

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7459086号

(P7459086)

(45)発行日 令和6年4月1日(2024.4.1)

(24)登録日 令和6年3月22日(2024.3.22)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/565 (2006.01)

A 6 1 K 31/565

A 6 1 K 31/567 (2006.01)

A 6 1 K 31/567

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 12 (全239頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-523696(P2021-523696)

(86)(22)出願日 令和1年11月6日(2019.11.6)

(65)公表番号 特表2022-506368(P2022-506368

A)

(43)公表日 令和4年1月17日(2022.1.17)

(86)国際出願番号 PCT/EP2019/080362

(87)国際公開番号 WO2020/094698

(87)国際公開日 令和2年5月14日(2020.5.14)

審査請求日 令和4年11月7日(2022.11.7)

(31)優先権主張番号 62/756,946

(32)優先日 平成30年11月7日(2018.11.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(73)特許権者 000104560

キッセイ薬品工業株式会社

長野県松本市芳野19番48号

(74)代理人 100151231

弁理士 柳 伸子

(74)代理人 100196807

弁理士 飯塚 雅人

(74)代理人 100209440

弁理士 鈴木 皓

(72)発明者 ゴットランド、ジャンービエール

スイス国、ブランレーウアット シー

エイチー1228 シュマン デ オー、

12 オブセヴァ エス. エー. 内

(72)発明者 ロウマイエ、アーネスト

スイス国、ブランレーウアット シー

最終頁に続く

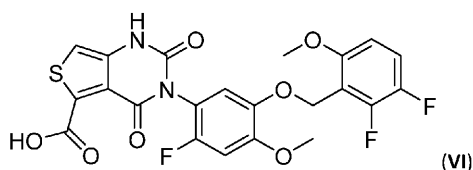
(54)【発明の名称】 エストロゲン依存性障害の治療のための組成物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(VI)によって表される化合物である3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキサソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸、またはその薬学的に許容される塩を含む、子宮内膜症または子宮筋腫の治療を必要とする患者に用いるための医薬組成物であって、

【化11】



10

治療有効量の前記化合物及び、アドバック療法に用いられる薬剤が、前記患者に定期的に投与され、前記化合物の投与と前記アドバック療法に用いられる薬剤の投与が同じ日に開始され、前記アドバック療法に用いられる薬剤が、β17-エストラジオール及び酢酸ノルエチンドロンである医薬組成物。

【請求項2】

20

前記化合物がその薬学的に許容される塩の形態で前記患者に投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記薬学的に許容される塩が、式(VI)のコリン塩、コリン 3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボキシレートである、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記化合物が、前記患者に経口投与される、請求項1~3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記化合物が、1日1回以上前記患者に投与される、請求項1~4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記化合物が1日1回前記患者に投与される、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記化合物が1日あたり約100 mgの量で前記患者に投与される、請求項1~6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記化合物が1日あたり約200 mgの量で前記患者に投与される、請求項1~6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記アドバック療法に用いられる薬剤が1日1回以上前記患者に投与される、請求項1~8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記β17-エストラジオールが約1.0 mg/日の量で前記患者に投与される、請求項1~9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記酢酸ノルエチンドロンが約0.5 mg/日の量で前記患者に投与される、請求項1~10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記β17-エストラジオールが約1.0 mg/日の用量で、かつ、前記酢酸ノルエチンドロンが約0.5 mg/日の用量で、前記患者に1日1回投与される、請求項1~11に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、子宮筋腫及びそれに関連する大量の月経失血を含む、女性生殖器系の障害の治療的処置に関する。

【背景技術】

【0002】

エストロゲン依存性障害は、一般集団における発生率が高く、かつ、特に重度の症状に関連することが多い、難治性の分類の疾患を表す。例えば、平滑筋腫とも呼ばれる子宮筋腫は、女性において最も多く見られる良性腫瘍の1つである。子宮筋腫に関連する症状には、一般的には、大量または長期の月経出血、骨盤圧及び骨盤臓器圧迫、背部痛、及び不利な繁殖成績が含まれる。大量の月経出血は、鉄欠乏性貧血につながる可能性があり、これは、子宮筋腫の主な症状であり、子宮摘出術を含み得る外科的介入の主な原因である。子宮内膜症は、子宮の外の子宮内膜様組織の存在によって特徴付けられる、別のエストロゲン依存性の婦人科状態である。異所性子宮内膜細胞によって誘導された慢性炎症反応である子宮内膜症は、不妊症及び様々な疼痛症状、例えば、とりわけ、月経困難症、性交疼

10

20

30

40

50

痛、慢性骨盤痛、排尿障害、及び排便障害を生じ得る。

【0003】

エストロゲン依存性疾患のさらなる例としては、腺筋症及び直腸膣子宮内膜症が挙げられ、これらは、子宮内膜組織から子宮の子宮筋層及び直腸膣領域のそれぞれへの侵襲によって特徴付けられる特に重度の子宮内膜成長障害である。腺筋症または子宮腺筋症の用語を使用して、子宮内膜腺及び子宮筋層深部の間質の両方の存在を説明している。この状態は、下にある筋細胞の肥大及び過形成に関連し、最終的には、子宮のサイズ及び球状の形態の変化をもたらす。この疾患の重篤度により、主な症状の1つは、異常な子宮出血を伴う強い月経骨盤痛、さらには、非月経骨盤痛である。腺筋症と同様に、直腸膣子宮内膜症の患者は、月経困難症、性交疼痛、慢性骨盤痛、排尿障害、及び排便障害を含む様々な疼痛症状を示す。直腸膣子宮内膜症に対する治療法の選択肢は限られている。医学療法は、効果がないかまたはかなりの副作用があるかのいずれかであるため、直腸膣子宮内膜症の患者は、子宮内膜結節を低下させるために外科的処置を受けることが多く、結節が直腸またはシグモイド壁を浸潤している場合には、腸の切除の対象にさえなり得る。

10

【0004】

これら及び他のエストロゲン依存性障害に関連する症状を緩和する、並びにこれらの根底にある病理を治療する新たな効果的な治療法が必要とされている。

【発明の概要】

【0005】

本開示は、エストロゲン依存性障害、例えば、とりわけ、子宮筋腫及び子宮内膜症の治療のための組成物及び方法に関する。本開示の組成物及び方法を用いて、これらの疾患のうちの1つ以上の基礎にある生化学的な病因を治療する、及び／またはかかる状態に関連する1つ以上の症状を緩和するように、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストを女性ヒト患者などの患者に投与し得る。例えば、子宮筋腫を有する患者の場合には、患者における卵胞刺激ホルモン（FSH）及び／または黄体形成ホルモン（LH）の血清濃度を低下させることで、 β 17-エストラジオール（E2）の内因性レベルを抑制するように、GnRHアンタゴニストを患者に投与し得る。機序によって制限されないが、GnRHアンタゴニストによって誘導されたE2濃度の減少は、例えば、子宮筋腫体積、及び／または子宮失血の低下として、患者に現れている症状に対する有益な効果をもたらすことができる。同様に、子宮内膜症を有する患者という状況では、本明細書に記載の組成物及び方法を用いて、内因性E2レベルを低下させることで、子宮の外に伸びる子宮内膜組織の体積を減少させる、及び／または全体的な骨盤痛、月経困難症、性交疼痛、及び排便障害などの症状を緩和するように、GnRHアンタゴニストを患者に投与し得る。また、本開示の組成物及び方法を使用して、特に重度の子宮内膜成長障害、例えば、腺筋症及び直腸膣子宮内膜症、とりわけ、過度のE2産生によってもたらされる病理を治療することができる。

20

30

【0006】

本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて使用され得るGnRHアンタゴニストには、任意に置換されたチエノ〔3, 4d〕ピリミジン誘導体、例えば、3-〔2-フルオロ-5-（2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ）4-メトキシフェニル〕-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ〔3, 4d〕ピリミジン-5-カルボン酸またはそのコリン塩が含まれる。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、任意に置換された3-アミノアルキルピリミジン-2, 4（1H, 3H）-ジオン誘導体、例えば、4-（{（1R）-2-〔5-（2-フルオロ-3-メトキシフェニル）-3-〔〔2-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕-4-メチル-2, 6-ジオキソ-3, 6-ジヒドロピリミジン-1（2H）-イル〕-1-フェニルエチル} アミノ）ブタン酸ナトリウム（エラゴリクスとも呼ばれる）、またはそのカルボン酸結合体である。GnRHアンタゴニストは、例えば、任意に置換されたチエノ〔2, 3d〕ピリミジン誘導体、例えば、N-（4-（1-（2, 6-ジフルオロベンジル）-5-（ジメチルアミノ）メチル）-3-（6-メトキシ-3-ピリダジニル

40

50

)-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素(レルゴリクスとも呼ばれる)、またはその薬学的に許容される塩であり得る。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、任意に置換されたプロパン-1, 3-ジオン誘導体、例えば、(2R)-N-{5-[3-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]-2-フルオロベンゼン-1-スルホニル}-2-ヒドロキシプロパンイミダミド(オピゴリクスまたはASP-1707とも呼ばれる)である。本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて使用され得るさらなるGnRHアンタゴニストには、とりわけ、SKI2670及びBAY-784、並びに誘導体及びバリエーションが含まれる。

10

【0007】

本明細書に記載の組成物及び方法を用いて、GnRHアンタゴニストをアドバック療法と組み合わせて患者に投与してもよく、そうでなければ内因性E2の過度枯渇を伴い得る潜在的に有害な副作用に対抗するために、エストロゲンの供給で患者に提供する。特に、患者の循環E2濃度を実質的に20pg/ml未満のレベルに抑制することは、骨ミネラル密度の部分的な低下をもたらし得る。GnRHアンタゴニスト及びアドバック療法の二重投与は、GnRHアンタゴニストによって生じる内因性E2の低下を部分的に補償することで、骨ミネラル密度損失を許容することなく、目的の疾患を治療するのに十分なレベルにE2を抑制する効果を有し得る。アドバック療法は、エストロゲン、例えば、 β 17-エストラジオール、エチニルエストラジオール、または結合体エストロゲン(例えば、結合型ウマエストロゲン)、及び/またはプロゲステロン、例えば、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物を含有し得る。例えば、プロゲステロンは、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンであり得る。本明細書に記載のアドバック療法に組み込まれ得るさらなるプロゲステロンには、プロゲステロン、ノルゲステメート、メドロキシプロゲステロン、及びドロスピレノンが含まれる。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、エストロゲン及びプロゲステロンの組み合わせ、例えば、約1.0mgの β 17-エストラジオール及び約0.5mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含有する。アドバック療法のさらなる例としては、本明細書に記載のアドバック療法の他の形態の中で、約0.5mgの β 17-エストラジオール及び約0.1mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含有するものが挙げられる。

20

30

【0008】

本開示は、部分的には、GnRHアンタゴニスト投与及びアドバック療法投与の同時開始が、患者をGnRHアンタゴニストのみで前治療した後に、GnRHアンタゴニストをアドバック療法と組み合わせて受ける投与計画と比べて、規模が優れ、かつ、長続きする内因性E2レベルの低下に効果を発揮するという驚くべき発見に基づく。この発見は、アドバック療法がその生物学的作用を発揮するという予想外の機序である。アドバック療法は、患者にエストロゲンの供給を提供することによって、GnRHアンタゴニストの効果を部分的に中和させる。アドバック療法は、望ましくない副作用、例えば、骨ミネラル密度損失を防止するために提供されるが、アドバック療法は、それにもかかわらず、GnRHアンタゴニストのE2低下活性を部分的に打ち消す。このE2低下効果は、エストロゲン依存性障害、例えば、本明細書に記載のものの中で特に、子宮筋腫及び子宮内膜症の治療におけるGnRHアンタゴニストの有効性を主に担っている。したがって、GnRHアンタゴニスト及びアドバック療法の患者への投与の同時開始が、患者をGnRHアンタゴニストのみで最初に前治療した後に、アドバック療法を受ける例と比べて、循環E2のより大きくかつより持続的な低下を引き起こすという発見は、全く直感に反するものである。

40

【0009】

子宮筋腫の患者では、GnRHアンタゴニスト及びアドバック療法の投与の同時開始に

50

よって達成されるE2の優れた低下は、子宮出血パターンの顕著な改善として現れる。アンタゴニスト及びアドバック療法の同時開始による子宮筋腫の治療のためのGnRHアンタゴニストを投与された患者が、GnRHアンタゴニストのみで最初に前治療した後に、アドバック療法を受ける患者と比べて、子宮出血の実質的な減少を呈することが現在発見されている。この発見は、少なくとも以下の理由で特に驚くべきものである：GnRHアンタゴニストで数週間前治療した患者は、閉経後の対象のものに似ている内因性E2濃度を有することが観察されている。閉経後の対象にアドバック療法を投与する場合、これらの対象が呈する子宮失血は、低いままである。この結果を考えると、当業者であれば、GnRHアンタゴニストで前治療した後に、アドバック療法を受ける対象は、最小の子宮失血を同様に呈すると結論し得る。これに対し、本開示は、部分的には、GnRHアンタゴニスト投与及びアドバック療法投与の同時開始を提供される対象が、GnRHアンタゴニストのみで前治療した後に、アドバック療法を開始する対象と比べて、実質的に少ない子宮出血を呈するという予想外の発見に基づく。この予想外でかつ有利な特性は、GnRHアンタゴニスト投与及びアドバック療法投与の同時開始が、患者をGnRHアンタゴニストのみで前治療した後に、アドバック療法を開始する投与計画と比べて、患者の内因性E2濃度のより優れかつより持続的な低下を引き起こすという上に詳述する発見と一致する。

【0010】

したがって、本明細書に記載の組成物及び方法は、一連の重要な臨床的利益をもたらす。本開示の組成物及び方法を用いて、エストロゲン依存性疾患に関連する1つ以上の症状の根本的な原因を治療する、及び／またはエストロゲン依存性疾患に関連する1つ以上の症状を緩和するように、GnRHアンタゴニストをアドバック療法と組み合わせて、女性ヒト患者などの患者に同時に投与し、GnRHアンタゴニストのみで前治療した後に、アドバック療法を開始する対象と比べて、より大きな有効性を有し得る。重要なことは、本開示の組成物及び方法は、この有益な治療結果を提供しながら、そうでなければ、低エストロゲン血症を伴い得る骨ミネラル密度損失をそれでも予防することである。したがって、本明細書に記載の組成物及び方法を用いて、エストロゲン依存性疾患（例えば、本明細書に記載のものの中で特に、子宮筋腫及び子宮内膜症）を罹患している患者を、E2枯渇の有害な副作用から患者をそれでも守りながら、より効果的なE2低下投与計画で治療し得る。

【0011】

これらの有益な治療効果を達成するため、女性ヒト患者などの患者に、GnRHアンタゴニストを、アドバック療法と組み合わせて定期的に投与し得る。これらの薬剤の各々の投与は、先に提供された薬剤が患者の循環血液中中で検出可能な濃度でまだ存在している間に、後に提供される薬剤の投与を開始するように、実質的に同時に開始し得る。例えば、本開示の組成物及び方法に従って、エストロゲン依存性疾患（例えば、本明細書に記載のものの中で特に、子宮筋腫、及び／または子宮内膜症）の治療のための定期的なGnRHアンタゴニスト療法及びアドバック療法の投与は、互いに約1分～約7日以内、例えば、互いに約1分、2分、3分、4分、5分、6分、7分、8分、9分、10分、11分、12分、13分、14分、15分、16分、17分、18分、19分、20分、21分、22分、23分、24分、25分、26分、27分、28分、29分、30分、31分、32分、33分、34分、35分、36分、37分、38分、39分、40分、41分、42分、43分、44分、45分、46分、47分、48分、49分、50分、51分、52分、53分、54分、55分、56分、57分、58分、59分、60分、61分、62分、63分、64分、65分、66分、67分、68分、69分、70分、71分、72分、73分、74分、75分、76分、77分、78分、79分、80分、81分、82分、83分、84分、85分、86分、87分、88分、89分、90分、91分、92分、93分、94分、95分、96分、97分、98分、99分、100分、101分、102分、103分、104分、105分、106分、107分、108分、109分、110分、111分、112分、113分、114分、115分、116分、117分、118分、119分、120分、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、

9 時間、10 時間、11 時間、12 時間、13 時間、14 時間、15 時間、16 時間、17 時間、18 時間、19 時間、20 時間、21 時間、22 時間、23 時間、24 時間、25 時間、26 時間、27 時間、28 時間、29 時間、30 時間、31 時間、32 時間、33 時間、34 時間、35 時間、36 時間、37 時間、38 時間、39 時間、40 時間、41 時間、42 時間、43 時間、44 時間、45 時間、46 時間、47 時間、48 時間、49 時間、50 時間、51 時間、52 時間、53 時間、54 時間、55 時間、56 時間、57 時間、58 時間、59 時間、60 時間、61 時間、62 時間、63 時間、64 時間、65 時間、66 時間、67 時間、68 時間、69 時間、70 時間、71 時間、72 時間、84 時間、96 時間、108 時間、120 時間、132 時間、144 時間、156 時間、または168 時間以内に開始し得る。いくつかの実施形態では、G n R H アнтаゴニストの投与及びアドバック療法の投与は、同日に開始する。各薬剤の最初の投与後、G n R H アнтаゴニスト及びアドバック療法は各々独立して、患者に1日、1週、または1月に1回以上投与し得る。いくつかの実施形態では、最初の投与後、G n R H アнтаゴニスト及びアドバック療法は、患者が一方の薬剤の投与を受ける毎に、患者が、他方の薬剤の投与も受けるように、患者に同時に投与され得る。しかしながら、最初の投与後、患者には、後続の各投与中に、G n R H アнтаゴニスト及びアドバック療法を同時に投与する必要はない。

【0012】

いくつかの実施形態では、G n R H アнтаゴニストは、置換チエノ [3, 4 d] ピリミジン化合物、例えば、3 - [2 - フルオロ - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンジルオキシ) 4 - メトキシフェニル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン - 5 - カルボン酸またはそのコリン塩であり、例えば、アドバック療法及びG n R H アнтаゴニスト療法は、互いに約12 時間～約16 時間以内（例えば、互いに14 時間または15 時間以内）に開始される。いくつかの実施形態では、G n R H アнтаゴニストは、置換3 - アミノアルキルピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン化合物、例えば、4 - ({ (1 R) - 2 - [5 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - { [2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 4 - メチル - 2, 6 - ジオキソ - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - フェニルエチル } アミノ) ブタン酸ナトリウムまたはそのカルボン酸結合体であり、例えば、アドバック療法及びG n R H アнтаゴニスト療法は、互いに約2 時間～約6 時間以内（例えば、互いに約3 時間～約5 時間以内）に開始される。いくつかの実施形態では、G n R H アнтаゴニストは、置換チエノ [2, 3 d] ピリミジン化合物、例えば、N - (4 - (1 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - (ジメチルアミノ) メチル) - 3 - (6 - メトキシ - 3 - ピリダジニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - N' - メトキシ尿素またはその薬学的に許容される塩であり、例えば、アドバック療法及びG n R H アнтаゴニスト療法は、互いに約37 時間～約42 時間以内（例えば、互いに約39 時間～約41 時間以内）に開始される。

