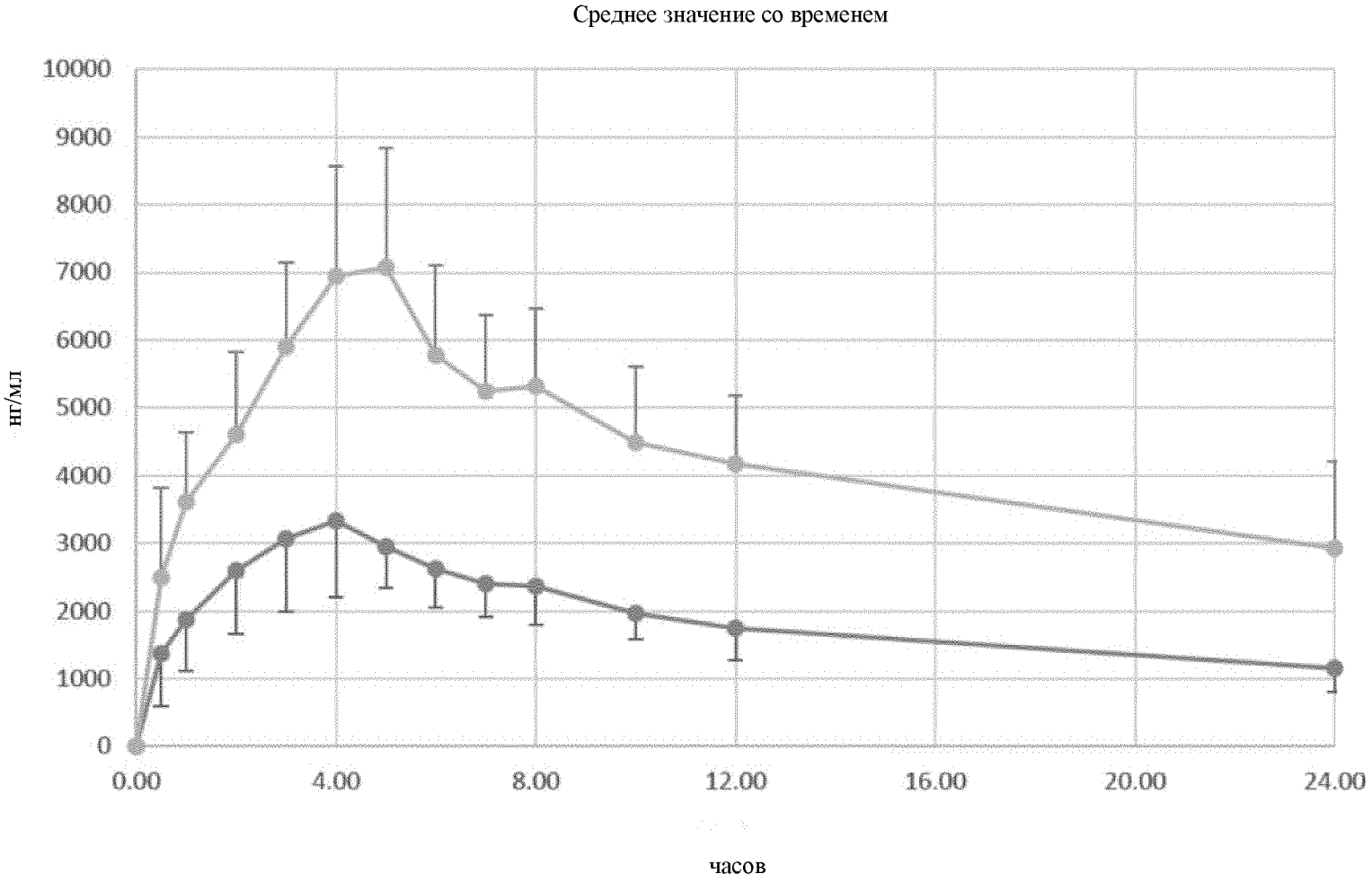
Фиг. 4

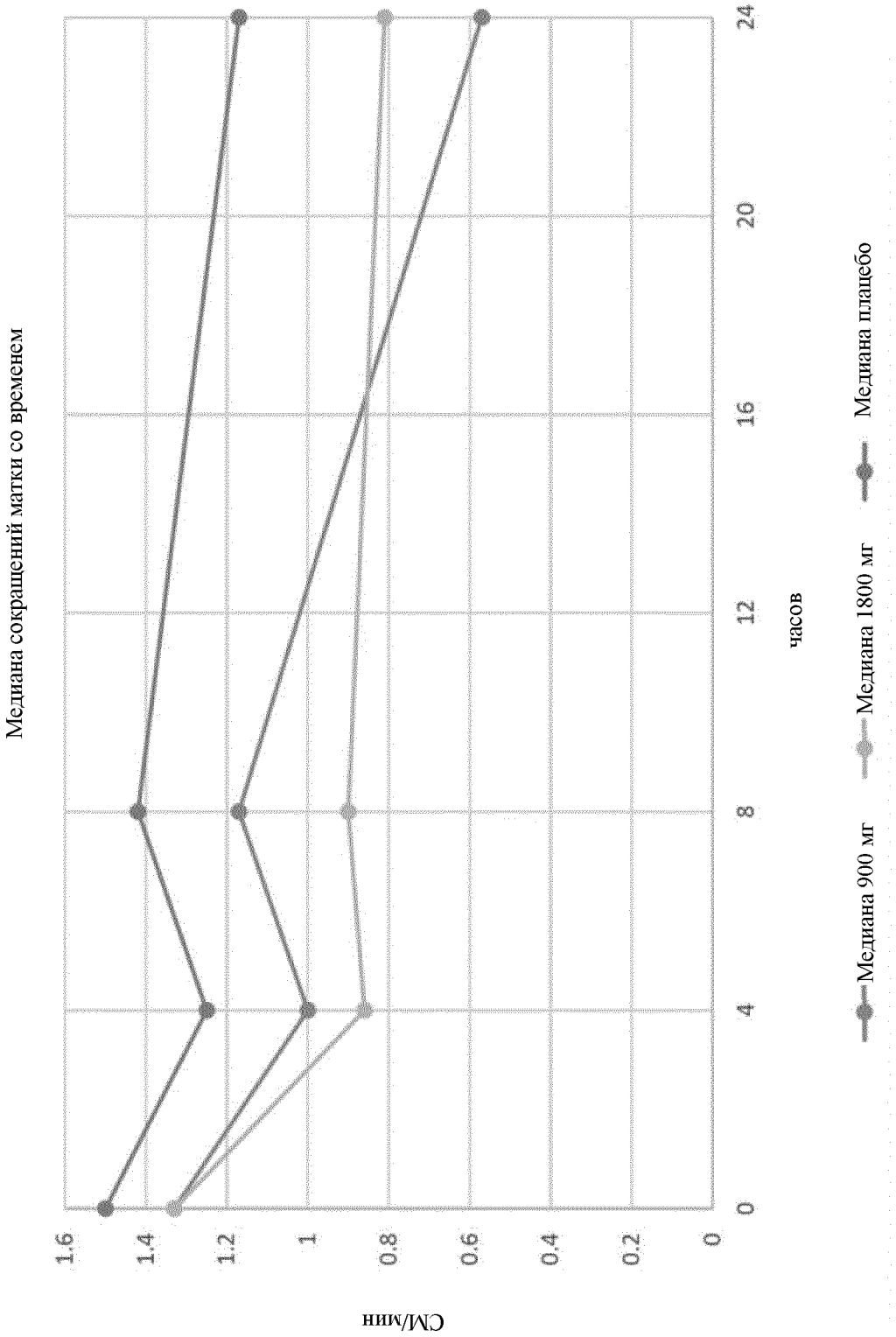

Частота случаев беременности или рождения живого ребенка
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
Частота продолжающейся беременности (10 недель)
Частота случаев рождения живого ребенка
n = 60
Уровень P4 до введения дозы квартиль 1
n = 62
Уровень P4 до введения дозы квартиль 2
n = 61
Уровень P4 до введения дозы квартиль 3
n = 62
Уровень P4 до введения дозы квартиль 4