【0013】

第1の態様では、本開示は、治療有効量のG n R H アнтаゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、エストロゲン依存性疾患の治療を必要とする患者（例えば、哺乳動物患者、例えば、ヒト患者、及び特に、女性ヒト患者）においてそれを行う方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) エストロゲン依存性疾患であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量のG n R H アнтаゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

によって、患者（例えば、哺乳動物患者、例えば、ヒト患者、及び特に、女性ヒト患者）におけるエストロゲン依存性疾患の治療方法の特徴とする。

【0014】

いくつかの実施形態では、エストロゲン依存性疾患は、子宮筋腫である。いくつかの実

10

20

30

40

50

施形態では、エストロゲン依存性疾患は、子宮内膜症、例えば、直腸膣子宮内膜症である。いくつかの実施形態では、エストロゲン依存性疾患は、腺筋症である。いくつかの実施形態では、エストロゲン依存性疾患は、良性前立腺肥大症、思春期早発症、月経前症候群、多嚢胞性卵巣症候群、多毛症、小人症、睡眠障害、ざ瘡、脱毛症、または過敏性腸症候群である。

【0015】

別の態様では、本開示は、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、子宮筋腫であると診断されたヒト患者の月経失血の体積の低下方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 子宮筋腫であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

によって、ヒト患者における月経失血の体積の低下方法の特徴とする。

【0016】

別の態様では、本開示は、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、子宮筋腫であると診断されたヒト患者における無月経の誘導方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 子宮筋腫であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

によって、ヒト患者における無月経の誘導方法の特徴とする。

【0017】

別の態様では、本開示は、

治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、子宮筋腫であると診断されたヒト患者における1つ以上の子宮筋腫の体積の低下方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 子宮筋腫であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

によって、ヒト患者における1つ以上の子宮筋腫の体積の低下方法の特徴とする。

【0018】

別の態様では、本開示は、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、子宮内膜症であると診断されたヒト患者における1つ以上の子宮内膜症結節の体積の低下方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 子宮内膜症であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること。

によって、ヒト患者における1つ以上の子宮内膜症結節の体積の低下方法の特徴とする。

【0019】

別の態様では、本開示は、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）であると診断されたヒト患者における骨盤痛の低下方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

によって、ヒト患者における骨盤痛の低下方法の特徴とする。

【0020】

別の態様では、本開示は、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を

10

20

30

40

50

、患者に定期的に投与することによって、子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）であると診断されたヒト患者における月経困難症の低下方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

によって、ヒト患者における月経困難症の低下方法の特徴とする。

【0021】

別の態様では、本開示は、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）であると診断されたヒト患者における性交疼痛の低下方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

によって、ヒト患者における性交疼痛の低下方法の特徴とする。

【0022】

別の態様では、本開示は、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）であると診断されたヒト患者における排便障害の低下方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

によって、ヒト患者における排便障害の低下方法の特徴とする。

【0023】

別の態様では、本開示は、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）であると診断されたヒト患者における子宮出血の低下方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

によって、ヒト患者における子宮出血の低下方法の特徴とする。

【0024】

別の態様では、本開示は、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）であると診断されたヒト患者における無月経の誘導方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

によって、ヒト患者における無月経の誘導方法の特徴とする。

【0025】

別の態様では、本開示は、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、直腸膣子宮内膜症であると診断されたヒト患者における1つ以上の直腸膣子宮内膜症結節（例えば、1つ以上のII型またはIII型直腸膣子宮内膜症結節）の体積の低下方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 直腸膣子宮内膜症であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与

10

20

30

40

50

すること

によって、ヒト患者における1つ以上の直腸膣子宮内膜症結節（例えば、1つ以上のⅠⅠ型またはⅠⅠⅠ型直腸膣子宮内膜症結節）体積の低下方法の特徴とする。

【0026】

別の態様では、本開示は、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、腺筋症であると診断されたヒト患者における子宮体積の低下方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 腺筋症であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

10

によって、ヒト患者における子宮体積の低下方法の特徴とする。

【0027】

別の態様では、本開示は、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、腺筋症であると診断されたヒト患者における子宮の子宮筋層の前部及び／または後部の厚さの低下方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 腺筋症であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

20

によって、ヒト患者における子宮の子宮筋層の前部及び／または後部の厚さの低下方法の特徴とする。

【0028】

別の態様では、本開示は、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、腺筋症であると診断されたヒト患者における骨盤痛の低下方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 腺筋症であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

によって、ヒト患者における骨盤痛の低下方法の特徴とする。

【0029】

30

別の態様では、本開示は、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、腺筋症であると診断されたヒト患者における月経困難症の低下方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 腺筋症であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

によって、ヒト患者における月経困難症の低下方法の特徴とする。

【0030】

別の態様では、本開示は、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、腺筋症であると診断されたヒト患者における性交疼痛の低下方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 腺筋症であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

40

によって、ヒト患者における性交疼痛の低下方法の特徴とする。

【0031】

別の態様では、本開示は、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、腺筋症であると診断されたヒト患者における排便障害の低下方法の特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 腺筋症であると患者を診断すること；及び

50

b) 治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

によって、ヒト患者における排便障害の低下方法を特徴とする。

【0032】

別の態様では、本開示は、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、腺筋症であると診断されたヒト患者における子宮圧痛の低下方法を特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 腺筋症であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

によって、ヒト患者における子宮圧痛の低下方法を特徴とする。

【0033】

別の態様では、本開示は、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、腺筋症であると診断されたヒト患者における子宮出血の低下方法を特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 腺筋症であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

によって、ヒト患者における子宮出血の低下方法を特徴とする。

【0034】

別の態様では、本開示は、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与することによって、腺筋症であると診断されたヒト患者における無月経の誘導方法を特徴とする。さらなる態様では、本開示は、

a) 腺筋症であると患者を診断すること；及び

b) 治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、患者に定期的に投与すること

によって、ヒト患者における無月経の誘導方法を特徴とする。

【0035】

本開示の前述の態様または実施形態のいずれかでは、GnRH アンタゴニストの投与及びアドバック療法の投与は、実質的に同時、例えば、同日に開始し得る。いくつかの実施形態では、GnRH アンタゴニストの最初の投与及びアドバック療法の最初の投与は、互いに一致する。いくつかの実施形態では、GnRH アンタゴニストの投与及びアドバック療法の投与は、互いに約1分～約7日以内に、例えば、互いに約1分、2分、3分、4分、5分、6分、7分、8分、9分、10分、11分、12分、13分、14分、15分、16分、17分、18分、19分、20分、21分、22分、23分、24分、25分、26分、27分、28分、29分、30分、31分、32分、33分、34分、35分、36分、37分、38分、39分、40分、41分、42分、43分、44分、45分、46分、47分、48分、49分、50分、51分、52分、53分、54分、55分、56分、57分、58分、59分、60分、61分、62分、63分、64分、65分、66分、67分、68分、69分、70分、71分、72分、73分、74分、75分、76分、77分、78分、79分、80分、81分、82分、83分、84分、85分、86分、87分、88分、89分、90分、91分、92分、93分、94分、95分、96分、97分、98分、99分、100分、101分、102分、103分、104分、105分、106分、107分、108分、109分、110分、111分、112分、113分、114分、115分、116分、117分、118分、119分、120分、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間、25時間、26時間、27時間、28時間、29時間、30時間、31時間、32時間、33時間、34時間、35時間、36時間、37時間、38時間、39時間、40時間、41時間、42時間、43時間、4

10

20

30

40

50

4 時間、4 5 時間、4 6 時間、4 7 時間、4 8 時間、4 9 時間、5 0 時間、5 1 時間、5 2 時間、5 3 時間、5 4 時間、5 5 時間、5 6 時間、5 7 時間、5 8 時間、5 9 時間、6 0 時間、6 1 時間、6 2 時間、6 3 時間、6 4 時間、6 5 時間、6 6 時間、6 7 時間、6 8 時間、6 9 時間、7 0 時間、7 1 時間、7 2 時間、8 4 時間、9 6 時間、1 0 8 時間、1 2 0 時間、1 3 2 時間、1 4 4 時間、1 5 6 時間、または1 6 8 時間以内に開始する。

【0 0 3 6】

いくつかの実施形態では、G n R H アンタゴニストの投与及びアドバック療法の投与は、互いに約1分～約48時間、例えば、互いに約1分、2分、3分、4分、5分、6分、7分、8分、9分、10分、11分、12分、13分、14分、15分、16分、17分、18分、19分、20分、21分、22分、23分、24分、25分、26分、27分、28分、29分、30分、31分、32分、33分、34分、35分、36分、37分、38分、39分、40分、41分、42分、43分、44分、45分、46分、47分、48分、49分、50分、51分、52分、53分、54分、55分、56分、57分、58分、59分、60分、61分、62分、63分、64分、65分、66分、67分、68分、69分、70分、71分、72分、73分、74分、75分、76分、77分、78分、79分、80分、81分、82分、83分、84分、85分、86分、87分、88分、89分、90分、91分、92分、93分、94分、95分、96分、97分、98分、99分、100分、101分、102分、103分、104分、105分、106分、107分、108分、109分、110分、111分、112分、113分、114分、115分、116分、117分、118分、119分、120分、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間、25時間、26時間、27時間、28時間、29時間、30時間、31時間、32時間、33時間、34時間、35時間、36時間、37時間、38時間、39時間、40時間、41時間、42時間、43時間、44時間、45時間、46時間、47時間、48時間以内に開始する。

【0 0 3 7】

いくつかの実施形態では、G n R H アンタゴニストの投与及びアドバック療法の投与は、互いに約1分～約24時間、例えば、互いに約1分～約21時間以内、互いに約1分～約18時間以内、互いに約1分～約15時間以内、互いに約1分～約12時間以内、互いに約1分～約9時間以内、互いに約1分～約6時間以内、互いに約1分～約3時間以内、互いに約1分～約60分以内、互いに約1分～約30分以内、互いに約1分～約29分以内、互いに約1分～約28分以内、互いに約1分～約27分以内、互いに約1分～約26分以内、互いに約1分～約25分以内、互いに約1分～約24分以内、互いに約1分～約23分以内、互いに約1分～約22分以内、互いに約1分～約21分以内、互いに約1分～約20分以内、互いに約1分～約19分以内、互いに約1分～約18分以内、互いに約1分～約17分以内、互いに約1分～約16分以内、互いに約1分～約15分以内、互いに約1分～約14分以内、互いに約1分～約13分以内、互いに約1分～約12分以内、互いに約1分～約11分以内、互いに約1分～約10分以内、互いに約1分～約9分以内、互いに約1分～約8分以内、互いに約1分～約7分以内、互いに約1分～約6分以内、互いに約1分～約5分以内、互いに約1分～約4分以内、または互いに約1分～約3分以内に開始する。

【0 0 3 8】

本開示の前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、G n R H アンタゴニストは、式(I)によって表される化合物

10

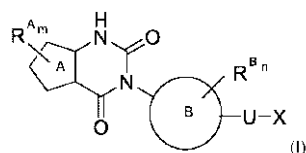
20

30

40

50

【化 1】



式中、

環 A が、チオフェン環であり；

各 R^A が独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、任意に置換された低級アルキル基、任意に置換された低級アルケニル基、任意に置換された低級アルキニル基、ヒドロキシイミノメチル基、任意に置換されたスルホニル基、任意に置換されたスルフィニル基、テトラゾリル基、OW1、SW1、COW1、COOW1、NHCOW1、NHCONW2W3、NW2W3、CONW2W3、またはSO2NW2W3であり、式中、W1～W3が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、またはW2及びW3が、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

m が、0～3の整数であり；

環 B が、アリール基または単環式ヘテロアリール基であり；

各 R^B が独立して、ハロゲン原子、シアノ基、任意に置換された低級アルキル基、OW4、COW4、COOW4、またはCONW5W6であり、式中、W4～W6が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、またはW5及びW6が、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

n が、0～2の整数であり；

U が、単結合であり；

X が、-S-L-Y、-O-L-Y、-CO-L-Y、または-SO2-L-Yによって表される基であり、式中、L が、任意に置換された低級アルキレン基であり；

Y が、Zまたは-NW7W8によって表される基であり、式中、W7及びW8が独立して、水素原子、任意に置換された低級アルキル基、またはZであるが、但し、W7及びW8が、同時に水素原子ではなく、またはW7及びW8が、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；及び

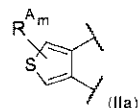
Z が、任意に縮合された及び任意に置換されたシクロアルキル基、任意に縮合された及び任意に置換されたヘテロシクロアルキル基、任意に縮合された及び任意に置換されたアリール基、または任意に縮合された及び任意に置換されたヘテロアリール基であり；

またはその薬学的に許容される塩である。

【0039】

式 (I) のいくつかの実施形態では、環 A は、式 (IIa)

【化 2】



によって表されるチオフェン環である。

【0040】

式 (I) または (IIa) のいくつかの実施形態では、m は、1 である。

【0041】

式 (I) または (IIa) のいくつかの実施形態では、環 A は、式 (IIb)

10

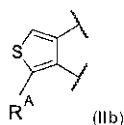
20

30

40

50

【化 3】



によって表される任意に置換されたチオフエン環である。

【0042】

式 (I)、(II a)、または (II b) のいくつかの実施形態では、各 R^A は独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、 $COOW_1$ 、 $CONW_2W_3$ であり、 $W_1 \sim W_3$ は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、または W_2 及び W_3 は、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよい。

10

【0043】

式 (I)、(II a)、または (II b) のいくつかの実施形態では、各 R^A は、 $COOH$ またはその薬学的に許容される塩である。

【0044】

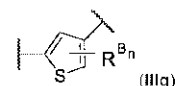
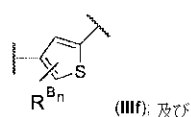
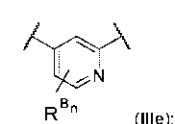
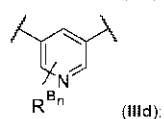
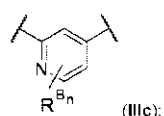
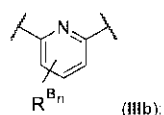
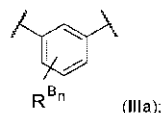
式 (I)、(II a)、または (II b) のいくつかの実施形態では、環 B は、任意に置換されたベンゼン環、ピリジン環、またはチオフエン環である。

【0045】

式 (I)、(II a)、または (II b) のいくつかの実施形態では、環 B は、

20

【化 4】



30

40

からなる群から選択される式によって表される。

【0046】

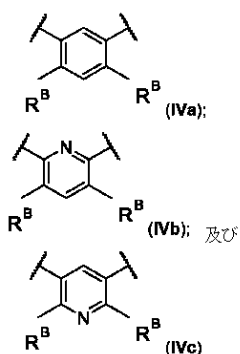
式 (I)、(II a)、(II b)、または (III a) ~ (III g) のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、 n は、2 である。

【0047】

式 (I)、(II a)、(II b)、または (III a) ~ (III g) のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、環 B は、

50

【化 5】



10

からなる群から選択される式によって表される。

【0048】

式 (I)、(II a)、(II b)、(III a) ~ (III g) のいずれか 1 つ、または (IV a) ~ (IV c) のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、各 R^B は独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、または OW_4 であり、各 W_4 は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基である。

【0049】

式 (I)、(II a)、(II b)、(III a) ~ (III g) のいずれか 1 つ、または (IV a) ~ (IV c) のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、各 R^B は独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、またはメトキシ基である。

20

【0050】

式 (I)、(II a)、(II b)、(III a) ~ (III g) のいずれか 1 つ、または (IV a) ~ (IV c) のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、 U は、単結合である。

【0051】

式 (I)、(II a)、(II b)、(III a) ~ (III g) のいずれか 1 つ、または (IV a) ~ (IV c) のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、 X は、 $-O-L-Y$ によって表される基である。

【0052】

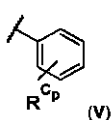
式 (I)、(II a)、(II b)、(III a) ~ (III g) のいずれか 1 つ、または (IV a) ~ (IV c) のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、 L は、メチレン基である。

30

【0053】

式 (I)、(II a)、(II b)、(III a) ~ (III g) のいずれか 1 つ、または (IV a) ~ (IV c) のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、 Y は、式 (V)

【化 6】



40

によって表される任意に置換されたベンゼン環であり、

式中、各 R^C は独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、または OW_9 であり、式中、各 W_9 は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり；及び

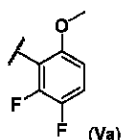
p は、0 ~ 3 の整数である。

【0054】

式 (I)、(II a)、(II b)、(III a) ~ (III g) のいずれか 1 つ、(IV a) ~ (IV c) のいずれか 1 つ、または (V) のいくつかの実施形態では、 Y は、式 (V a)

50

【化 7】

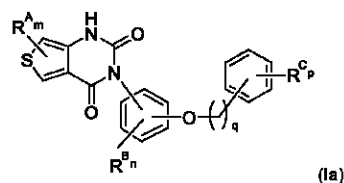


によって表される置換ベンゼン環である。

【0055】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I a)

【化 8】



(I a)

によって表され、

式中、各 R A は独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、任意に置換された低級アルキル基、任意に置換された低級アルケニル基、任意に置換された低級アルキニル基、ヒドロキシミノメチル基、任意に置換されたスルホニル基、任意に置換されたスルフィニル基、テトラゾリル基、OW 1、SW 1、COW 1、COOW 1、NH COW 1、NH CONW 2 W 3、NW 2 W 3、CONW 2 W 3、または SO 2 NW 2 W 3 であり、式中、W 1 ~ W 3 は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、または W 2 及び W 3 は、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

m は、0 ~ 3 の整数であり；

各 R B は独立して、ハロゲン原子、シアノ基、任意に置換された低級アルキル基、OW 4、COW 4、COOW 4、または CONW 5 W 6 であり、式中、W 4 ~ W 6 は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、または W 5 及び W 6 は、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

n は、0 ~ 2 の整数であり；

q は、0 ~ 3 の整数であり；

各 R C は独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、または OW 9 であり、式中、各 W 9 は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり；及び

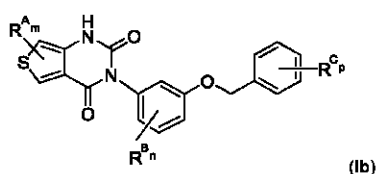
p は、0 ~ 3 の整数であり；

またはその薬学的に許容される塩である。

【0056】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I b)

【化 9】

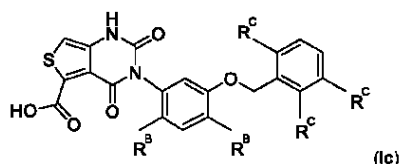


によって表される。

【0057】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I c)

【化 10】

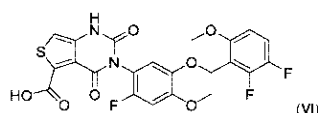


によって表されるかまたはその薬学的に許容される塩である。

【0058】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (VI)

【化 11】

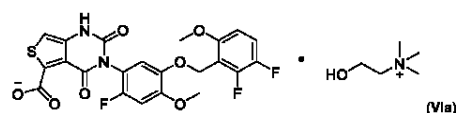


によって表される 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4d] ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、化合物 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4d] ピリミジン-5-カルボン酸は、静電的に中性なカルボン酸の形態で、患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4d] ピリミジン-5-カルボン酸は、薬学的に許容される塩の形態で、患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4d] ピリミジン-5-カルボン酸は、コリン塩、コリン 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4d] ピリミジン-5-カルボキシレート

【0059】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (VI) によって表される化合物のコリン塩、コリン 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4d] ピリミジン-5-カルボキシレートである。式 (VI) によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩に対する本明細書中での参照は、具体的には、以下の式 (VIa) によって表される、化合物 (VI) のコリン塩が含まれることを理解されたい。

【化 12】



【0060】

いくつかの実施形態では、コリン 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4d] ピリミジン-5-カルボキシレートは、結晶状態である。

【0061】

いくつかの実施形態では、コリン 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-

6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] - 2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボキシレートは、約 7.1° 2θ、約 11.5° 2θ、約 19.4° 2θ、約 21.5° 2θ、約 22.0° 2θ、約 22.6° 2θ、約 23.5° 2θ、及び約 26.2° 2θ で特徴的 X 線粉末回折 (XRPD) ピークを呈する。

【0062】

いくつかの実施形態では、コリン 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] - 2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボキシレートは、約 55.5 ppm、約 57.1 ppm、約 58.7 ppm、約 69.8 ppm、約 98.1 ppm、約 110.3 ppm、約 111.6 ppm、約 113.7 ppm、約 118.0 ppm、約 145.3 ppm、約 149.8 ppm、及び約 155.8 ppm を中心にした ¹³C 固体状態核磁気共鳴 (NMR) ピークを呈する。

【0063】

いくつかの実施形態では、コリン 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] - 2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボキシレートは、約 -151.8 ppm、-145.2 ppm、及び -131.6 ppm を中心にした ¹⁹F 固体状態 NMR ピークを呈する。

【0064】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(Ia) ~ (Ic)、(IIa)、(IIb)、(IIIa) ~ (IIIg)、(IVa) ~ (IVc)、(V)、(Va)、または (VI) のいずれか 1 つの化合物 (例えば、(VIa)) は、患者に経口投与される。

【0065】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(Ia) ~ (Ic)、(IIa)、(IIb)、(IIIa) ~ (IIIg)、(IVa) ~ (IVc)、(V)、(Va)、または (VI) のいずれか 1 つの化合物 (例えば、(VIa)) は、約 25 mg ~ 約 400 mg / 用量の量で (例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列举された量もしくは当量で)、例えば、式 (I)、(Ia) ~ (Ic)、(IIa)、(IIb)、(IIIa) ~ (IIIg)、(IVa) ~ (IVc)、(V)、(Va)、または (VI) のいずれか 1 つの化合物の約 25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg、48 mg、49 mg、50 mg、51 mg、52 mg、53 mg、54 mg、55 mg、56 mg、57 mg、58 mg、59 mg、60 mg、61 mg、62 mg、63 mg、64 mg、65 mg、66 mg、67 mg、68 mg、69 mg、70 mg、71 mg、72 mg、73 mg、74 mg、75 mg、76 mg、77 mg、78 mg、79 mg、80 mg、81 mg、82 mg、83 mg、84 mg、85 mg、86 mg、87 mg、88 mg、89 mg、90 mg、91 mg、92 mg、93 mg、94 mg、95 mg、96 mg、97 mg、98 mg、99 mg、100 mg、101 mg、102 mg、103 mg、104 mg、105 mg、106 mg、107 mg、108 mg、109 mg、110 mg、111 mg、112 mg、113 mg、114 mg、115 mg、116 mg、117 mg、118 mg、119 mg、120 mg、121 mg、122 mg、123 mg、124 mg、125 mg、126 mg、127 mg、128 mg、129 mg、130 mg、131 mg、132 mg、133 mg、134 mg、135 mg、136 mg、137 mg、138 mg、139 mg、140 mg、141 mg、142 mg、143 mg、144 mg、145 mg、146 mg、147 mg、148 mg、149 mg、150 mg、151 mg、152 mg、153 mg、154 mg、155 mg、156 mg、157 mg、158 mg、159 mg、160 mg、161 mg、162 mg、163 mg、164 mg、165 mg、166 mg、167 mg、168 mg、1

69mg、170mg、171mg、172mg、173mg、174mg、175mg、176mg、177mg、178mg、179mg、180mg、181mg、182mg、183mg、184mg、185mg、186mg、187mg、188mg、189mg、190mg、191mg、192mg、193mg、194mg、195mg、196mg、197mg、198mg、199mg、200mg、201mg、202mg、203mg、204mg、205mg、206mg、207mg、208mg、209mg、210mg、211mg、212mg、213mg、214mg、215mg、216mg、217mg、218mg、219mg、220mg、221mg、222mg、223mg、224mg、225mg、226mg、227mg、228mg、229mg、230mg、231mg、232mg、233mg、234mg、235mg、236mg、237mg、238mg、239mg、240mg、241mg、242mg、243mg、244mg、245mg、246mg、247mg、248mg、249mg、250mg、251mg、252mg、253mg、254mg、255mg、256mg、257mg、258mg、259mg、260mg、261mg、262mg、263mg、264mg、265mg、266mg、267mg、268mg、269mg、270mg、271mg、272mg、273mg、274mg、275mg、276mg、277mg、278mg、279mg、280mg、281mg、282mg、283mg、284mg、285mg、286mg、287mg、288mg、289mg、290mg、291mg、292mg、293mg、294mg、295mg、296mg、297mg、298mg、299mg、300mg、301mg、302mg、303mg、304mg、305mg、306mg、307mg、308mg、309mg、310mg、311mg、312mg、313mg、314mg、315mg、316mg、317mg、318mg、319mg、320mg、321mg、322mg、323mg、324mg、325mg、326mg、327mg、328mg、329mg、330mg、331mg、332mg、333mg、334mg、335mg、336mg、337mg、338mg、339mg、340mg、341mg、342mg、343mg、344mg、345mg、346mg、347mg、348mg、349mg、350mg、351mg、352mg、353mg、354mg、355mg、356mg、357mg、358mg、359mg、360mg、361mg、362mg、363mg、364mg、365mg、366mg、367mg、368mg、369mg、370mg、371mg、372mg、373mg、374mg、375mg、376mg、377mg、378mg、379mg、380mg、381mg、382mg、383mg、384mg、385mg、386mg、387mg、388mg、389mg、390mg、391mg、392mg、393mg、394mg、395mg、396mg、397mg、398mg、399mg、または400mgの量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。

【0066】

いくつかの実施形態では、式（I）、（Ia）～（Ic）、（IIa）、（IIb）、（IIIa）～（IIIg）、（IVa）～（IVc）、（V）、（Va）、または（VI）のいずれか1つの化合物（例えば、（VIa））は、約35mg～約65mg／用量の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）、例えば、約35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、または65mg／用量の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。いくつかの実施形態では、式（I）、（Ia）～（Ic）、（IIa）、（IIb）、（IIIa）～（IIIg）、（IVa）～（IVc）、（V）、（Va）、または（VI）のいずれか1つの化合物（例えば、（VIa）

10

20

30

40

50

))は、約50mg／用量の量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の
列挙された量もしくは当量で)患者に投与される。

【0067】

いくつかの実施形態では、式(I)、(Ia)～(Ic)、(IIa)、(IIb)、
(IIIIa)～(IIIIg)、(IVa)～(IVc)、(V)、(Va)、または(VI)のいずれか1つの化合物(例えば、(VIa))は、約60mg～約90mg／用量
の量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量
で)、例えば、約60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66
mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、74
mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82
mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、また
は90mg／用量の量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙され
た量もしくは当量で)患者に投与される。いくつかの実施形態では、式(I)、(Ia)
～(Ic)、(IIa)、(IIb)、(IIIIa)～(IIIIg)、(IVa)～(I
Vc)、(V)、(Va)、または(VI)のいずれか1つの化合物(例えば、(VIa
)は、約75mg／用量の量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の
列挙された量もしくは当量で)患者に投与される。

10

【0068】

いくつかの実施形態では、式(I)、(Ia)～(Ic)、(IIa)、(IIb)、
(IIIIa)～(IIIIg)、(IVa)～(IVc)、(V)、(Va)、または(VI)のいずれか1つの化合物(例えば、(VIa))は、約50mg～約150mg／用
量の量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当
量で)、例えば、約50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、5
6mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、6
4mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、7
2mg、73mg、74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、8
0mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、8
8mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、9
6mg、97mg、98mg、99mg、100mg、101mg、102mg、103
mg、104mg、105mg、106mg、107mg、108mg、109mg、1
10mg、111mg、112mg、113mg、114mg、115mg、116mg
、117mg、118mg、119mg、120mg、121mg、122mg、123
mg、124mg、125mg、126mg、127mg、128mg、129mg、1
30mg、131mg、132mg、133mg、134mg、135mg、136mg
、137mg、138mg、139mg、140mg、141mg、142mg、143
mg、144mg、145mg、146mg、147mg、148mg、149mg、ま
たは150mg／用量の量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙
された量もしくは当量で)患者に投与される。いくつかの実施形態では、式(I)、(I
a)～(Ic)、(IIa)、(IIb)、(IIIIa)～(IIIIg)、(IVa)～
(IVc)、(V)、(Va)、または(VI)のいずれか1つの化合物(例えば、(V
Ia))は、約100mg／用量の量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリ
ン塩の列挙された量もしくは当量で)患者に投与される。

20

30

40

【0069】

いくつかの実施形態では、式(I)、(Ia)～(Ic)、(IIa)、(IIb)、
(IIIIa)～(IIIIg)、(IVa)～(IVc)、(V)、(Va)、または(VI)のいずれか1つの化合物(例えば、(VIa))は、約150mg～約250mg／
用量の量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは
当量で)、例えば、約150mg、151mg、152mg、153mg、154mg、
155mg、156mg、157mg、158mg、159mg、160mg、161mg
、162mg、163mg、164mg、165mg、166mg、167mg、16

50

8mg、169mg、170mg、171mg、172mg、173mg、174mg、175mg、176mg、177mg、178mg、179mg、180mg、181mg、182mg、183mg、184mg、185mg、186mg、187mg、188mg、189mg、190mg、191mg、192mg、193mg、194mg、195mg、196mg、197mg、198mg、199mg、200mg、201mg、202mg、203mg、204mg、205mg、206mg、207mg、208mg、209mg、210mg、211mg、212mg、213mg、214mg、215mg、216mg、217mg、218mg、219mg、220mg、221mg、222mg、223mg、224mg、225mg、226mg、227mg、228mg、229mg、230mg、231mg、232mg、233mg、234mg、235mg、236mg、237mg、238mg、239mg、240mg、241mg、242mg、243mg、244mg、245mg、246mg、247mg、248mg、249mg、または250mg／用量の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。いくつかの実施形態では、式（I）、（Ia）～（Ic）、（IIa）、（IIb）、（IIIa）～（IIIg）、（IVa）～（IVc）、（V）、（Va）、または（VI）のいずれか1つの化合物（例えば、（VIa））は、約200mg／用量の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。

【0070】

いくつかの実施形態では、式（I）、（Ia）～（Ic）、（IIa）、（IIb）、（IIIa）～（IIIg）、（IVa）～（IVc）、（V）、（Va）、または（VI）のいずれか1つの化合物（例えば、（VIa））は、1日、1週、または1月毎に1回以上の用量（すなわち、1回以上）、例えば、1日毎に1～10回（例えば、1日毎に1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、または10回、例えば、1日毎に1回または2回）、1週毎に1～100回（例えば、1週毎に1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、25回、30回、35回、40回、45回、50回、55回、60回、65回、70回、75回、80回、85回、90回、95回、または100回、例えば、1週毎に7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回）、または1月毎に1～500回（例えば、1月毎に1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、21回、22回、23回、24回、25回、26回、27回、28回、29回、30回、31回、32回、33回、34回、35回、36回、37回、38回、39回、40回、41回、42回、43回、44回、45回、46回、47回、48回、49回、50回、51回、52回、53回、54回、55回、56回、57回、58回、59回、60回、61回、62回、63回、64回、65回、66回、67回、68回、69回、70回、71回、72回、73回、74回、75回、76回、77回、78回、79回、80回、81回、82回、83回、84回、85回、86回、87回、88回、89回、90回、91回、92回、93回、94回、95回、96回、97回、98回、99回、100回、200回、300回、400回、または500回、例えば、1月毎に30回、31回、32回、33回、34回、35回、36回、37回、38回、39回、40回、41回、42回、43回、44回、45回、46回、47回、48回、49回、50回、51回、52回、53回、54回、55回、56回、57回、58回、59回、または60回）、またはそれ以上で患者に投与される。

【0071】

例えば、式（I）、（Ia）～（Ic）、（IIa）、（IIb）、（IIIa）～（IIIg）、（IVa）～（IVc）、（V）、（Va）、または（VI）のいずれか1つの化合物（例えば、（VIa））は、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、14時間、16時間、18時間、20時間、22時間、24時間、28時間、30時間、32時間、34時間、36時間、38時間、40時間、42時間、44時間、46時間、

48時間、50時間、52時間、54時間、56時間、58時間、60時間、62時間、64時間、66時間、68時間、70時間、または72時間、74時間、76時間、78時間、80時間、82時間、84時間、86時間、88時間、90時間、92時間、94時間、96時間、98時間、100時間、102時間、104時間、105時間、106時間、108時間、110時間、112時間、114時間、116時間、118時間、120時間、122時間、124時間、126時間、128時間、130時間、132時間、134時間、136時間、138時間、140時間、142時間、144時間、146時間、148時間、150時間、152時間、154時間、156時間、158時間、160時間、162時間、164時間、166時間、168時間、またはそれ以上毎に1回以上の用量で患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、式(I)、(Ia)~(Ic)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)~(IIIg)、(IVa)~(IVc)、(V)、(Va)、または(VI)のいずれか1つの化合物(例えば、(VIa))は、1日毎に1回以上の用量、例えば、とりわけ、12時間毎に1~10用量(例えば、12時間毎に1用量、2用量、3用量、4用量、5用量、6用量、7用量、8用量、9用量、10用量)、24時間毎に1~10用量(例えば、24時間毎に1用量、2用量、3用量、4用量、5用量、6用量、7用量、8用量、9用量、10用量)、または48時間毎に1~10用量(例えば、48時間毎に1用量、2用量、3用量、4用量、5用量、6用量、7用量、8用量、9用量、10用量)で患者に投与される。

【0072】

式(I)、(Ia)~(Ic)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)~(IIIg)、(IVa)~(IVc)、(V)、(Va)、または(VI)のいずれか1つの化合物(例えば、(VIa))は、単一用量を集合的に構成する1つ以上の単位剤形で患者に投与され得る。例えば、患者は、化合物の1つ以上の単位剤形を患者に投与することによって、特定量の化合物の単一用量で、例えば、25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、またはそれ以上の単一用量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくはは当量で)投与され得る。非限定例として、化合物の200mgの単一用量は、化合物の2つの個々の100mg単位剤形によって、対象に投与され得る。2つの100mg単位剤形は、患者に実質的に同時に投与される場合には、200mg単一用量の化合物を集合的に構成する。

【0073】

いくつかの実施形態では、式(I)、(Ia)~(Ic)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)~(IIIg)、(IVa)~(IVc)、(V)、(Va)、または(VI)のいずれか1つの化合物(例えば、(VIa))は、1回以上の1日用量(例えば、1~10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上)で、合計で約35mg~約65mg/日(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくはは当量で)、例えば、約35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、または65mg/日の量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくはは当量で)患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、1回以上の1日用量(例えば、1~10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上)で、合計で約50mg/日の量(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくはは当量で)患者に投与される。

【0074】

いくつかの実施形態では、式(I)、(Ia)~(Ic)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)~(IIIg)、(IVa)~(IVc)、(V)、(Va)、または(V

I) のいずれか1つの化合物(例えば、(V I a))は、1回以上の1日用量(例えば、1~10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上)で、合計で約60mg~約90mg/日(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で)、例えば、約60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、または90mg/日の量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で)患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、1回以上の1日用量(例えば、1~10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上)で、合計で約75mg/日の量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で)患者に投与される。

【0075】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I a)~(I c)、(I I a)、(I I b)、(I I I a)~(I I I g)、(I V a)~(I V c)、(V)、(V a)、または(V I)のいずれか1つの化合物(例えば、(V I a))は、1回以上の1日用量(例えば、1~10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上)で、合計で約50mg~約150mg/日(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で)、例えば、約50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg、100mg、101mg、102mg、103mg、104mg、105mg、106mg、107mg、108mg、109mg、110mg、111mg、112mg、113mg、114mg、115mg、116mg、117mg、118mg、119mg、120mg、121mg、122mg、123mg、124mg、125mg、126mg、127mg、128mg、129mg、130mg、131mg、132mg、133mg、134mg、135mg、136mg、137mg、138mg、139mg、140mg、141mg、142mg、143mg、144mg、145mg、146mg、147mg、148mg、149mg、または150mg/日の量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で)患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、1回以上の1日用量(例えば、1~10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上)で、合計で約100mg/日の量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で)患者に投与される。

【0076】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I a)~(I c)、(I I a)、(I I b)、(I I I a)~(I I I g)、(I V a)~(I V c)、(V)、(V a)、または(V I)のいずれか1つの化合物(例えば、(V I a))は、1回以上の1日用量(例えば、1~10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上)で、合計で約150mg~約250mg/日(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で)、例えば、約150mg、151mg、152mg、153mg、154mg、155mg、156mg、157mg、158mg、159mg、160mg、161mg、162mg、163mg、164mg、165mg、166mg、167mg、168mg、169mg、170mg、171mg、172mg、173mg、174mg、175mg、176mg、177mg、17

8 mg、179 mg、180 mg、181 mg、182 mg、183 mg、184 mg、185 mg、186 mg、187 mg、188 mg、189 mg、190 mg、191 mg、192 mg、193 mg、194 mg、195 mg、196 mg、197 mg、198 mg、199 mg、200 mg、201 mg、202 mg、203 mg、204 mg、205 mg、206 mg、207 mg、208 mg、209 mg、210 mg、211 mg、212 mg、213 mg、214 mg、215 mg、216 mg、217 mg、218 mg、219 mg、220 mg、221 mg、222 mg、223 mg、224 mg、225 mg、226 mg、227 mg、228 mg、229 mg、230 mg、231 mg、232 mg、233 mg、234 mg、235 mg、236 mg、237 mg、238 mg、239 mg、240 mg、241 mg、242 mg、243 mg、244 mg、245 mg、246 mg、247 mg、248 mg、249 mg、または250 mg／日の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、1回以上の1日用量（例えば、1～10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上）で、合計で約200 mg／日の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。