Фиг. 5

Исключая субъектов в 4-м квартиле прогестерона на исходном уровне

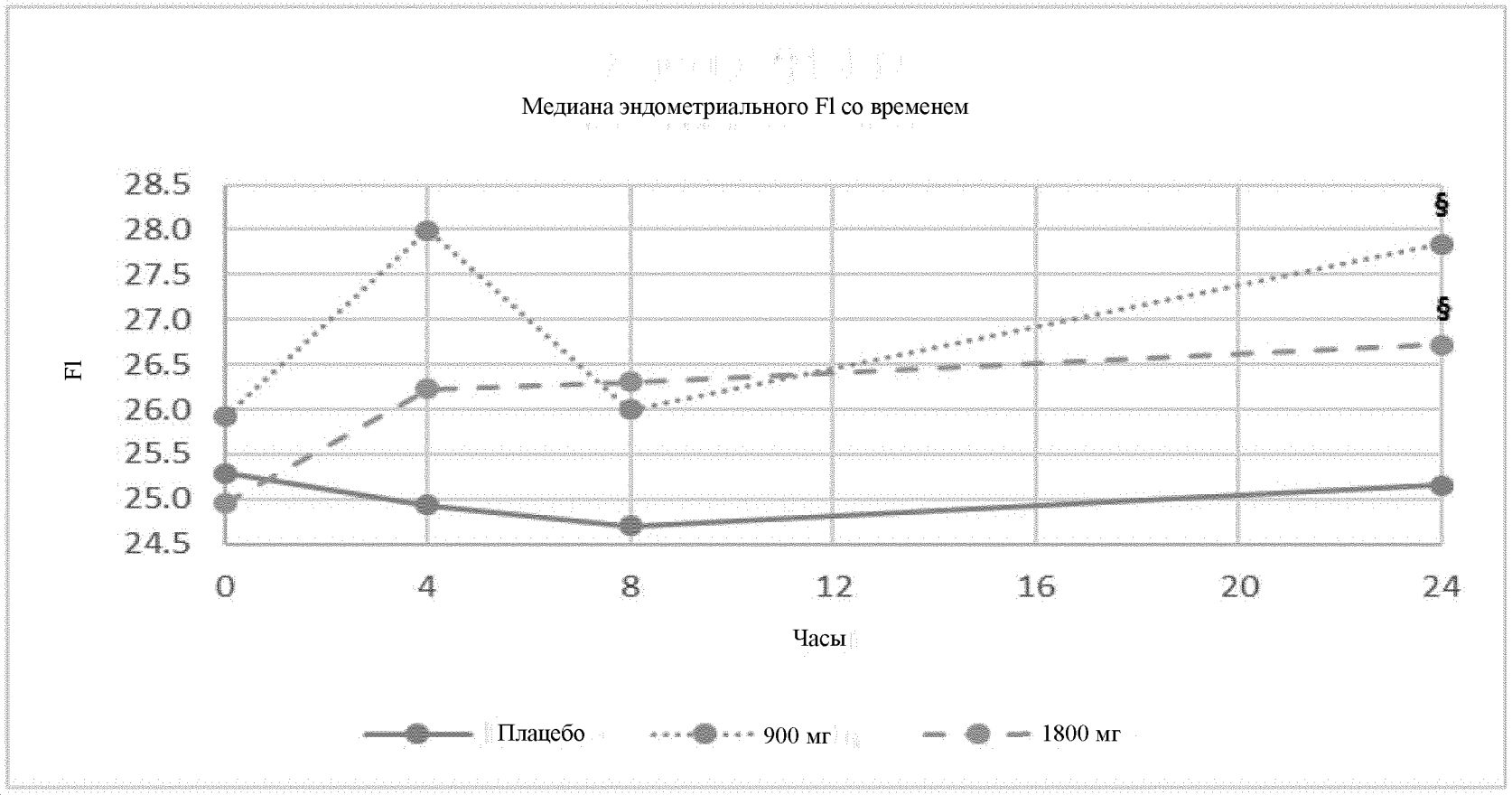
Фиг. 6


Среднее значение со временем
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
нг/мл
0.00
4.00
8.00
12.00
16.00
20.00
24.00
часов
Медиана 900
Медиана 1800

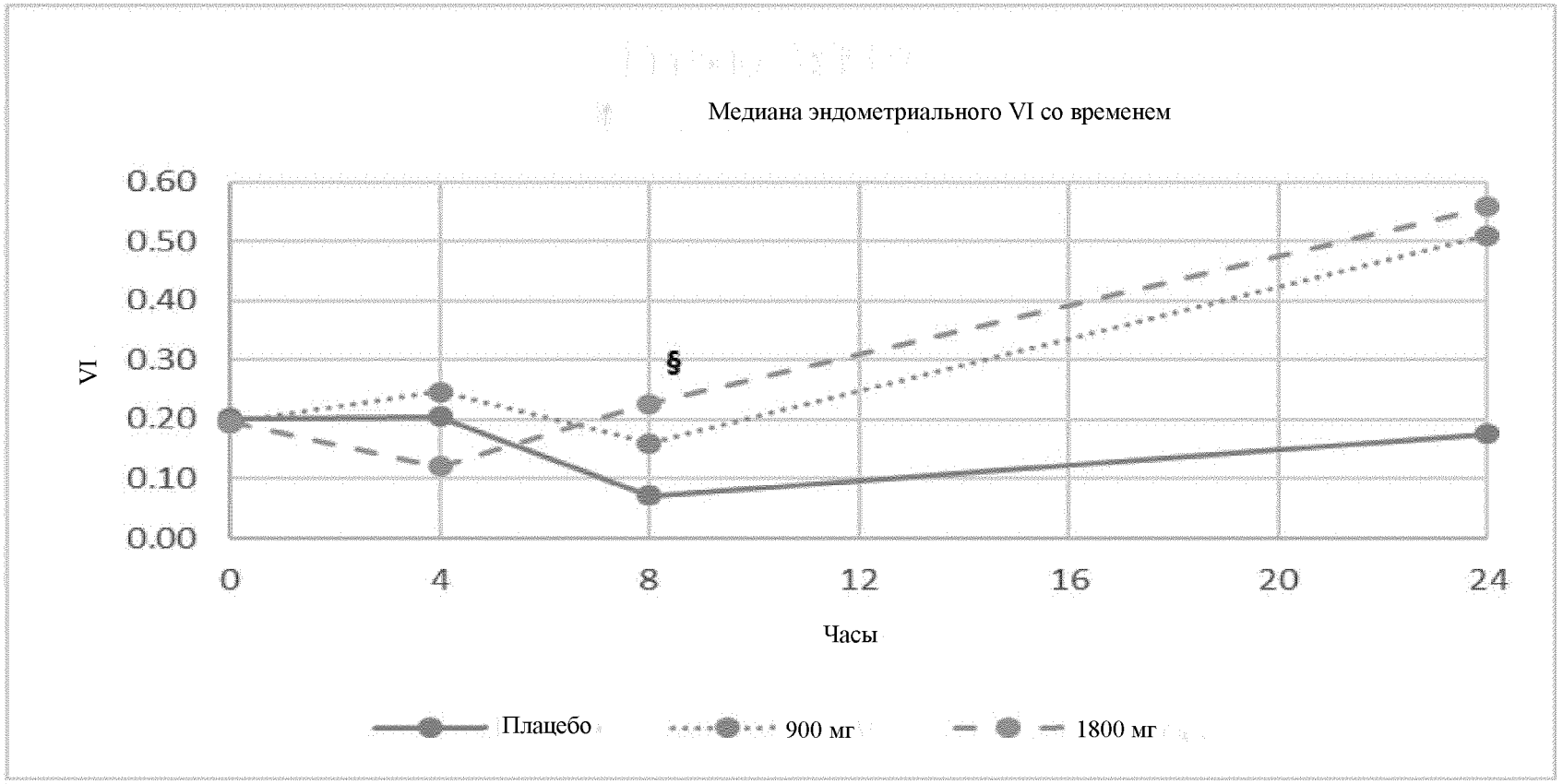

Медиана сокращений матки со временем
СМ/мин
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
4
8
12
16
20
24
часов
Медиана 900 мг
Медиана 1800 мг
Медиана плацебо