【0077】

いくつかの実施形態では、式（I）、（Ia）～（Ic）、（IIa）、（IIb）、（IIIa）～（IIIg）、（IVa）～（IVc）、（V）、（Va）、または（VI）のいずれか1つの化合物（例えば、（VIa））は、1日毎に単一用量で患者に投与される。例えば、化合物は、約35 mg～約65 mg／日の量（例えば、単一用量）で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）、例えば、約35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg、48 mg、49 mg、50 mg、51 mg、52 mg、53 mg、54 mg、55 mg、56 mg、57 mg、58 mg、59 mg、60 mg、61 mg、62 mg、63 mg、64 mg、または65 mg／日の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、約50 mg／日の量（例えば、単一用量）で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。

【0078】

いくつかの実施形態では、式（I）、（Ia）～（Ic）、（IIa）、（IIb）、（IIIa）～（IIIg）、（IVa）～（IVc）、（V）、（Va）、または（VI）のいずれか1つの化合物（例えば、（VIa））は、1日毎に単一用量で患者に投与される。例えば、化合物は、約60 mg～約90 mg／日の量（例えば、単一用量）で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）、例えば、約60 mg、61 mg、62 mg、63 mg、64 mg、65 mg、66 mg、67 mg、68 mg、69 mg、70 mg、71 mg、72 mg、73 mg、74 mg、75 mg、76 mg、77 mg、78 mg、79 mg、80 mg、81 mg、82 mg、83 mg、84 mg、85 mg、86 mg、87 mg、88 mg、89 mg、または90 mg／日の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、約75 mg／日の量（例えば、単一用量）で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。

【0079】

いくつかの実施形態では、式（I）、（Ia）～（Ic）、（IIa）、（IIb）、（IIIa）～（IIIg）、（IVa）～（IVc）、（V）、（Va）、または（VI）のいずれか1つの化合物（例えば、（VIa））は、1日毎に単一用量で患者に投与される。例えば、化合物は、約50 mg～約150 mg／日の量（例えば、単一用量）で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）、

例えば、約 50 mg、51 mg、52 mg、53 mg、54 mg、55 mg、56 mg、57 mg、58 mg、59 mg、60 mg、61 mg、62 mg、63 mg、64 mg、65 mg、66 mg、67 mg、68 mg、69 mg、70 mg、71 mg、72 mg、73 mg、74 mg、75 mg、76 mg、77 mg、78 mg、79 mg、80 mg、81 mg、82 mg、83 mg、84 mg、85 mg、86 mg、87 mg、88 mg、89 mg、90 mg、91 mg、92 mg、93 mg、94 mg、95 mg、96 mg、97 mg、98 mg、99 mg、100 mg、101 mg、102 mg、103 mg、104 mg、105 mg、106 mg、107 mg、108 mg、109 mg、110 mg、111 mg、112 mg、113 mg、114 mg、115 mg、116 mg、117 mg、118 mg、119 mg、120 mg、121 mg、122 mg、123 mg、124 mg、125 mg、126 mg、127 mg、128 mg、129 mg、130 mg、131 mg、132 mg、133 mg、134 mg、135 mg、136 mg、137 mg、138 mg、139 mg、140 mg、141 mg、142 mg、143 mg、144 mg、145 mg、146 mg、147 mg、148 mg、149 mg、または 150 mg／日の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、約 100 mg／日の量（例えば、単一用量）で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。

【0080】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(Ia) ~ (Ic)、(IIa)、(IIb)、(IIIa) ~ (IIIg)、(IVa) ~ (IVc)、(V)、(Va)、または (VI) のいずれか 1 つの化合物（例えば、(VIa)）は、1 日毎に単一用量で患者に投与され、かつ、約 150 mg ~ 約 250 mg／日の量（例えば、単一用量）で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）、例えば、約 150 mg、151 mg、152 mg、153 mg、154 mg、155 mg、156 mg、157 mg、158 mg、159 mg、160 mg、161 mg、162 mg、163 mg、164 mg、165 mg、166 mg、167 mg、168 mg、169 mg、170 mg、171 mg、172 mg、173 mg、174 mg、175 mg、176 mg、177 mg、178 mg、179 mg、180 mg、181 mg、182 mg、183 mg、184 mg、185 mg、186 mg、187 mg、188 mg、189 mg、190 mg、191 mg、192 mg、193 mg、194 mg、195 mg、196 mg、197 mg、198 mg、199 mg、200 mg、201 mg、202 mg、203 mg、204 mg、205 mg、206 mg、207 mg、208 mg、209 mg、210 mg、211 mg、212 mg、213 mg、214 mg、215 mg、216 mg、217 mg、218 mg、219 mg、220 mg、221 mg、222 mg、223 mg、224 mg、225 mg、226 mg、227 mg、228 mg、229 mg、230 mg、231 mg、232 mg、233 mg、234 mg、235 mg、236 mg、237 mg、238 mg、239 mg、240 mg、241 mg、242 mg、243 mg、244 mg、245 mg、246 mg、247 mg、248 mg、249 mg、または 250 mg／日の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、約 200 mg／日の量（例えば、単一用量）で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。

【0081】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(Ia) ~ (Ic)、(IIa)、(IIb)、(IIIa) ~ (IIIg)、(IVa) ~ (IVc)、(V)、(Va)、または (VI) のいずれか 1 つの化合物（例えば、(VIa)）は、治療期間、例えば、1 週以上、1 月以上、または 1 年以上の治療期間、例えば、約 1 週 ~ 約 48 ヶ月、またはそれ以上の治療期間（例えば、約 1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週、20 週

、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週
 、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週
 、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週
 、51週、52週、53週、54週、55週、56週、57週、58週、59週、60週
 、61週、62週、63週、64週、65週、66週、67週、68週、69週、70週
 、71週、72週、73週、74週、75週、76週、77週、78週、79週、80週
 、81週、82週、83週、84週、85週、86週、87週、88週、89週、90週
 、91週、92週、93週、94週、95週、96週、97週、98週、99週、100
 週、101週、102週、103週、104週、105週、106週、107週、108
 週、109週、110週、111週、112週、113週、114週、115週、116
 週、117週、118週、119週、120週、121週、122週、123週、124
 週、125週、126週、127週、128週、129週、130週、131週、132
 週、133週、134週、135週、136週、137週、138週、139週、140
 週、141週、142週、143週、144週、145週、146週、147週、148
 週、149週、150週、151週、152週、153週、154週、155週、156
 週、157週、158週、159週、160週、161週、162週、163週、164
 週、165週、166週、167週、168週、169週、170週、171週、172
 週、173週、174週、175週、176週、177週、178週、179週、180
 週、181週、182週、183週、184週、185週、186週、187週、188
 週、189週、190週、191週、192週、193週、194週、195週、196
 週、197週、198週、199週、または200週、またはそれ以上の治療期間)にわ
 たって、(例えば、上で定義した投与計画、例えば、約35mg/日～約65mg/日の
 量(例えば、50mg/日)、約60mg/日～約90mg/日の量(例えば、75mg
 /日)、約50mg/日～約150mg/日の量(例えば、100mg/日)、または約
 150mg/日～約250mg/日の量(例えば、200mg/日)を用いて)患者に定
 期的に投与される。化合物は、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量
 もしくは当量で患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、約1ヵ月～約
 48ヵ月、またはそれ以上の治療期間、例えば、約1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5
 ヵ月、6ヵ月、7ヵ月、8ヵ月、9ヵ月、10ヵ月、11ヵ月、12ヵ月、13ヵ月、1
 4ヵ月、15ヵ月、16ヵ月、17ヵ月、18ヵ月、19ヵ月、20ヵ月、21ヵ月、2
 2ヵ月、23ヵ月、24ヵ月、25ヵ月、26ヵ月、27ヵ月、28ヵ月、28ヵ月、2
 9ヵ月、30ヵ月、31ヵ月、32ヵ月、33ヵ月、34ヵ月、35ヵ月、36ヵ月、3
 7ヵ月、38ヵ月、39ヵ月、40ヵ月、41ヵ月、42ヵ月、43ヵ月、44ヵ月、4
 5ヵ月、46ヵ月、47ヵ月、48ヵ月、またはそれ以上の治療期間にわたって、(例
 えば、上で定義した投与計画、例えば、約35mg/日～約65mg/日の量(例えば、5
 0mg/日)、約60mg/日～約90mg/日の量(例えば、75mg/日)、約50
 mg/日～約150mg/日の量(例えば、100mg/日)、または約150mg/日
 ～約250mg/日の量(例えば、200mg/日)を用いて)患者に定期的に投与され
 る。

【0082】

いくつかの実施形態では、式(I)、(Ia)～(Ic)、(IIa)、(IIb)、
 (IIIa)～(IIIg)、(IVa)～(IVc)、(V)、(Va)、または(VI)
 のいずれか1つの化合物(例えば、(VIa))は、少なくとも4週の治療期間、例
 えば、約4週～約12ヵ月、またはそれ以上の治療期間にわたって、(例えば、上で定
 義した投与計画、例えば、約35mg/日～約65mg/日の量(例えば、50mg/日)
 、約60mg/日～約90mg/日の量(例えば、75mg/日)、約50mg/日～約
 150mg/日の量(例えば、100mg/日)、または約150mg/日～約250m
 g/日の量(例えば、200mg/日)を用いて)患者に定期的に投与される。化合物は
 、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で患者に投与さ
 れ得る。例えば、化合物は、約4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、

10

20

30

40

50

1 2 週、1 3 週、1 4 週、1 5 週、1 6 週、1 7 週、1 8 週、1 9 週、2 0 週、2 1 週、
2 2 週、2 3 週、2 4 週、2 5 週、2 6 週、2 7 週、2 8 週、2 9 週、3 0 週、3 1 週、
3 2 週、3 3 週、3 4 週、3 5 週、3 6 週、3 7 週、3 8 週、3 9 週、4 0 週、4 1 週、
4 2 週、4 3 週、4 4 週、4 5 週、4 6 週、4 7 週、または4 8 週、またはそれ以上の治
療期間にわたって、（例えば、上で定義した投与計画、例えば、約3 5 m g / 日～約6 5
m g / 日の量（例えば、5 0 m g / 日）、約6 0 m g / 日～約9 0 m g / 日の量（例えば
、7 5 m g / 日）、約5 0 m g / 日～約1 5 0 m g / 日の量（例えば、1 0 0 m g / 日）
、または約1 5 0 m g / 日～約2 5 0 m g / 日の量（例えば、2 0 0 m g / 日）を用いて
）患者に定期的に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、約1 カ月～約1 2
ヵ月、またはそれ以上の治療期間、例えば、約1 カ月、2 カ月、3 カ月、4 カ月、5 カ月
、6 カ月、7 カ月、8 カ月、9 カ月、1 0 カ月、1 1 カ月、または1 2 カ月、またはそれ
以上の治療期間にわたって、（例えば、上で定義した投与計画、例えば、約3 5 m g / 日
～約6 5 m g / 日の量（例えば、5 0 m g / 日）、約6 0 m g / 日～約9 0 m g / 日の量
（例えば、7 5 m g / 日）、約5 0 m g / 日～約1 5 0 m g / 日の量（例えば、1 0 0 m
g / 日）、または約1 5 0 m g / 日～約2 5 0 m g / 日の量（例えば、2 0 0 m g / 日）
を用いて）患者に定期的に投与される。

【0 0 8 3】

いくつかの実施形態では、式（I）、（I a）～（I c）、（I I a）、（I I b）、
（I I I a）～（I I I g）、（I V a）～（I V c）、（V）、（V a）、または（V
I）のいずれか1つの化合物（例えば、（V I a））は、少なくとも8週の治療期間、例
えば、約8週～約1 0 カ月、またはそれ以上の治療期間にわたって、（例えば、上で定義
した投与計画、例えば、約3 5 m g / 日～約6 5 m g / 日の量（例えば、5 0 m g / 日）
、約6 0 m g / 日～約9 0 m g / 日の量（例えば、7 5 m g / 日）、約5 0 m g / 日～約
1 5 0 m g / 日の量（例えば、1 0 0 m g / 日）、または約1 5 0 m g / 日～約2 5 0 m
g / 日の量（例えば、2 0 0 m g / 日）を用いて）患者に定期的に投与される。化合物は
、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列举された量もしくは当量で患者に投与さ
れ得る。例えば、化合物は、約8週、9週、1 0 週、1 1 週、1 2 週、1 3 週、1 4 週、
1 5 週、1 6 週、1 7 週、1 8 週、1 9 週、2 0 週、2 1 週、2 2 週、2 3 週、2 4 週、
2 5 週、2 6 週、2 7 週、2 8 週、2 9 週、3 0 週、3 1 週、3 2 週、3 3 週、3 4 週、
3 5 週、3 6 週、3 7 週、3 8 週、3 9 週、または4 0 週、またはそれ以上の治療期間に
わたって、（例えば、上で定義した投与計画、例えば、約3 5 m g / 日～約6 5 m g / 日
の量（例えば、5 0 m g / 日）、約6 0 m g / 日～約9 0 m g / 日の量（例えば、7 5 m
g / 日）、約5 0 m g / 日～約1 5 0 m g / 日の量（例えば、1 0 0 m g / 日）、または
約1 5 0 m g / 日～約2 5 0 m g / 日の量（例えば、2 0 0 m g / 日）を用いて）患者に
定期的に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、約2 カ月～約1 0 カ月、ま
たはそれ以上の治療期間、例えば、約2 カ月、3 カ月、4 カ月、5 カ月、6 カ月、7 カ月
、8 カ月、9 カ月、または1 0 カ月、またはそれ以上の治療期間にわたって、（例えば、
上で定義した投与計画、例えば、約3 5 m g / 日～約6 5 m g / 日の量（例えば、5 0 m
g / 日）、約6 0 m g / 日～約9 0 m g / 日の量（例えば、7 5 m g / 日）、約5 0 m g
/ 日～約1 5 0 m g / 日の量（例えば、1 0 0 m g / 日）、または約1 5 0 m g / 日～約
2 5 0 m g / 日の量（例えば、2 0 0 m g / 日）を用いて）患者に定期的に投与される。

【0 0 8 4】

いくつかの実施形態では、式（I）、（I a）～（I c）、（I I a）、（I I b）、
（I I I a）～（I I I g）、（I V a）～（I V c）、（V）、（V a）、または（V
I）のいずれか1つの化合物（例えば、（V I a））は、少なくとも1 2 週の治療期間、
例えば、約1 2 週～約4 8 週の治療期間（例えば、約1 6 週～約4 8 週の治療期間）、ま
たはそれ以上にわたって、（例えば、上で定義した投与計画、例えば、約3 5 m g / 日～
約6 5 m g / 日の量（例えば、5 0 m g / 日）、約6 0 m g / 日～約9 0 m g / 日の量（
例えば、7 5 m g / 日）、約5 0 m g / 日～約1 5 0 m g / 日の量（例えば、1 0 0 m g
/ 日）、または約1 5 0 m g / 日～約2 5 0 m g / 日の量（例えば、2 0 0 m g / 日）を

用いて)患者に定期的に投与される。化合物は、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で患者に投与され得る。例えば、化合物は、約12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、または48週、またはそれ以上の治療期間にわたって、(例えば、上で定義した投与計画、例えば、約35mg/日~約65mg/日の量(例えば、50mg/日)、約60mg/日~約90mg/日の量(例えば、75mg/日)、約50mg/日~約150mg/日の量(例えば、100mg/日)、または約150mg/日~約250mg/日の量(例えば、200mg/日)を用いて)患者に定期的に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、約3ヵ月~約12ヵ月、またはそれ以上の治療期間、例えば、約3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、6ヵ月、7ヵ月、8ヵ月、9ヵ月、10ヵ月、11ヵ月、または12ヵ月、またはそれ以上の治療期間にわたって、(例えば、上で定義した投与計画、例えば、約35mg/日~約65mg/日の量(例えば、50mg/日)、約60mg/日~約90mg/日の量(例えば、75mg/日)、約50mg/日~約150mg/日の量(例えば、100mg/日)、または約150mg/日~約250mg/日の量(例えば、200mg/日)を用いて)患者に定期的に投与される。

【0085】

いくつかの実施形態では、式(I)、(Ia)~(Ic)、(IIa)、(IIb)、(IIIIa)~(IIIIg)、(IVa)~(IVc)、(V)、(Va)、または(VI)のいずれか1つの化合物(例えば、(VIa))は、少なくとも24週の治療期間、例えば、約24週~約72週、またはそれ以上の治療期間にわたって、(例えば、上で定義した投与計画、例えば、約35mg/日~約65mg/日の量(例えば、50mg/日)、約60mg/日~約90mg/日の量(例えば、75mg/日)、約50mg/日~約150mg/日の量(例えば、100mg/日)、または約150mg/日~約250mg/日の量(例えば、200mg/日)を用いて)患者に定期的に投与される。化合物は、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で患者に投与され得る。例えば、化合物は、約24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、53週、54週、55週、56週、57週、58週、59週、60週、61週、62週、63週、64週、65週、66週、67週、68週、69週、70週、71週、72週、またはそれ以上の治療期間にわたって、(例えば、上で定義した投与計画、例えば、約35mg/日~約65mg/日の量(例えば、50mg/日)、約60mg/日~約90mg/日の量(例えば、75mg/日)、約50mg/日~約150mg/日の量(例えば、100mg/日)、または約150mg/日~約250mg/日の量(例えば、200mg/日)を用いて)患者に定期的に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、約6ヵ月~約18ヵ月、またはそれ以上の治療期間、例えば、約6ヵ月、7ヵ月、8ヵ月、9ヵ月、10ヵ月、11ヵ月、12ヵ月、13ヵ月、14ヵ月、15ヵ月、16ヵ月、17ヵ月、または18ヵ月、またはそれ以上の治療期間にわたって、(例えば、上で定義した投与計画、例えば、約35mg/日~約65mg/日の量(例えば、50mg/日)、約60mg/日~約90mg/日の量(例えば、75mg/日)、約50mg/日~約150mg/日の量(例えば、100mg/日)、または約150mg/日~約250mg/日の量(例えば、200mg/日)を用いて)患者に定期的に投与される。

【0086】

いくつかの実施形態では、式(I)、(Ia)~(Ic)、(IIa)、(IIb)、(IIIIa)~(IIIIg)、(IVa)~(IVc)、(V)、(Va)、または(VI)のいずれか1つの化合物(例えば、(VIa))は、第1の治療期間にわたって、特