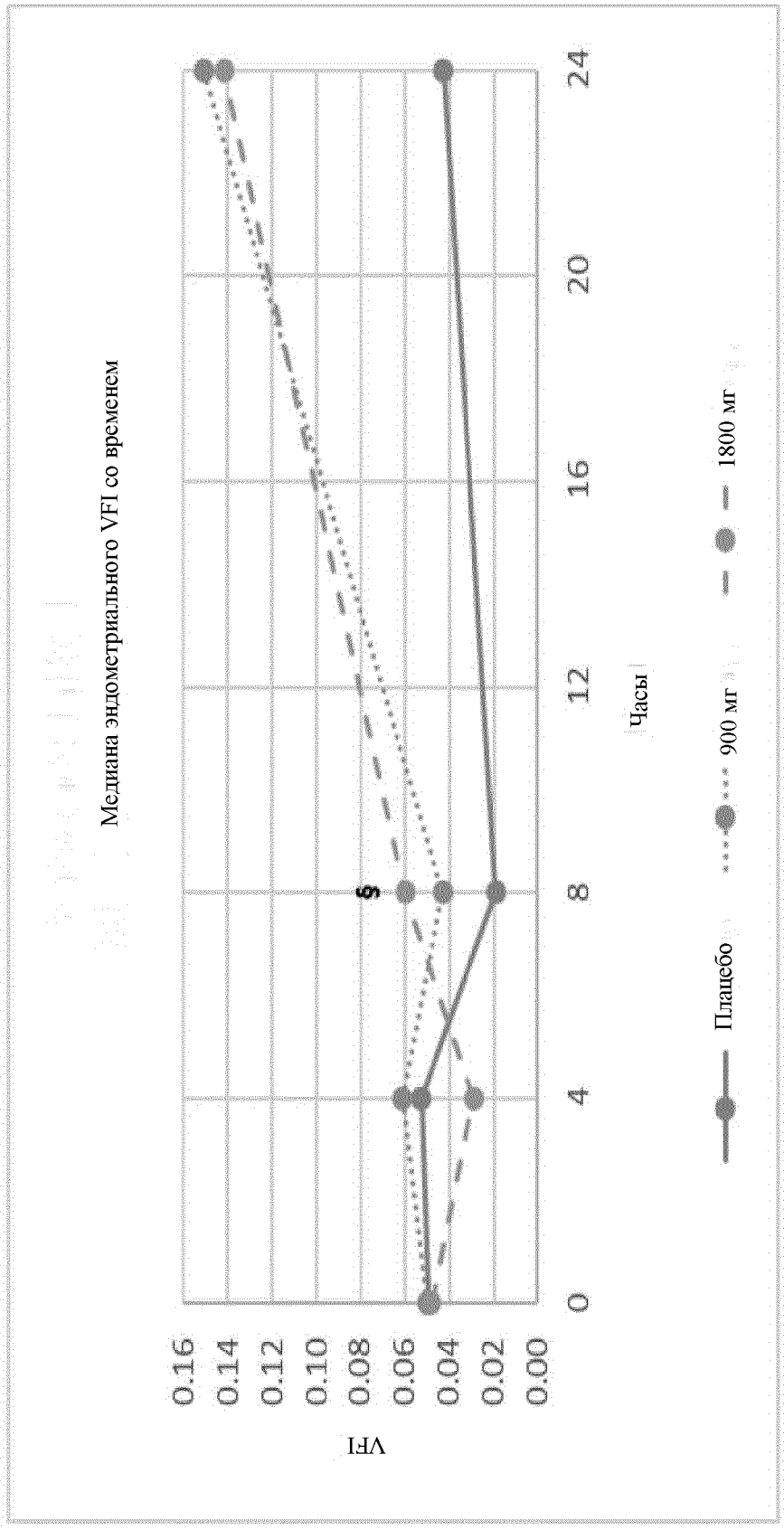
Фиг. 7

Фиг. 8

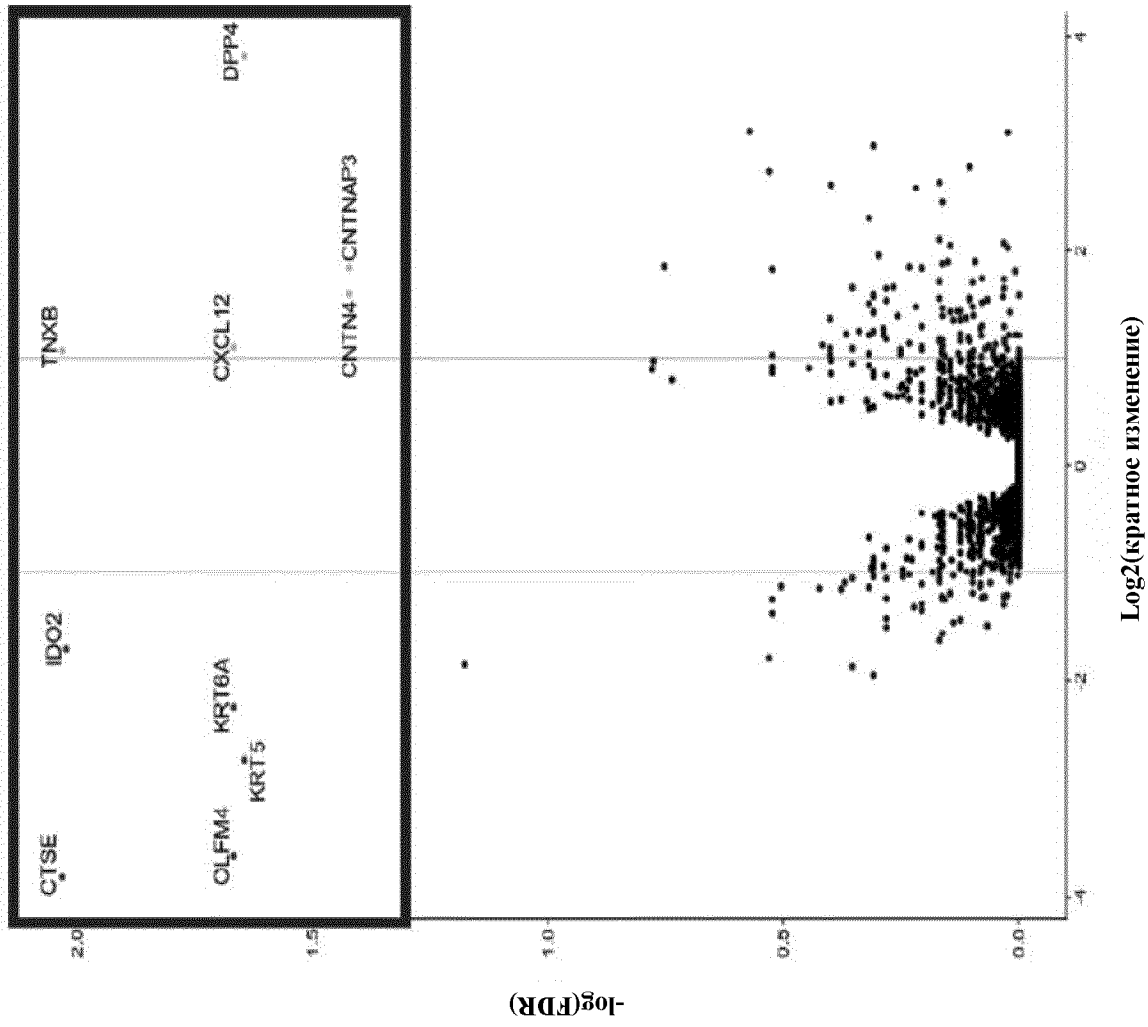

Медиана эндометриального Fl со временем
Fl
28.5
28.0
27.5
27.0
26.5
26.0
25.5
25.0
24.5
0
4
8
12
16
20
24
Часы
§
§
Плацебо
900 мг
1800 мг

Фиг. 9


Медиана эндометриального VI со временем
VI
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
§
0
4
8
12
16
20
24
Часы
Плацебо
900 мг
1800 мг