定の用量（例えば、特定の１日用量）で患者に定期的に投与され、その後、第２の治療期間にわたって、より高いまたはより低い用量（例えば、より高いまたはより低い１日用量）で患者に定期的に投与される。例えば、いくつかの実施形態では、化合物は、１回以上の１日用量（例えば、１～１０用量、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０用量、またはそれ以上、例えば、単回１日用量）で、第１の治療期間にわたって、合計で約１５０ｍｇ～約２５０ｍｇ／日（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列举された量もしくは当量で）、例えば、１回以上の１日用量（例えば、１～１０用量、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０用量、またはそれ以上、例えば、単回１日用量）で、第１の治療期間にわたって、合計で約１５０ｍｇ、１５１ｍｇ、１５２ｍｇ、１５３ｍｇ、１５４ｍｇ、１５５ｍｇ、１５６ｍｇ、１５７ｍｇ、１５８ｍｇ、１５９ｍｇ、１６０ｍｇ、１６１ｍｇ、１６２ｍｇ、１６３ｍｇ、１６４ｍｇ、１６５ｍｇ、１６６ｍｇ、１６７ｍｇ、１６８ｍｇ、１６９ｍｇ、１７０ｍｇ、１７１ｍｇ、１７２ｍｇ、１７３ｍｇ、１７４ｍｇ、１７５ｍｇ、１７６ｍｇ、１７７ｍｇ、１７８ｍｇ、１７９ｍｇ、１８０ｍｇ、１８１ｍｇ、１８２ｍｇ、１８３ｍｇ、１８４ｍｇ、１８５ｍｇ、１８６ｍｇ、１８７ｍｇ、１８８ｍｇ、１８９ｍｇ、１９０ｍｇ、１９１ｍｇ、１９２ｍｇ、１９３ｍｇ、１９４ｍｇ、１９５ｍｇ、１９６ｍｇ、１９７ｍｇ、１９８ｍｇ、１９９ｍｇ、２００ｍｇ、２０１ｍｇ、２０２ｍｇ、２０３ｍｇ、２０４ｍｇ、２０５ｍｇ、２０６ｍｇ、２０７ｍｇ、２０８ｍｇ、２０９ｍｇ、２１０ｍｇ、２１１ｍｇ、２１２ｍｇ、２１３ｍｇ、２１４ｍｇ、２１５ｍｇ、２１６ｍｇ、２１７ｍｇ、２１８ｍｇ、２１９ｍｇ、２２０ｍｇ、２２１ｍｇ、２２２ｍｇ、２２３ｍｇ、２２４ｍｇ、２２５ｍｇ、２２６ｍｇ、２２７ｍｇ、２２８ｍｇ、２２９ｍｇ、２３０ｍｇ、２３１ｍｇ、２３２ｍｇ、２３３ｍｇ、２３４ｍｇ、２３５ｍｇ、２３６ｍｇ、２３７ｍｇ、２３８ｍｇ、２３９ｍｇ、２４０ｍｇ、２４１ｍｇ、２４２ｍｇ、２４３ｍｇ、２４４ｍｇ、２４５ｍｇ、２４６ｍｇ、２４７ｍｇ、２４８ｍｇ、２４９ｍｇ、または２５０ｍｇ／日の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列举された量もしくは当量で）患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、１回以上の１日用量（例えば、１～１０用量、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０用量、またはそれ以上、例えば、単回１日用量）で、第２の治療期間にわたって、合計で約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ／日（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列举された量もしくは当量で）、例えば、１回以上の１日用量（例えば、１～１０用量、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０用量、またはそれ以上、例えば、単回１日用量）で、第２の治療期間にわたって、合計で約５０ｍｇ、５１ｍｇ、５２ｍｇ、５３ｍｇ、５４ｍｇ、５５ｍｇ、５６ｍｇ、５７ｍｇ、５８ｍｇ、５９ｍｇ、６０ｍｇ、６１ｍｇ、６２ｍｇ、６３ｍｇ、６４ｍｇ、６５ｍｇ、６６ｍｇ、６７ｍｇ、６８ｍｇ、６９ｍｇ、７０ｍｇ、７１ｍｇ、７２ｍｇ、７３ｍｇ、７４ｍｇ、７５ｍｇ、７６ｍｇ、７７ｍｇ、７８ｍｇ、７９ｍｇ、８０ｍｇ、８１ｍｇ、８２ｍｇ、８３ｍｇ、８４ｍｇ、８５ｍｇ、８６ｍｇ、８７ｍｇ、８８ｍｇ、８９ｍｇ、９０ｍｇ、９１ｍｇ、９２ｍｇ、９３ｍｇ、９４ｍｇ、９５ｍｇ、９６ｍｇ、９７ｍｇ、９８ｍｇ、９９ｍｇ、１００ｍｇ、１０１ｍｇ、１０２ｍｇ、１０３ｍｇ、１０４ｍｇ、１０５ｍｇ、１０６ｍｇ、１０７ｍｇ、１０８ｍｇ、１０９ｍｇ、１１０ｍｇ、１１１ｍｇ、１１２ｍｇ、１１３ｍｇ、１１４ｍｇ、１１５ｍｇ、１１６ｍｇ、１１７ｍｇ、１１８ｍｇ、１１９ｍｇ、１２０ｍｇ、１２１ｍｇ、１２２ｍｇ、１２３ｍｇ、１２４ｍｇ、１２５ｍｇ、１２６ｍｇ、１２７ｍｇ、１２８ｍｇ、１２９ｍｇ、１３０ｍｇ、１３１ｍｇ、１３２ｍｇ、１３３ｍｇ、１３４ｍｇ、１３５ｍｇ、１３６ｍｇ、１３７ｍｇ、１３８ｍｇ、１３９ｍｇ、１４０ｍｇ、１４１ｍｇ、１４２ｍｇ、１４３ｍｇ、１４４ｍｇ、１４５ｍｇ、１４６ｍｇ、１４７ｍｇ、１４８ｍｇ、１４９ｍｇ、または１５０ｍｇ／日の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列举された量もしくは当量で）患者に続いて投与される。

【００８７】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）、（Ⅰａ）～（Ⅰｃ）、（ⅠⅠａ）、（ⅠⅠｂ）、（ⅠⅠⅠａ）～（ⅠⅠⅠｇ）、（ⅠⅣａ）～（ⅠⅣｃ）、（Ⅴ）、（Ⅴａ）、または（Ⅴ

10

20

30

40

50

I) のいずれか1つの化合物(例えば、(V I a))は、1回以上の1日用量(例えば、1～10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上、例えば、単回1日用量)で、第1の治療期間にわたって、合計で約175mg～約225mg/日(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で)、例えば、1回以上の1日用量(例えば、1～10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上、例えば、単回1日用量)で、第1の治療期間にわたって、合計で約175mg、176mg、177mg、178mg、179mg、180mg、181mg、182mg、183mg、184mg、185mg、186mg、187mg、188mg、189mg、190mg、191mg、192mg、193mg、194mg、195mg、196mg、197mg、198mg、199mg、200mg、201mg、202mg、203mg、204mg、205mg、206mg、207mg、208mg、209mg、210mg、211mg、212mg、213mg、214mg、215mg、216mg、217mg、218mg、219mg、220mg、221mg、222mg、223mg、224mg、または225mg/日の量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で)患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、1回以上の1日用量(例えば、1～10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上、例えば、単回1日用量)で、第2の治療期間にわたって、合計で約75mg～約125mg/日(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で)、例えば、1回以上の1日用量(例えば、1～10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上、例えば、単回1日用量)で、第2の治療期間にわたって、合計で約75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg、100mg、101mg、102mg、103mg、104mg、105mg、106mg、107mg、108mg、109mg、110mg、111mg、112mg、113mg、114mg、115mg、116mg、117mg、118mg、119mg、120mg、121mg、122mg、123mg、124mg、または125mg/日の量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で)患者に続いて投与される。

【0088】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I a)～(I c)、(I I a)、(I I b)、(I I I a)～(I I I g)、(I V a)～(I V c)、(V)、(V a)、または(V I)のいずれか1つの化合物(例えば、(V I a))は、1回以上の1日用量(例えば、1～10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上、例えば、単回1日用量)で、第1の治療期間にわたって、合計で約185mg～約215mg/日(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で)、例えば、1回以上の1日用量(例えば、1～10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上、例えば、単回1日用量)で、第1の治療期間にわたって、合計で約185mg、186mg、187mg、188mg、189mg、190mg、191mg、192mg、193mg、194mg、195mg、196mg、197mg、198mg、199mg、200mg、201mg、202mg、203mg、204mg、205mg、206mg、207mg、208mg、209mg、210mg、211mg、212mg、213mg、214mg、または215mg/日の量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で)患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、1回以上の1日用量(例えば、1～10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上、例えば、単回1日用量)で、第2の治療期間にわたって、合計で約85mg～約115mg/日(例えば、薬学的に許容される塩、例え

ば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）、例えば、1回以上の1日用量（例えば、1～10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上、例えば、単回1日用量）で、第2の治療期間にわたって、合計で約85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg、100mg、101mg、102mg、103mg、104mg、105mg、106mg、107mg、108mg、109mg、110mg、111mg、112mg、113mg、114mg、または115mg／日の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に続いて投与される。

【0089】

いくつかの実施形態では、式（I）、（Ia）～（Ic）、（IIa）、（IIb）、（IIIa）～（IIIg）、（IVa）～（IVc）、（V）、（Va）、または（VI）のいずれか1つの化合物（例えば、（VIa））は、1回以上の1日用量（例えば、1～10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上、例えば、単回1日用量）で、第1の治療期間にわたって、合計で約200mg／日（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、1回以上の1日用量（例えば、1～10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上、例えば、単回1日用量）で、第2の治療期間にわたって、合計で約100mg／日（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）患者に続いて投与される。

【0090】

いくつかの実施形態では、第1及び第2の治療期間は、1週以上、1月以上、または1年以上の期間、例えば、約1週～約48ヵ月、またはそれ以上の併用治療期間（例えば、約1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、53週、54週、55週、56週、57週、58週、59週、60週、61週、62週、63週、64週、65週、66週、67週、68週、69週、70週、71週、72週、73週、74週、75週、76週、77週、78週、79週、80週、81週、82週、83週、84週、85週、86週、87週、88週、89週、90週、91週、92週、93週、94週、95週、96週、97週、98週、99週、100週、101週、102週、103週、104週、105週、106週、107週、108週、109週、110週、111週、112週、113週、114週、115週、116週、117週、118週、119週、120週、121週、122週、123週、124週、125週、126週、127週、128週、129週、130週、131週、132週、133週、134週、135週、136週、137週、138週、139週、140週、141週、142週、143週、144週、145週、146週、147週、148週、149週、150週、151週、152週、153週、154週、155週、156週、157週、158週、159週、160週、161週、162週、163週、164週、165週、166週、167週、168週、169週、170週、171週、172週、173週、174週、175週、176週、177週、178週、179週、180週、181週、182週、183週、184週、185週、186週、187週、188週、189週、190週、191週、192週、193週、194週、195週、196週、197週、198週、199週、または200週、またはそれ以上の併用治療期間）を集合的に有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2の治療期間は、約1ヵ月～約48ヵ月、またはそれ以上の期間、例えば、約1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、6ヵ月、7ヵ月、8ヵ月、9ヵ月、10ヵ月、11ヵ月、12ヵ月、13ヵ月、14ヵ月、15ヵ月、16

10

20

30

40

50

ヵ月、17ヵ月、18ヵ月、19ヵ月、20ヵ月、21ヵ月、22ヵ月、23ヵ月、24ヵ月、25ヵ月、26ヵ月、27ヵ月、28ヵ月、28ヵ月、29ヵ月、30ヵ月、31ヵ月、32ヵ月、33ヵ月、34ヵ月、35ヵ月、36ヵ月、37ヵ月、38ヵ月、39ヵ月、40ヵ月、41ヵ月、42ヵ月、43ヵ月、44ヵ月、45ヵ月、46ヵ月、47ヵ月、48ヵ月、またはそれ以上の併用治療期間を集合的に有する。

【0091】

いくつかの実施形態では、第1の治療期間は、少なくとも2週の期間、例えば、約2週～約6ヵ月、またはそれ以上の期間を有する。例えば、第1の治療期間は、約2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週、またはそれ以上の期間を有し得る。いくつかの実施形態では、第1の治療期間は、約0.5ヵ月～約6ヵ月、またはそれ以上の期間、例えば、約0.5ヵ月、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、または6ヵ月、またはそれ以上の期間を有する。

10

【0092】

いくつかの実施形態では、第1の治療期間は、少なくとも4週の期間、例えば、約4週～約5ヵ月、またはそれ以上の期間を有する。例えば、第1の治療期間は、約4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、または20週、またはそれ以上の期間を有し得る。いくつかの実施形態では、第1の治療期間は、約1ヵ月～約5ヵ月、またはそれ以上の期間、例えば、約1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、または5ヵ月、またはそれ以上の治療期間を有する。

20

【0093】

いくつかの実施形態では、第1の治療期間は、少なくとも6週の期間、例えば、約6週～約24週（例えば、約8週～約24週の期間）、またはそれ以上の期間を有する。例えば、第1の治療期間は、約6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週、またはそれ以上の期間を有し得る。いくつかの実施形態では、第1の治療期間は、約1.5ヵ月～約6ヵ月、またはそれ以上の期間、例えば、約1.5ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、または6ヵ月、またはそれ以上の期間を有する。

【0094】

いくつかの実施形態では、第1の治療期間は、約12週の期間を有する。

30

【0095】

いくつかの実施形態では、第2の治療期間は、少なくとも2週の期間、例えば、約2週～約6ヵ月、またはそれ以上の期間を有する。例えば、第2の治療期間は、約2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週、またはそれ以上の期間を有し得る。いくつかの実施形態では、第2の治療期間は、約0.5ヵ月～約6ヵ月、またはそれ以上の期間、例えば、約0.5ヵ月、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、または6ヵ月、またはそれ以上の期間を有する。

【0096】

いくつかの実施形態では、第2の治療期間は、少なくとも4週の期間、例えば、約4週～約5ヵ月、またはそれ以上の期間を有する。例えば、第2の治療期間は、約4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、または20週、またはそれ以上の期間を有し得る。いくつかの実施形態では、第2の治療期間は、約1ヵ月～約5ヵ月、またはそれ以上の期間、例えば、約1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、または5ヵ月、またはそれ以上の治療期間を有する。

40

【0097】

いくつかの実施形態では、第2の治療期間は、少なくとも6週の期間、例えば、約6週～約24週（例えば、約8週～約24週の期間）、またはそれ以上の期間を有する。例え

50

ば、第2の治療期間は、約6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週、またはそれ以上の期間を有し得る。いくつかの実施形態では、第2の治療期間は、約1.5ヵ月～約6ヵ月、またはそれ以上の期間、例えば、約1.5ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、または6ヵ月、またはそれ以上の期間を有する。

【0098】

いくつかの実施形態では、第2の治療期間は、約12週の期間を有する。

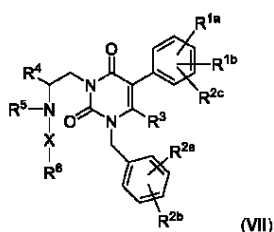
【0099】

本開示の前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、以下の式(VII)～(XIV)のいずれか1つによって表される化合物、例えば、エラゴリクス、レルゴリクス、またはオピゴリクス(ASP1707)である。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、BAY-784またはSK-2706である。

【0100】

例えば、いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、式(VII)

【化13】



によって表される化合物、

式中、R1a、R1b及びR1cは、同じかまたは異なり、かつ、各々独立して、水素、ハロゲン、C1-4アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシであり、またはR1a及びR1bは一緒になって、-OCH2O-または-OCH2CH2-を形成し；

R2a及びR2bは、同じかまたは異なり、かつ、各々独立して、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノまたは-SO2CH3であり；

R3は、水素またはメチルであり；

R4は、フェニルまたはC3-7アルキルであり；

R5は、水素またはC1-4アルキルであり；

R6は、-COOHまたは酸同配体であり；及び

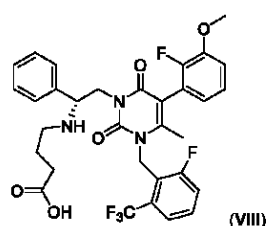
Xは、1～3個のC1-6アルキル基で任意に置換されたC1-6アルカンジイルであり；

またはその薬学的に許容される塩である。

【0101】

いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、式(VIII)

【化14】



によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、式(VIII)によって表される化合物のナトリウム塩であり、これは、以下の式(IX)によって表される。

10

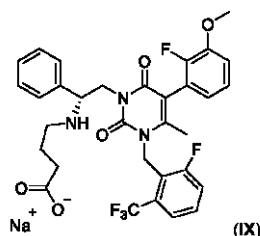
20

30

40

50

【化 15】



【0102】

いくつかの実施形態では、式(VII)～(IX)のいずれか1つの化合物は、約50mg～約650mg／用量の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、ナトリウム塩の列挙された量もしくは当量で）、例えば、約50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg、100mg、101mg、102mg、103mg、104mg、105mg、106mg、107mg、108mg、109mg、110mg、111mg、112mg、113mg、114mg、115mg、116mg、117mg、118mg、119mg、120mg、121mg、122mg、123mg、124mg、125mg、126mg、127mg、128mg、129mg、130mg、131mg、132mg、133mg、134mg、135mg、136mg、137mg、138mg、139mg、140mg、141mg、142mg、143mg、144mg、145mg、146mg、147mg、148mg、149mg、150mg、151mg、152mg、153mg、154mg、155mg、156mg、157mg、158mg、159mg、160mg、161mg、162mg、163mg、164mg、165mg、166mg、167mg、168mg、169mg、170mg、171mg、172mg、173mg、174mg、175mg、176mg、177mg、178mg、179mg、180mg、181mg、182mg、183mg、184mg、185mg、186mg、187mg、188mg、189mg、190mg、191mg、192mg、193mg、194mg、195mg、196mg、197mg、198mg、199mg、200mg、201mg、202mg、203mg、204mg、205mg、206mg、207mg、208mg、209mg、210mg、211mg、212mg、213mg、214mg、215mg、216mg、217mg、218mg、219mg、220mg、221mg、222mg、223mg、224mg、225mg、226mg、227mg、228mg、229mg、230mg、231mg、232mg、233mg、234mg、235mg、236mg、237mg、238mg、239mg、240mg、241mg、242mg、243mg、244mg、245mg、246mg、247mg、248mg、249mg、250mg、251mg、252mg、253mg、254mg、255mg、256mg、257mg、258mg、259mg、260mg、261mg、262mg、263mg、264mg、265mg、266mg、267mg、268mg、269mg、270mg、271mg、272mg、273mg、274mg、275mg、276mg、277mg、278mg、279mg、280mg、281mg、282mg、283mg、284mg、285mg、286mg、287mg、288mg、289mg、290mg、291mg、292mg、293mg、294mg、295mg、296mg、297mg、298mg、299mg、300mg、301mg、302mg、303mg、304mg、305mg、306mg、307mg、308mg、309mg、310mg、311mg、312mg、313mg、314mg

10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

648mg、649mg、または650mg／用量の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、ナトリウム塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。いくつかの実施形態では、式（VII）～（IX）のいずれか1つの化合物は、約150mg／用量、300mg／用量、400mg／用量、または600mg／用量の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、ナトリウム塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。

【0103】

いくつかの実施形態では、式（VII）～（IX）のいずれか1つの化合物は、1日、1週、または1月毎に1回以上の用量（すなわち、1回以上）、例えば、1日毎に1～10回（例えば、1日毎に1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、または10回、例えば、1日毎に1回または2回）、1週毎に1～100回（例えば、1週毎に1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、25回、30回、35回、40回、45回、50回、55回、60回、65回、70回、75回、80回、85回、90回、95回、または100回、例えば、1週毎に7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回）、または1月毎に1～500回（例えば、1月毎に1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、21回、22回、23回、24回、25回、26回、27回、28回、29回、30回、31回、32回、33回、34回、35回、36回、37回、38回、39回、40回、41回、42回、43回、44回、45回、46回、47回、48回、49回、50回、51回、52回、53回、54回、55回、56回、57回、58回、59回、60回、61回、62回、63回、64回、65回、66回、67回、68回、69回、70回、71回、72回、73回、74回、75回、76回、77回、78回、79回、80回、81回、82回、83回、84回、85回、86回、87回、88回、89回、90回、91回、92回、93回、94回、95回、96回、97回、98回、99回、100回、200回、300回、400回、または500回、例えば、1月毎に30回、31回、32回、33回、34回、35回、36回、37回、38回、39回、40回、41回、42回、43回、44回、45回、46回、47回、48回、49回、50回、51回、52回、53回、54回、55回、56回、57回、58回、59回、または60回）、またはそれ以上で患者に投与される。

【0104】

例えば、式（VII）～（IX）のいずれか1つの化合物は、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、14時間、16時間、18時間、20時間、22時間、24時間、28時間、30時間、32時間、34時間、36時間、38時間、40時間、42時間、44時間、46時間、48時間、50時間、52時間、54時間、56時間、58時間、60時間、62時間、64時間、66時間、68時間、70時間、または72時間、74時間、76時間、78時間、80時間、82時間、84時間、86時間、88時間、90時間、92時間、94時間、96時間、98時間、100時間、102時間、104時間、105時間、106時間、108時間、110時間、112時間、114時間、116時間、118時間、120時間、122時間、124時間、126時間、128時間、130時間、132時間、134時間、136時間、138時間、140時間、142時間、144時間、146時間、148時間、150時間、152時間、154時間、156時間、158時間、160時間、162時間、164時間、166時間、168時間、またはそれ以上毎に1回以上の用量で患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、式（VII）～（IX）のいずれか1つの化合物は、1日毎に1回以上の用量、例えば、とりわけ、12時間毎に1～10用量（例えば、12時間毎に1用量、2用量、3用量、4用量、5用量、6用量、7用量、8用量、9用量、10用量）、24時間毎に1～10用量（例えば、24時間毎に1用量、2用量、3用量、4用量、5用量、6用量、7用量、8用量、9用量、10用量）、または48時間毎に1～10用量（例えば、48時間毎に

10

20

30

40

50

1用量、2用量、3用量、4用量、5用量、6用量、7用量、8用量、9用量、10用量)で患者に投与される。

【0105】

式(VII)～(IX)のいずれか1つの化合物は、単一用量を集合的に構成する1つ以上の単位剤形で患者に投与され得る。例えば、患者は、化合物の1つ以上の単位剤形を患者に投与することによって、特定量の化合物の単一用量で、例えば、25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、またはそれ以上の単一用量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、ナトリウム塩の列举された量もしくは当量で)投与され得る。非限定例として、化合物の300mgの単一用量は、化合物の2つの個々の150mg単位剤形によって、対象に投与され得る。2つの150mg単位剤形は、患者に実質的に同時に投与される場合には、300mg単一用量の化合物を集合的に構成する。

【0106】

いくつかの実施形態では、式(VII)～(IX)のいずれか1つの化合物は、1回以上の1日用量(例えば、1～10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上)で、合計で約50mg～約650mg/日(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、ナトリウム塩の列举された量もしくは当量で)、例えば、約50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg、100mg、101mg、102mg、103mg、104mg、105mg、106mg、107mg、108mg、109mg、110mg、111mg、112mg、113mg、114mg、115mg、116mg、117mg、118mg、119mg、120mg、121mg、122mg、123mg、124mg、125mg、126mg、127mg、128mg、129mg、130mg、131mg、132mg、133mg、134mg、135mg、136mg、137mg、138mg、139mg、140mg、141mg、142mg、143mg、144mg、145mg、146mg、147mg、148mg、149mg、150mg、151mg、152mg、153mg、154mg、155mg、156mg、157mg、158mg、159mg、160mg、161mg、162mg、163mg、164mg、165mg、166mg、167mg、168mg、169mg、170mg、171mg、172mg、173mg、174mg、175mg、176mg、177mg、178mg、179mg、180mg、181mg、182mg、183mg、184mg、185mg、186mg、187mg、188mg、189mg、190mg、191mg、192mg、193mg、194mg、195mg、196mg、197mg、198mg、199mg、200mg、201mg、202mg、203mg、204mg、205mg、206mg、207mg、208mg、209mg、210mg、211mg、212mg、213mg、214mg、215mg、216mg、217mg、218mg、219mg、220mg、221mg、222mg、223mg、224mg、225mg、226mg、227mg、228mg、229mg、230mg、231mg、232mg、233mg、234mg、235mg、236mg、237mg、238mg、239mg、240mg、241mg、242mg、243mg、244mg、245mg、246mg、247mg、248mg、249mg、250mg、251mg、252mg、253mg、254mg、255mg、256mg、257mg、258mg、259mg、260mg、261mg、262mg、263mg、264mg

10

20

30

40

50

g、265mg、266mg、267mg、268mg、269mg、270mg、271mg、272mg、273mg、274mg、275mg、276mg、277mg、278mg、279mg、280mg、281mg、282mg、283mg、284mg、285mg、286mg、287mg、288mg、289mg、290mg、291mg、292mg、293mg、294mg、295mg、296mg、297mg、298mg、299mg、300mg、301mg、302mg、303mg、304mg、305mg、306mg、307mg、308mg、309mg、310mg、311mg、312mg、313mg、314mg、315mg、316mg、317mg、318mg、319mg、320mg、321mg、322mg、323mg、324mg、325mg、326mg、327mg、328mg、329mg、330mg、331mg、332mg、333mg、334mg、335mg、336mg、337mg、338mg、339mg、340mg、341mg、342mg、343mg、344mg、345mg、346mg、347mg、348mg、349mg、350mg、351mg、352mg、353mg、354mg、355mg、356mg、357mg、358mg、359mg、360mg、361mg、362mg、363mg、364mg、365mg、366mg、367mg、368mg、369mg、370mg、371mg、372mg、373mg、374mg、375mg、376mg、377mg、378mg、379mg、380mg、381mg、382mg、383mg、384mg、385mg、386mg、387mg、388mg、389mg、390mg、391mg、392mg、393mg、394mg、395mg、396mg、397mg、398mg、399mg、400mg、401mg、402mg、403mg、404mg、405mg、406mg、407mg、408mg、409mg、410mg、411mg、412mg、413mg、414mg、415mg、416mg、417mg、418mg、419mg、420mg、421mg、422mg、423mg、424mg、425mg、426mg、427mg、428mg、429mg、430mg、431mg、432mg、433mg、434mg、435mg、436mg、437mg、438mg、439mg、440mg、441mg、442mg、443mg、444mg、445mg、446mg、447mg、448mg、449mg、450mg、451mg、452mg、453mg、454mg、455mg、456mg、457mg、458mg、459mg、460mg、461mg、462mg、463mg、464mg、465mg、466mg、467mg、468mg、469mg、470mg、471mg、472mg、473mg、474mg、475mg、476mg、477mg、478mg、479mg、480mg、481mg、482mg、483mg、484mg、485mg、486mg、487mg、488mg、489mg、490mg、491mg、492mg、493mg、494mg、495mg、496mg、497mg、498mg、499mg、500mg、501mg、502mg、503mg、504mg、505mg、506mg、507mg、508mg、509mg、510mg、511mg、512mg、513mg、514mg、515mg、516mg、517mg、518mg、519mg、520mg、521mg、522mg、523mg、524mg、525mg、526mg、527mg、528mg、529mg、530mg、531mg、532mg、533mg、534mg、535mg、536mg、537mg、538mg、539mg、540mg、541mg、542mg、543mg、544mg、545mg、546mg、547mg、548mg、549mg、550mg、551mg、552mg、553mg、554mg、555mg、556mg、557mg、558mg、559mg、560mg、561mg、562mg、563mg、564mg、565mg、566mg、567mg、568mg、569mg、570mg、571mg、572mg、573mg、574mg、575mg、576mg、577mg、578mg、579mg、580mg、581mg、582mg、583mg、584mg、585mg、586mg、587mg、588mg、589mg、590mg、591mg、592mg、593mg、594mg、595mg、596mg、597mg、

10

20

30

40

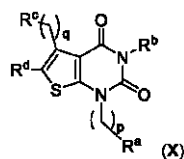
50

598mg、599mg、600mg、601mg、602mg、603mg、604mg、605mg、606mg、607mg、608mg、609mg、610mg、611mg、612mg、613mg、614mg、615mg、616mg、617mg、618mg、619mg、620mg、621mg、622mg、623mg、624mg、625mg、626mg、627mg、628mg、629mg、630mg、631mg、632mg、633mg、634mg、635mg、636mg、637mg、638mg、639mg、640mg、641mg、642mg、643mg、644mg、645mg、646mg、647mg、648mg、649mg、または650mg／日の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、ナトリウム塩の列挙された量もしくはは当量で）患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、1回以上の1日用量（例えば、1～10用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10用量、またはそれ以上）で、合計で約150mg／日、300mg／日、400mg／日（例えば、200mgを1日2回投与、または600mg／日（例えば、300mgを1日2回投与）の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、ナトリウム塩の列挙された量もしくはは当量で）患者に投与される。

【0107】

いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、式（X）

【化16】



によって表される化合物、

式中、R^aは、水素原子、任意に置換されたアリール基（例えば、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、エステル化またはアミド化され得るカルボキシル基、アルケレンジオキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、及びアルキルスルホニルから選択される1～5個の置換基を有し得るアリール基）、任意に置換されたシクロアルキル基、または任意に置換された複素環式基であり；

R^bは、任意に置換された窒素含有複素環式基であり；

R^cは、任意に置換されたアミノ基であり；

R^dは、任意に置換されたアリール基であり；

pは、0～3の整数であり；及び

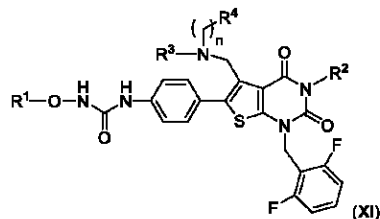
qは、0～3の整数であり；

またはその薬学的に許容される塩である。

【0108】

いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、式（XI）

【化17】



によって表される化合物、

式中、R¹は、C1～4アルキルであり；

R²は、（1）（1'）ヒドロキシ基、（2'）C1～4アルコキシ、（3'）C1～4アルコキシカルボニル、（4'）ジ-C1～4アルキルカルバモイル、（5'）5～7員の窒素含有複素環式基、（6'）C1～4アルキルカルボニル、及び（7'）ハロゲンか

らなる群から選択される置換基を有し得る C 1 - 6 アルキル、(2) (1') ヒドロキシ基または (2') モノ - C 1 - 4 アルキル - カルボニルアミノを有し得る C 3 - 8 シクロアルキル、(3) (1') ハロゲン、(2') ヒドロキシ基、(3') C 1 - 4 アルキル、及び (4') C 1 - 4 アルコキシからなる群から選択される置換基を有し得る 5 ~ 7 員の窒素含有複素環式基、(4) (1') ハロゲン、(2') C 1 - 4 アルコキシ - C 1 - 4 アルキル、(3') モノ - C 1 - 4 アルキル - カルバモイル - C 1 - 4 アルキル、(4') C 1 - 4 アルコキシ、及び (5') モノ - C 1 - 4 アルキルカルバモイル - C 1 - 4 アルコキシからなる群から選択される置換基を有し得るフェニル、または (5) C 1 - 4 アルコキシであり；
R 3 は、C 1 - 4 アルキルであり；

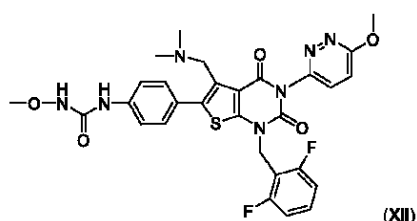
R 4 は、(1) 水素、(2) C 1 - 4 アルコキシ、(3) C 6 - 10 アリール、(4) N - C 1 - 4 アルキル - N - C 1 - 4 アルキルスルホニルアミノ、(5) ヒドロキシル、または (6) (1') オキソ、(2') C 1 - 4 アルキル、(3') ヒドロキシ - C 1 - 4 アルキル、(4') C 1 - 4 アルコキシ - カルボニル、(5') モノ - C 1 - 4 アルキル - カルバモイル、及び (6') C 1 - 4 アルキルスルホニルからなる群から選択される置換基を有し得る 5 ~ 7 員の窒素含有複素環式基であり；及び

n は、1 ~ 4 の整数であり；

任意選択で、但し、R 2 が、置換基を有し得るフェニルである場合、R 4 は、(1) オキソ、(2) ヒドロキシ - C 1 - 4 アルキル、(3) C 1 - 4 アルコキシ - カルボニル、(4) モノ - C 1 - 4 アルキル - カルバモイル、及び (5) C 1 - 4 アルキルスルホニルからなる群から選択される置換基を有し得る 5 ~ 7 員の窒素含有複素環式基であり；

またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、G n R H アンタゴニストは、以下の式 (X I I) によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩、例えば、その塩化物塩である。

【化 1 8】



【0 1 0 9】

いくつかの実施形態では、式 (X) ~ (X I I) のいずれか 1 つの化合物は、約 10 m g ~ 約 60 m g / 用量の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、塩化物塩の列举された量もしくは当量で）、例えば、約 10 m g、11 m g、12 m g、13 m g、14 m g、15 m g、16 m g、17 m g、18 m g、19 m g、20 m g、21 m g、22 m g、23 m g、24 m g、25 m g、26 m g、27 m g、28 m g、29 m g、30 m g、31 m g、32 m g、33 m g、34 m g、35 m g、36 m g、37 m g、38 m g、39 m g、40 m g、41 m g、42 m g、43 m g、44 m g、45 m g、46 m g、47 m g、48 m g、49 m g、50 m g、51 m g、52 m g、53 m g、54 m g、55 m g、56 m g、57 m g、58 m g、59 m g、または 60 m g / 用量の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、塩化物塩の列举された量もしくは当量で）患者に投与される。いくつかの実施形態では、式 (X) ~ (X I I) のいずれか 1 つの化合物は、約 40 m g / 用量の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、塩化物塩の列举された量もしくは当量で）患者に投与される。

【0 1 1 0】

いくつかの実施形態では、式 (X) ~ (X I I) のいずれか 1 つの化合物は、1 日、1 週、または 1 月毎に 1 回以上の用量（すなわち、1 回以上）、例えば、1 日毎に 1 ~ 10 回（例えば、1 日毎に 1 回、2 回、3 回、4 回、5 回、6 回、7 回、8 回、9 回、または 10 回、例えば、1 日毎に 1 回または 2 回）、1 週毎に 1 ~ 100 回（例えば、1 週毎に

1 回、2 回、3 回、4 回、5 回、6 回、7 回、8 回、9 回、10 回、11 回、12 回、13 回、14 回、15 回、16 回、17 回、18 回、19 回、20 回、25 回、30 回、35 回、40 回、45 回、50 回、55 回、60 回、65 回、70 回、75 回、80 回、85 回、90 回、95 回、または100 回、例えば、1 週毎に7 回、8 回、9 回、10 回、11 回、12 回、13 回、14 回)、または1 月毎に1~500 回(例えば、1 月毎に1 回、2 回、3 回、4 回、5 回、6 回、7 回、8 回、9 回、10 回、11 回、12 回、13 回、14 回、15 回、16 回、17 回、18 回、19 回、20 回、21 回、22 回、23 回、24 回、25 回、26 回、27 回、28 回、29 回、30 回、31 回、32 回、33 回、34 回、35 回、36 回、37 回、38 回、39 回、40 回、41 回、42 回、43 回、44 回、45 回、46 回、47 回、48 回、49 回、50 回、51 回、52 回、53 回、54 回、55 回、56 回、57 回、58 回、59 回、60 回、61 回、62 回、63 回、64 回、65 回、66 回、67 回、68 回、69 回、70 回、71 回、72 回、73 回、74 回、75 回、76 回、77 回、78 回、79 回、80 回、81 回、82 回、83 回、84 回、85 回、86 回、87 回、88 回、89 回、90 回、91 回、92 回、93 回、94 回、95 回、96 回、97 回、98 回、99 回、100 回、200 回、300 回、400 回、または500 回、例えば、1 月毎に30 回、31 回、32 回、33 回、34 回、35 回、36 回、37 回、38 回、39 回、40 回、41 回、42 回、43 回、44 回、45 回、46 回、47 回、48 回、49 回、50 回、51 回、52 回、53 回、54 回、55 回、56 回、57 回、58 回、59 回、または60 回)、またはそれ以上で患者に投与される。

【0111】

例えば、式(X)~(XII)のいずれか1つの化合物は、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、14時間、16時間、18時間、20時間、22時間、24時間、28時間、30時間、32時間、34時間、36時間、38時間、40時間、42時間、44時間、46時間、48時間、50時間、52時間、54時間、56時間、58時間、60時間、62時間、64時間、66時間、68時間、70時間、または72時間、74時間、76時間、78時間、80時間、82時間、84時間、86時間、88時間、90時間、92時間、94時間、96時間、98時間、100時間、102時間、104時間、105時間、106時間、108時間、110時間、112時間、114時間、116時間、118時間、120時間、122時間、124時間、126時間、128時間、130時間、132時間、134時間、136時間、138時間、140時間、142時間、144時間、146時間、148時間、150時間、152時間、154時間、156時間、158時間、160時間、162時間、164時間、166時間、168時間、またはそれ以上毎に1回以上の用量で患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、式(X)~(XII)のいずれか1つの化合物は、1日毎に1回以上の用量、例えば、とりわけ、12時間毎に1~10用量(例えば、12時間毎に1用量、2用量、3用量、4用量、5用量、6用量、7用量、8用量、9用量、10用量)、24時間毎に1~10用量(例えば、24時間毎に1用量、2用量、3用量、4用量、5用量、6用量、7用量、8用量、9用量、10用量)、または48時間毎に1~10用量(例えば、48時間毎に1用量、2用量、3用量、4用量、5用量、6用量、7用量、8用量、9用量、10用量)で患者に投与される。

【0112】

式(X)~(XII)のいずれか1つの化合物は、単一用量を集合的に構成する1つ以上の単位剤形で患者に投与され得る。例えば、患者は、化合物の1つ以上の単位剤形を患者に投与することによって、特定量の化合物の単一用量で、例えば、25mg、50mg、75mg、100mg、またはそれ以上の単一用量で(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、塩化物塩の列举された量もしくは当量で)投与され得る。非限定例として、化合物の40mgの単一用量は、化合物の2つの個々の20mg単位剤形によって、対象に投与され得る。2つの20mg単位剤形は、患者に実質的に同時に投与される場合には、40mg単一用量の化合物を集合的に構成する。