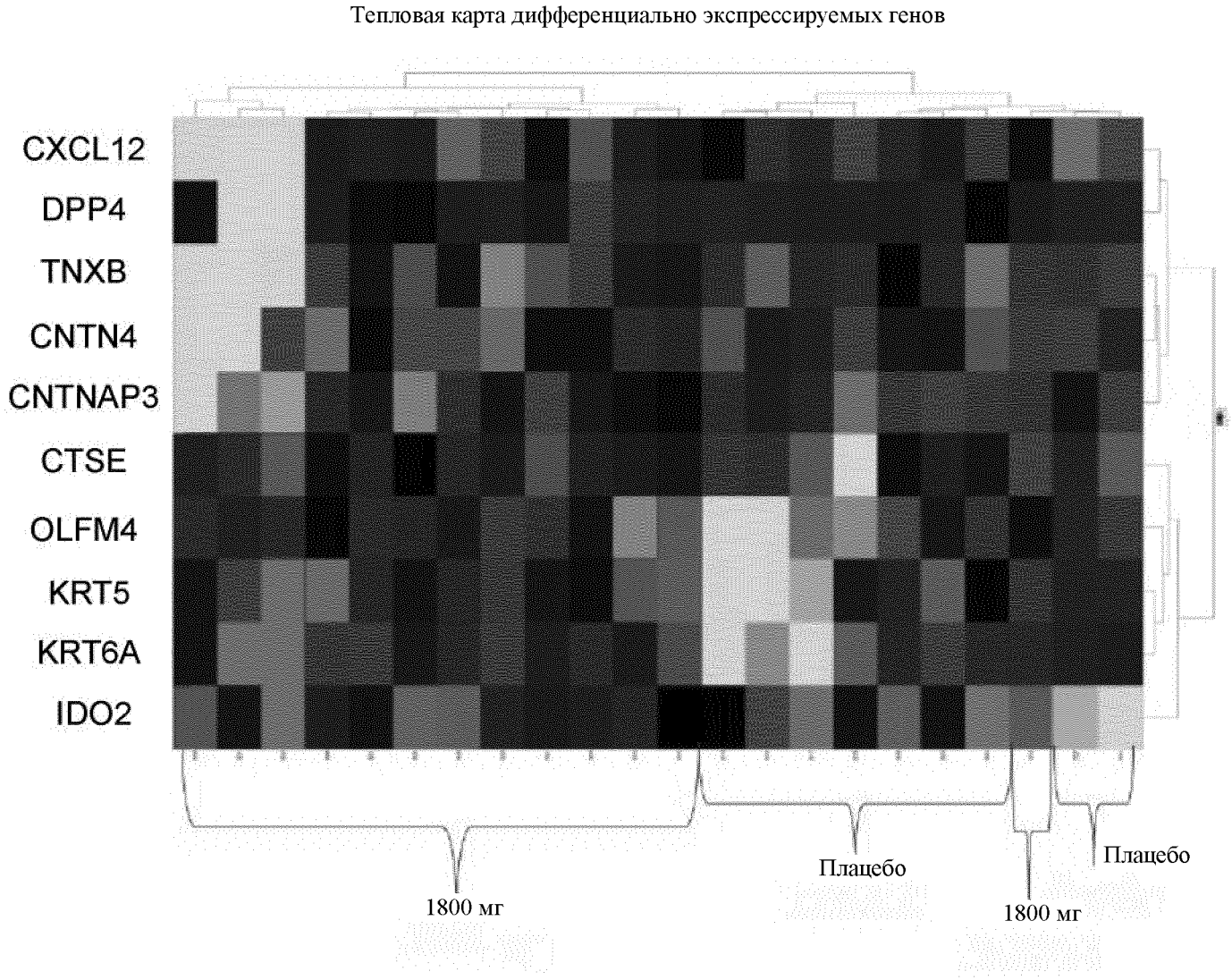

Медиана эндометриального VFI со временем
VFI
0.16
0.14
0.12
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
0
4
8
12
16
20
24
Часы
Плацебо
900 мг
1800 мг

Фиг. 10


CTSE
IDO2
KRT6A
OLFM4
KRT5
TNXB
CXCL12
CNTN4
CNTNAP3
DPP4
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-log(FDR)
-4
-2
0
2
4
Log2(кратное изменение)