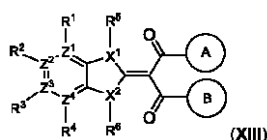
【0113】

いくつかの実施形態では、式 (X) ~ (XII) のいずれか 1 つの化合物は、1 回以上の 1 日用量（例えば、1 ~ 10 用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 用量、またはそれ以上）で、合計で約 10 mg ~ 約 60 mg / 日（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、塩化物塩の列挙された量もしくは当量で）、例えば、約 10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg、48 mg、49 mg、50 mg、51 mg、52 mg、53 mg、54 mg、55 mg、56 mg、57 mg、58 mg、59 mg、または 60 mg / 日の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、塩化物塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、1 回以上の 1 日用量（例えば、1 ~ 10 用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 用量、またはそれ以上）で、合計で約 20 mg ~ 約 50 mg / 日（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、塩化物塩の列挙された量もしくは当量で）、例えば、約 20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg、48 mg、49 mg、または 50 mg / 日の量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、塩化物塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、1 回以上の 1 日用量（例えば、1 ~ 10 用量、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 用量、またはそれ以上）で、合計で約 40 mg / 日の量で（例えば、40 mg の単回 1 日用量）（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、塩化物塩の列挙された量もしくは当量で）患者に投与される。

【0114】

いくつかの実施形態では、GnRH アнтаゴニストは、式 (XIII) の

【化 19】



によって表される化合物、

式中、R1、R2、R3 及び R4 は、同じかまたは異なり、かつ、各々独立して、水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、任意に置換された炭化水素基、任意に置換された複素環式基、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、任意に置換されたアシルーOー、任意に置換されたアシル、置換基-S(O)_{n101}-（式中、n101 は、0 ~ 2 の整数である）、H-S(O)_{n101}-、任意に置換されたカルバモイル、任意に置換されたスルファモイル、任意に置換されたアミノ、及び組み合わせて、アリアルまたは炭素環式（例えば、シクロアルケニル）基を形成し得る R1、R2、R3 及び R4 の基から選択される 2 つの隣接基から選択され；

R5 及び R6 は、同じかまたは異なり、かつ、各々独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された炭化水素、及び任意に置換されたアミノから選択され、

X1 及び X2 は、同じかまたは異なり、かつ、各々独立して、N、S 及び O から選択され；

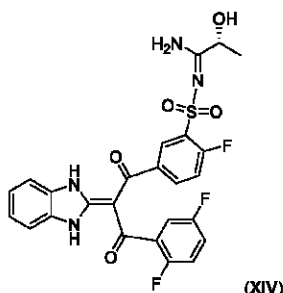
A 及び B は、同じかまたは異なり、かつ、各々独立して、任意に置換されたアリアル及び任意に置換されたヘテロシクリルから選択され、及び

Z1、Z2、Z3 及び Z4 は各々独立して、C 及び N から選択され；任意選択で、但し

、 1) X 1 及び X 2 の各々が、 S または O である場合、対応する R 5 及び R 6 の一方または両方は不在であり；及び／または 2) Z 1、Z 2、Z 3、及び／または Z 4 の 1 ～ 4 つが、 N である場合、対応する R 1、R 2、R 3、及び／または R 4 は不在であり；

またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、G n R H アンタゴニストは、以下の式 (X I V) によって表される化合物である。

【化 2 0】



10

【0 1 1 5】

いくつかの実施形態では、式 (X I I I) 及び (X I V) のいずれか 1 つの化合物、または S K I 2 6 7 0 または B A Y - 7 8 4 は、1 日、1 週、または 1 月毎に 1 回以上の用量（すなわち、1 回以上）、例えば、1 日毎に 1 ～ 1 0 回（例えば、1 日毎に 1 回、2 回、3 回、4 回、5 回、6 回、7 回、8 回、9 回、または 1 0 回、例えば、1 日毎に 1 回または 2 回）、1 週毎に 1 ～ 1 0 0 回（例えば、1 週毎に 1 回、2 回、3 回、4 回、5 回、6 回、7 回、8 回、9 回、1 0 回、1 1 回、1 2 回、1 3 回、1 4 回、1 5 回、1 6 回、1 7 回、1 8 回、1 9 回、2 0 回、2 5 回、3 0 回、3 5 回、4 0 回、4 5 回、5 0 回、5 5 回、6 0 回、6 5 回、7 0 回、7 5 回、8 0 回、8 5 回、9 0 回、9 5 回、または 1 0 0 回、例えば、1 週毎に 7 回、8 回、9 回、1 0 回、1 1 回、1 2 回、1 3 回、1 4 回）、または 1 月毎に 1 ～ 5 0 0 回（例えば、1 月毎に 1 回、2 回、3 回、4 回、5 回、6 回、7 回、8 回、9 回、1 0 回、1 1 回、1 2 回、1 3 回、1 4 回、1 5 回、1 6 回、1 7 回、1 8 回、1 9 回、2 0 回、2 1 回、2 2 回、2 3 回、2 4 回、2 5 回、2 6 回、2 7 回、2 8 回、2 9 回、3 0 回、3 1 回、3 2 回、3 3 回、3 4 回、3 5 回、3 6 回、3 7 回、3 8 回、3 9 回、4 0 回、4 1 回、4 2 回、4 3 回、4 4 回、4 5 回、4 6 回、4 7 回、4 8 回、4 9 回、5 0 回、5 1 回、5 2 回、5 3 回、5 4 回、5 5 回、5 6 回、5 7 回、5 8 回、5 9 回、6 0 回、6 1 回、6 2 回、6 3 回、6 4 回、6 5 回、6 6 回、6 7 回、6 8 回、6 9 回、7 0 回、7 1 回、7 2 回、7 3 回、7 4 回、7 5 回、7 6 回、7 7 回、7 8 回、7 9 回、8 0 回、8 1 回、8 2 回、8 3 回、8 4 回、8 5 回、8 6 回、8 7 回、8 8 回、8 9 回、9 0 回、9 1 回、9 2 回、9 3 回、9 4 回、9 5 回、9 6 回、9 7 回、9 8 回、9 9 回、1 0 0 回、2 0 0 回、3 0 0 回、4 0 0 回、または 5 0 0 回、例えば、1 月毎に 3 0 回、3 1 回、3 2 回、3 3 回、3 4 回、3 5 回、3 6 回、3 7 回、3 8 回、3 9 回、4 0 回、4 1 回、4 2 回、4 3 回、4 4 回、4 5 回、4 6 回、4 7 回、4 8 回、4 9 回、5 0 回、5 1 回、5 2 回、5 3 回、5 4 回、5 5 回、5 6 回、5 7 回、5 8 回、5 9 回、または 6 0 回）、またはそれ以上で患者に投与される。

20

30

40

【0 1 1 6】

例えば、式 (X I I I) 及び (X I V) のいずれか 1 つの化合物、または S K I 2 6 7 0 または B A Y - 7 8 4 は、4 時間、6 時間、8 時間、1 0 時間、1 2 時間、1 4 時間、1 6 時間、1 8 時間、2 0 時間、2 2 時間、2 4 時間、2 8 時間、3 0 時間、3 2 時間、3 4 時間、3 6 時間、3 8 時間、4 0 時間、4 2 時間、4 4 時間、4 6 時間、4 8 時間、5 0 時間、5 2 時間、5 4 時間、5 6 時間、5 8 時間、6 0 時間、6 2 時間、6 4 時間、6 6 時間、6 8 時間、7 0 時間、または 7 2 時間、7 4 時間、7 6 時間、7 8 時間、8 0 時間、8 2 時間、8 4 時間、8 6 時間、8 8 時間、9 0 時間、9 2 時間、9 4 時間、9 6 時間、9 8 時間、1 0 0 時間、1 0 2 時間、1 0 4 時間、1 0 5 時間、1 0 6 時間、1 0 8 時間、1 1 0 時間、1 1 2 時間、1 1 4 時間、1 1 6 時間、1 1 8 時間、1 2 0 時間、

50

1 2 2 時間、1 2 4 時間、1 2 6 時間、1 2 8 時間、1 3 0 時間、1 3 2 時間、1 3 4 時間、1 3 6 時間、1 3 8 時間、1 4 0 時間、1 4 2 時間、1 4 4 時間、1 4 6 時間、1 4 8 時間、1 5 0 時間、1 5 2 時間、1 5 4 時間、1 5 6 時間、1 5 8 時間、1 6 0 時間、1 6 2 時間、1 6 4 時間、1 6 6 時間、1 6 8 時間、またはそれ以上毎に 1 回以上の用量で患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、式 (X I I I) 及び (X I V) のいずれか 1 つの化合物、または S K I 2 6 7 0 または B A Y - 7 8 4 は、1 日毎に 1 回以上の用量、例えば、とりわけ、1 2 時間毎に 1 ~ 1 0 用量 (例えば、1 2 時間毎に 1 用量、2 用量、3 用量、4 用量、5 用量、6 用量、7 用量、8 用量、9 用量、1 0 用量)、2 4 時間毎に 1 ~ 1 0 用量 (例えば、2 4 時間毎に 1 用量、2 用量、3 用量、4 用量、5 用量、6 用量、7 用量、8 用量、9 用量、1 0 用量)、または 4 8 時間毎に 1 ~ 1 0 用量 (例えば、4 8 時間毎に 1 用量、2 用量、3 用量、4 用量、5 用量、6 用量、7 用量、8 用量、9 用量、1 0 用量) で患者に投与される。

10

【0 1 1 7】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、G n R H アンタゴニストと同時、G n R H アンタゴニストの投与前、または G n R H アンタゴニストの投与後に患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、単一の薬学的組成物中に G n R H アンタゴニスト、エストロゲン、及び 1 つ以上の追加の薬剤、例えば、プロゲステロンを含む固定用量の多剤混合薬として投与される。例えば、アドバック療法は、G n R H アンタゴニスト、エストロゲン (例えば、 β 1 7 - エストラジオール、エチニルエストラジオール、または結合体エストロゲン、例えば、結合型ウマエストロゲンの形態で)、及び / またはプロゲステロン (例えば、数ある薬剤の中で、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン (本明細書で、「N E T A」とも呼ばれる)、例えば、プロゲステロン、ノルゲステメート、メドロキシプロゲステロン、及びドロスピレノン) の固定用量の多剤混合薬として、単一の薬学的組成物、例えば、単一の錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液の形態で投与されてよい。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、経口、経皮、または腔内投与される。

20

【0 1 1 8】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、1 日、1 週間、1 ヶ月、または 1 年毎に 1 回以上の用量で、例えば、1 日毎に、例えば、1 日 1 ~ 1 0 回、またはそれ以上 (例えば、1 日に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、またはそれ以上の回数) 患者に投与される。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、例えば、G n R H アンタゴニストと同時に患者に 1 日 1 回投与される。例えば、G n R H アンタゴニストは、患者に経口投与され得、G n R H アンタゴニストの経口投与と同時に、アドバック療法は、患者に経口、経皮、または腔内投与され得る。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、例えば、上述及び本明細書中に記載される、G n R H アンタゴニスト、例えば、単一の錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液をさらに含む薬学的組成物の形態で患者に投与される。

30

【0 1 1 9】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、G n R H アンタゴニストの投与後に患者に 1 日 1 回投与される。例えば、G n R H アンタゴニストは、患者に経口投与され得、G n R H アンタゴニストの経口投与後に、アドバック療法は、患者に経口、経皮、または腔内投与され得る。

40

【0 1 2 0】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、G n R H アンタゴニストの投与前に患者に 1 日 1 回投与される。例えば、G n R H アンタゴニストは、患者に経口投与され得、G n R H アンタゴニストの経口投与前に、アドバック療法は、患者に経口、経皮、または腔内投与され得る。

【0 1 2 1】

50

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、エストロゲンを含む。いくつかの実施形態では、エストロゲンは、 β 17-エストラジオール、エチニルエストラジオール、及び結合体エストロゲン、例えば、結合型ウマエストロゲンからなる群から選択される。

【0122】

いくつかの実施形態では、エストロゲンは、 β 17-エストラジオールである。 β 17-エストラジオールは、例えば、約0.1mg~約2.5mgの用量で、例えば、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、または2.5mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、 β 17-エストラジオールは、1.0mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、 β 17-エストラジオールは、0.5mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

10

【0123】

β 17-エストラジオールは、1日、1週、または1月毎に1回以上患者に投与され得る。 β 17-エストラジオールは、例えば、約0.1mg/日~約2.5mg/日の量で、例えば、約0.1mg/日、0.2mg/日、0.3mg/日、0.4mg/日、0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、0.8mg/日、0.9mg/日、1.0mg/日、1.1mg/日、1.2mg/日、1.3mg/日、1.4mg/日、1.5mg/日、1.6mg/日、1.7mg/日、1.8mg/日、1.9mg/日、2.0mg/日、2.1mg/日、2.2mg/日、2.3mg/日、2.4mg/日、または2.5mg/日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、 β 17-エストラジオールは、1.0mgの量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、 β 17-エストラジオールは、0.5mgの量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

20

【0124】

いくつかの実施形態では、エストロゲンは、エチニルエストラジオールである。エチニルエストラジオールは、例えば、約1.0 μ g~約6.0 μ gの用量で、例えば、約1.0 μ g、1.1 μ g、1.2 μ g、1.3 μ g、1.4 μ g、1.5 μ g、1.6 μ g、1.7 μ g、1.8 μ g、1.9 μ g、2.0 μ g、2.1 μ g、2.2 μ g、2.3 μ g、2.4 μ g、2.5 μ g、2.6 μ g、2.7 μ g、2.8 μ g、2.9 μ g、3.0 μ g、3.1 μ g、3.2 μ g、3.3 μ g、3.4 μ g、3.5 μ g、3.6 μ g、3.7 μ g、3.8 μ g、3.9 μ g、4.0 μ g、4.1 μ g、4.2 μ g、4.3 μ g、4.4 μ g、4.5 μ g、4.6 μ g、4.7 μ g、4.8 μ g、4.9 μ g、5.0 μ g、5.1 μ g、5.2 μ g、5.3 μ g、5.4 μ g、5.5 μ g、5.6 μ g、5.7 μ g、5.8 μ g、5.9 μ g、または6.0 μ gの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、エチニルエストラジオールは、5.0 μ gの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、エチニルエストラジオールは、2.5 μ gの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

30

40

【0125】

エチニルエストラジオールは、1日、1週、または1月毎に1回以上患者に投与され得る。エチニルエストラジオールは、例えば、約1.0 μ g/日~約6.0 μ g/日の量で、例えば、約1.0 μ g/日、1.1 μ g/日、1.2 μ g/日、1.3 μ g/日、1.4 μ g/日、1.5 μ g/日、1.6 μ g/日、1.7 μ g/日、1.8 μ g/日、1.9 μ g/日、2.0 μ g/日、2.1 μ g/日、2.2 μ g/日、2.3 μ g/日、2.4 μ g/日、2.5 μ g/日、2.6 μ g/日、2.7 μ g/日、2.8 μ g/日、2.9 μ g/日、3.0 μ g/日、3.1 μ g/日、3.2 μ g/日、3.3 μ g/日、3.4 μ g/日、3.5 μ g/日、3.6 μ g/日、3.7 μ g/日、3.8 μ g/日、3.9 μ g/日、4.0 μ g/日、4.1 μ g/日、4.2 μ g/日、4.3 μ g/日、4.4 μ g/日、4.5 μ g/日、4.6 μ g/日、4.7 μ g/日、4.8 μ g/日、4.9 μ g/日、5.0 μ g/日、5.1 μ g/日、5.2 μ g/日、5.3 μ g/日、5.4 μ g/日、5.5 μ g/日、5.6 μ g/日、5.7 μ g/日、5.8 μ g/日、5.9 μ g/日、または6.0 μ g/日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、エチニルエストラジオールは、5.0 μ g/日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、エチニルエストラジオールは、2.5 μ g/日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

50

9 μg /日、4.0 μg /日、4.1 μg /日、4.2 μg /日、4.2 μg /日、4.3 μg /日、4.4 μg /日、4.5 μg /日、4.6 μg /日、4.7 μg /日、4.8 μg /日、4.9 μg /日、5.0 μg /日、5.1 μg /日、5.2 μg /日、5.3 μg /日、5.4 μg /日、5.5 μg /日、5.6 μg /日、5.7 μg /日、5.8 μg /日、5.9 μg /日、または6.0 μg /日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、エチニルエストラジオールは、5.0 μg /日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、エチニルエストラジオールは、2.5 μg /日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

【0126】

いくつかの実施形態では、エストロゲンは、結合体エストロゲン、例えば、結合型ウマエストロゲンである。結合体エストロゲンは、例えば、約0.1mg～約2.0mgの用量で、例えば、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、または2.0mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、結合体エストロゲンは、0.625mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、結合体エストロゲンは、0.45mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、結合体エストロゲンは、0.3mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

【0127】

結合体エストロゲンは、1日、1週、または1月毎に1回以上患者に投与され得る。結合体エストロゲンは、例えば、約0.1mg/日～約2.0mg/日の量で、例えば、約0.1mg/日、0.2mg/日、0.3mg/日、0.4mg/日、0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、0.8mg/日、0.9mg/日、1.0mg/日、1.1mg/日、1.2mg/日、1.3mg/日、1.4mg/日、1.5mg/日、1.6mg/日、1.7mg/日、1.8mg/日、1.9mg/日、または2.0mg/日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、結合体エストロゲンは、0.625mg/日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、結合体エストロゲンは、0.45mg/日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、結合体エストロゲンは、0.3mg/日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

【0128】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、プロゲステンを含む。いくつかの実施形態では、プロゲステンは、ノルエチンドロンまたはそのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン、または別の薬剤、例えば、プロゲステロン、ノルゲステメート、メドロキシプロゲステロン、またはドロスピレノンからなる群から選択される。

【0129】

いくつかの実施形態では、プロゲステンは、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンである。

【0130】

いくつかの実施形態では、プロゲステンは、ノルエチンドロンである。ノルエチンドロンは、例えば、約0.05mg～約5.0mgの用量で、例えば、約0.05mg、0.06mg、0.07mg、0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.