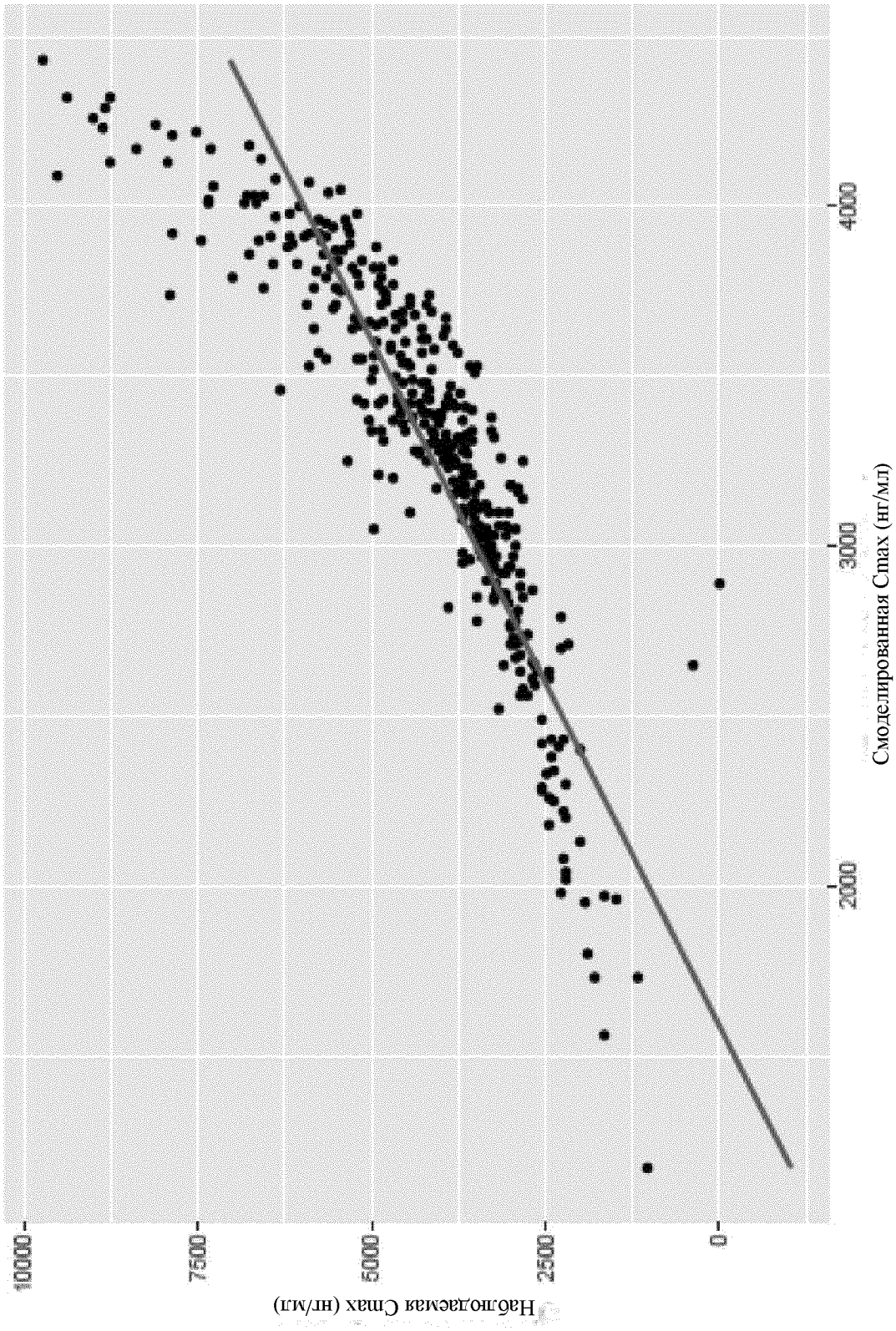
Фиг. 11

Фиг. 12


Тепловая карта дифференциально экспрессируемых генов
CXCL12
DPP4
TNXB
CNTN4
CNTNAP3
CTSE
OLFM4
KRT5
KRT6A
IDO2
1800 мг
Плацебо
1800 мг
Плацебо

Фиг. 13A

Фиг. 13B


Наблюдаемая Cmax (нг/мл)
10000
7500
5000
2500
0
2000
3000
4000
Смоделированная Cmax (нг/мл)

Фиг. 13C