3 mg、2.4 mg、2.5 mg、2.6 mg、2.7 mg、2.8 mg、2.9 mg、3.0 mg、3.1 mg、3.2 mg、3.3 mg、3.4 mg、3.5 mg、3.6 mg、3.7 mg、3.8 mg、3.9 mg、4.0 mg、4.1 mg、4.2 mg、4.3 mg、4.4 mg、4.5 mg、4.6 mg、4.7 mg、4.8 mg、4.9 mg、または5.0 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、1.0 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、0.5 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、0.1 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

【0131】

ノルエチンドロンは、1日、1週、または1月毎に1回以上患者に投与され得る。ノルエチンドロンは、例えば、約0.05 mg/日～約5.0 mg/日の量で、例えば、約0.05 mg/日、0.06 mg/日、0.07 mg/日、0.08 mg/日、0.09 mg/日、0.1 mg/日、0.2 mg/日、0.3 mg/日、0.4 mg/日、0.5 mg/日、0.6 mg/日、0.7 mg/日、0.8 mg/日、0.9 mg/日、1.0 mg/日、1.1 mg/日、1.2 mg/日、1.3 mg/日、1.4 mg/日、1.5 mg/日、1.6 mg/日、1.7 mg/日、1.8 mg/日、1.9 mg/日、2.0 mg/日、2.1 mg/日、2.2 mg/日、2.3 mg/日、2.4 mg/日、2.5 mg/日、2.6 mg/日、2.7 mg/日、2.8 mg/日、2.9 mg/日、3.0 mg/日、3.1 mg/日、3.2 mg/日、3.3 mg/日、3.4 mg/日、3.5 mg/日、3.6 mg/日、3.7 mg/日、3.8 mg/日、3.9 mg/日、4.0 mg/日、4.1 mg/日、4.2 mg/日、4.3 mg/日、4.4 mg/日、4.5 mg/日、4.6 mg/日、4.7 mg/日、4.8 mg/日、4.9 mg/日、または5.0 mg/日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、1.0 mgの量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、0.5 mgの量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、0.1 mgの量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

【0132】

いくつかの実施形態では、プロゲステンは、酢酸ノルエチンドロンである。酢酸ノルエチンドロンは、例えば、約0.05 mg～約5.0 mgの用量で、例えば、約0.05 mg、0.06 mg、0.07 mg、0.08 mg、0.09 mg、0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1.0 mg、1.1 mg、1.2 mg、1.3 mg、1.4 mg、1.5 mg、1.6 mg、1.7 mg、1.8 mg、1.9 mg、2.0 mg、2.1 mg、2.2 mg、2.3 mg、2.4 mg、2.5 mg、2.6 mg、2.7 mg、2.8 mg、2.9 mg、3.0 mg、3.1 mg、3.2 mg、3.3 mg、3.4 mg、3.5 mg、3.6 mg、3.7 mg、3.8 mg、3.9 mg、4.0 mg、4.1 mg、4.2 mg、4.3 mg、4.4 mg、4.5 mg、4.6 mg、4.7 mg、4.8 mg、4.9 mg、または5.0 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、1.0 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、0.5 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、0.1 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

【0133】

酢酸ノルエチンドロンは、1日、1週、または1月毎に1回以上患者に投与され得る。酢酸ノルエチンドロンは、例えば、約0.05 mg/日～約5.0 mg/日の量で、例えば、約0.05 mg/日、0.06 mg/日、0.07 mg/日、0.08 mg/日、0.09 mg/日、0.1 mg/日、0.2 mg/日、0.3 mg/日、0.4 mg/日、

0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、0.8mg/日、0.9mg/日、
1.0mg/日、1.1mg/日、1.2mg/日、1.3mg/日、1.4mg/日、
1.5mg/日、1.6mg/日、1.7mg/日、1.8mg/日、1.9mg/日、
2.0mg/日、2.1mg/日、2.2mg/日、2.3mg/日、2.4mg/日、
2.5mg/日、2.6mg/日、2.7mg/日、2.8mg/日、2.9mg/日、
3.0mg/日、3.1mg/日、3.2mg/日、3.3mg/日、3.4mg/日、
3.5mg/日、3.6mg/日、3.7mg/日、3.8mg/日、3.9mg/日、
4.0mg/日、4.1mg/日、4.2mg/日、4.3mg/日、4.4mg/日、
4.5mg/日、4.6mg/日、4.7mg/日、4.8mg/日、4.9mg/日、
または5.0mg/日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつか
の実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、1.0mgの量で、例えば、経口投与によっ
て患者に投与される。いくつかの実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、0.5mgの
量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、酢酸ノル
エチンドロンは、0.1mgの量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

10

【0134】

いくつかの実施形態では、プロゲステンは、プロゲステロンである。プロゲステロンは、
例えば、約50mg～約250mgの用量で、例えば、約50mg、55mg、60m
g、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100
mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、1
35mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg
、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200
mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、2
35mg、240mg、245mg、または250mgの用量で、例えば、経口投与によ
って患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、プロゲステロンは、200mgの用
量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、プロゲス
テロンは、100mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

20

【0135】

プロゲステロンは、1日、1週、または1月毎に1回以上患者に投与され得る。プロゲ
ステロンは、例えば、約50mg/日～約250mg/日の量で、例えば、約50mg/
日、55mg/日、60mg/日、65mg/日、70mg/日、75mg/日、80m
g/日、85mg/日、90mg/日、95mg/日、100mg/日、105mg/日
、110mg/日、115mg/日、120mg/日、125mg/日、130mg/日
、135mg/日、140mg/日、145mg/日、150mg/日、155mg/日
、160mg/日、165mg/日、170mg/日、175mg/日、180mg/日
、185mg/日、190mg/日、195mg/日、200mg/日、205mg/日
、210mg/日、215mg/日、220mg/日、225mg/日、230mg/日
、235mg/日、240mg/日、245mg/日、または250mg/日の用量で、
例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、プロゲステロ
ンは、200mg/日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの
実施形態では、プロゲステロンは、100mg/日の量で、例えば、経口投与によって患
者に投与される。

30

40

【0136】

いくつかの実施形態では、プロゲステンは、ノルゲステメートである。ノルゲステメー
トは、例えば、約0.01mg～約2.0mgの用量で、例えば、約0.01mg、0.
02mg、0.03mg、0.04mg、0.05mg、0.06mg、0.07mg、
0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.
5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、
1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8m
g、1.9mg、または2.0mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され
得る。いくつかの実施形態では、ノルゲステメートは、0.09mgの用量で、例えば、

50

経口投与によって患者に投与される。

【0137】

ノルゲステメートは、1日、1週、または1月毎に1回以上患者に投与され得る。ノルゲステメートは、例えば、約0.01mg/日～約2.0mg/日の量で、例えば、約0.01mg/日、0.02mg/日、0.03mg/日、0.04mg/日、0.05mg/日、0.06mg/日、0.07mg/日、0.08mg/日、0.09mg/日、0.1mg/日、0.2mg/日、0.3mg/日、0.4mg/日、0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、0.8mg/日、0.9mg/日、1.0mg/日、1.1mg/日、1.2mg/日、1.3mg/日、1.4mg/日、1.5mg/日、1.6mg/日、1.7mg/日、1.8mg/日、1.9mg/日、または2.0mg/日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ノルゲステメートは、0.09mg/日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

10

【0138】

いくつかの実施形態では、プロゲステンは、メドロキシプロゲステロンである。メドロキシプロゲステロンは、例えば、約0.5mg～約10.0mgの用量で、例えば、約0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3.0mg、3.1mg、3.2mg、3.3mg、3.4mg、3.5mg、3.6mg、3.7mg、3.8mg、3.9mg、4.0mg、4.1mg、4.2mg、4.3mg、4.4mg、4.5mg、4.6mg、4.7mg、4.8mg、4.9mg、5.0mg、5.1mg、5.2mg、5.3mg、5.4mg、5.5mg、5.6mg、5.7mg、5.8mg、5.9mg、6.0mg、6.1mg、6.2mg、6.3mg、6.4mg、6.5mg、6.6mg、6.7mg、6.8mg、6.9mg、7.0mg、7.1mg、7.2mg、7.3mg、7.4mg、7.5mg、7.6mg、7.7mg、7.8mg、7.9mg、8.0mg、8.1mg、8.2mg、8.3mg、8.4mg、8.5mg、8.6mg、8.7mg、8.8mg、8.9mg、9.0mg、9.1mg、9.2mg、9.3mg、9.4mg、9.5mg、9.6mg、9.7mg、9.8mg、9.9mg、または10.0mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、5.0mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、2.5mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、1.5mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

20

30

【0139】

メドロキシプロゲステロンは、1日、1週、または1月毎に1回以上患者に投与され得る。メドロキシプロゲステロンは、例えば、約0.5mg/日～約10.0mg/日の量で、例えば、約0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、0.8mg/日、0.9mg/日、1.0mg/日、1.1mg/日、1.2mg/日、1.3mg/日、1.4mg/日、1.5mg/日、1.6mg/日、1.7mg/日、1.8mg/日、1.9mg/日、2.0mg/日、2.1mg/日、2.2mg/日、2.3mg/日、2.4mg/日、2.5mg/日、2.6mg/日、2.7mg/日、2.8mg/日、2.9mg/日、3.0mg/日、3.1mg/日、3.2mg/日、3.3mg/日、3.4mg/日、3.5mg/日、3.6mg/日、3.7mg/日、3.8mg/日、3.9mg/日、4.0mg/日、4.1mg/日、4.2mg/日、4.3mg/日、4.4mg/日、4.5mg/日、4.6mg/日、4.7mg/日、4.8mg/日、4.9mg/日、5.0mg/日、5.1mg/日、5.2mg/日、5.3mg/日、5.4mg/日、5.5mg/日、5.6mg/日、5.7mg/日、5.8mg/日、5.9mg/日、6.0mg/日、6.1mg/日、6.2mg/日、6.3mg/日、6.4mg/日、6.5mg/日、6.6mg/日、6.7mg/日、6.8mg/日、6.9mg/日、7.0mg/日、7.1mg/日、7.2mg/日、7.3mg/日、7.4mg/日、7.5mg/日、7.6mg/日、7.7mg/日、7.8mg/日、7.9mg/日、8.0mg/日、8.1mg/日、8.2mg/日、8.3mg/日、8.4mg/日、8.5mg/日、8.6mg/日、8.7mg/日、8.8mg/日、8.9mg/日、9.0mg/日、9.1mg/日、9.2mg/日、9.3mg/日、9.4mg/日、9.5mg/日、9.6mg/日、9.7mg/日、9.8mg/日、9.9mg/日、または10.0mg/日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

40

50

・ 9 mg / 日、6 . 0 mg / 日、6 . 1 mg / 日、6 . 2 mg / 日、6 . 3 mg / 日、6 . 4 mg / 日、6 . 5 mg / 日、6 . 6 mg / 日、6 . 7 mg / 日、6 . 8 mg / 日、6 . 9 mg / 日、7 . 0 mg / 日、7 . 1 mg / 日、7 . 2 mg / 日、7 . 3 mg / 日、7 . 4 mg / 日、7 . 5 mg / 日、7 . 6 mg / 日、7 . 7 mg / 日、7 . 8 mg / 日、7 . 9 mg / 日、8 . 0 mg / 日、8 . 1 mg / 日、8 . 2 mg / 日、8 . 3 mg / 日、8 . 4 mg / 日、8 . 5 mg / 日、8 . 6 mg / 日、8 . 7 mg / 日、8 . 8 mg / 日、8 . 9 mg / 日、9 . 0 mg / 日、9 . 1 mg / 日、9 . 2 mg / 日、9 . 3 mg / 日、9 . 4 mg / 日、9 . 5 mg / 日、9 . 6 mg / 日、9 . 7 mg / 日、9 . 8 mg / 日、9 . 9 mg / 日、または 10 . 0 mg / 日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、5 . 0 mg / 日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、2 . 5 mg / 日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、1 . 5 mg / 日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

10

【0140】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、ドロスピレノンである。ドロスピレノンは、例えば、約 0 . 1 mg ~ 約 1 . 0 mg の用量で、例えば、約 0 . 1 mg、0 . 2 mg、0 . 3 mg、0 . 4 mg、0 . 5 mg、0 . 6 mg、0 . 7 mg、0 . 8 mg、0 . 9 mg、または 1 . 0 mg の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ドロスピレノンは、0 . 5 mg の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ドロスピレノンは、0 . 25 mg の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

20

【0141】

ドロスピレノンは、1 日、1 週、または 1 月毎に 1 回以上患者に投与され得る。ドロスピレノンは、例えば、約 0 . 1 mg / 日 ~ 約 1 . 0 mg / 日の量で、例えば、約 0 . 1 mg / 日、0 . 2 mg / 日、0 . 3 mg / 日、0 . 4 mg / 日、0 . 5 mg / 日、0 . 6 mg / 日、0 . 7 mg / 日、0 . 8 mg / 日、0 . 9 mg / 日、または 1 . 0 mg / 日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ドロスピレノンは、0 . 5 mg の量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ドロスピレノンは、0 . 25 mg / 日の量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

30

【0142】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、エストロゲン及びプロゲスチンを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、 β 17-エストラジオール及びノルエチンドロン（または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）を含む。

【0143】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約 0 . 75 mg ~ 約 1 . 25 mg の β 17-エストラジオール（例えば、経口投与される）、及び約 0 . 25 mg ~ 約 0 . 75 mg のノルエチンドロン（または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）（例えば、経口投与される）を含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、1 . 0 mg の β 17-エストラジオール（例えば、経口投与される）、及び 0 . 5 mg のノルエチンドロン（または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）（例えば、経口投与される）を含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、1 . 0 mg の β 17-エストラジオール（例えば、経口投与される）、及び、同じ薬学的組成物中で、0 . 5 mg のノルエチンドロン（または、インビボで代謝されて、ノル

40

50

エチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン（例えば、経口投与される）を含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、1.0mgのβ17-エストラジオール（例えば、経口投与される）、及び、別個の薬学的組成物中で、0.5mgのノルエチンドロン（または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）（例えば、経口投与される）を含む。

【0144】

いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、GnRHアンタゴニスト（例えば、式（I）～（VI）のいずれか1つの化合物の約100mgまたは約200mgの量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）、約0.75mg～約1.25mgのβ17-エストラジオール、及び約0.25mg～約0.75mgのノルエチンドロン（または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）を含む固定用量組成物で患者に投与される。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、GnRHアンタゴニスト（例えば、式（I）～（VI）のいずれか1つの化合物の約100mgまたは約200mgの量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）、約1.0mgのβ17-エストラジオール（例えば、1.0mgのβ17-エストラジオール）、及び約0.5mgのノルエチンドロン（または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）（例えば、0.5mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）を含む固定用量組成物で患者に投与される。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、GnRHアンタゴニスト（例えば、式（I）～（VI）のいずれか1つの化合物の約100mgまたは約200mgの量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で）、1.0mgのβ17-エストラジオール、及び0.5mgの酢酸ノルエチンドロンを含む固定用量組成物で患者に投与される。

【0145】

いくつかの実施形態では、上記の固定用量組成物は、とりわけ、12時間、24時間、48時間、72時間、1週、1ヵ月、または1年毎に1回以上の用量で、例えば、12時間毎に1～10用量（例えば、12時間毎に1用量、12時間毎に2用量、12時間毎に3用量、12時間毎に4用量、12時間毎に5用量、12時間毎に6用量、12時間毎に7用量、12時間毎に8用量、12時間毎に9用量、または12時間毎に10用量）、24時間毎に1～10用量（例えば、24時間毎に1用量、24時間毎に2用量、24時間毎に3用量、24時間毎に4用量、24時間毎に5用量、24時間毎に6用量、24時間毎に7用量、24時間毎に8用量、24時間毎に9用量、または24時間毎に10用量）、48時間毎に1～10用量（例えば、48時間毎に1用量、48時間毎に2用量、48時間毎に3用量、48時間毎に4用量、48時間毎に5用量、48時間毎に6用量、48時間毎に7用量、48時間毎に8用量、48時間毎に9用量、または48時間毎に10用量）、72時間毎に1～10用量（例えば、72時間毎に1用量、72時間毎に2用量、72時間毎に3用量、72時間毎に4用量、72時間毎に5用量、72時間毎に6用量、72時間毎に7用量、72時間毎に8用量、72時間毎に9用量、または72時間毎に10用量）、1週毎に1～10用量（例えば、1週毎に1用量、1週毎に2用量、1週毎に3用量、1週毎に4用量、1週毎に5用量、1週毎に6用量、1週毎に7用量、1週毎に8用量、1週毎に9用量、または1週毎に10用量）、または1月毎に1～60用量（例えば、1月毎に30～60用量、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1

10

20

30

40

50

日5回、1日6回、1日7回、1日8回、1日9回、1日10回、週7回、週8回、週9回、週10回、週11回、週12回、週13回、週14回、またはそれ以上）で患者に投与される。いくつかの実施形態では、上記の固定用量組成物は、患者に1日1回投与される。

【0146】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約0.25mg～約0.75mgの β 17-エストラジオール（例えば、経口投与される）、及び約0.05mg～約0.2mgのノルエチンドロン（または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）（例えば、経口投与される）を含む。

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、0.5mgの β 17-エストラジオール（例えば、経口投与される）、及び0.1mgのノルエチンドロン（または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）（例えば、経口投与される）を含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、0.5mgの β 17-エストラジオール（例えば、経口投与される）、及び、同じ薬学的組成物中で、0.1mgのノルエチンドロン（または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）（例えば、経口投与される）を含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、0.5mgの β 17-エストラジオール（例えば、経口投与される）、及び、別個の薬学的組成物中で、0.1mgのノルエチンドロン（または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）（例えば、経口投与される）を含む。

【0147】

いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、GnRHアンタゴニスト（例えば、式（I）～（VI）のいずれか1つの化合物の約100mgまたは約200mgの量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で））、約0.25mg～約0.75mgの β 17-エストラジオール、及び約0.05mg～約0.2mgのノルエチンドロン（または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）を含む固定用量組成物で患者に投与される。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、GnRHアンタゴニスト（例えば、式（I）～（VI）のいずれか1つの化合物の約100mgまたは約200mgの量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で））、約0.5mgの β 17-エストラジオール（例えば、0.5mgの β 17-エストラジオール）、及び約0.1mgのノルエチンドロン（または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）（例えば、0.1mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）を含む固定用量組成物で患者に投与される。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、GnRHアンタゴニスト（例えば、式（I）～（VI）のいずれか1つの化合物の約100mgまたは約200mgの量で（例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で））、0.5mgの β 17-エストラジオール、及び0.1mgの酢酸ノルエチンドロンを含む固定用量組成物で患者に投与される。

【0148】

いくつかの実施形態では、上記の固定用量組成物は、とりわけ、12時間、24時間、

48時間、72時間、1週、1ヵ月、または1年毎に1回以上の用量で、例えば、12時間毎に1～10用量（例えば、12時間毎に1用量、12時間毎に2用量、12時間毎に3用量、12時間毎に4用量、12時間毎に5用量、12時間毎に6用量、12時間毎に7用量、12時間毎に8用量、12時間毎に9用量、または12時間毎に10用量）、24時間毎に1～10用量（例えば、24時間毎に1用量、24時間毎に2用量、24時間毎に3用量、24時間毎に4用量、24時間毎に5用量、24時間毎に6用量、24時間毎に7用量、24時間毎に8用量、24時間毎に9用量、または24時間毎に10用量）、48時間毎に1～10用量（例えば、48時間毎に1用量、48時間毎に2用量、48時間毎に3用量、48時間毎に4用量、48時間毎に5用量、48時間毎に6用量、48時間毎に7用量、48時間毎に8用量、48時間毎に9用量、または48時間毎に10用量）、72時間毎に1～10用量（例えば、72時間毎に1用量、72時間毎に2用量、72時間毎に3用量、72時間毎に4用量、72時間毎に5用量、72時間毎に6用量、72時間毎に7用量、72時間毎に8用量、72時間毎に9用量、または72時間毎に10用量）、1週毎に1～10用量（例えば、1週毎に1用量、1週毎に2用量、1週毎に3用量、1週毎に4用量、1週毎に5用量、1週毎に6用量、1週毎に7用量、1週毎に8用量、1週毎に9用量、または1週毎に10用量）、1月毎に1～60用量（例えば、1月毎に30～60用量、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、1日6回、1日7回、1日8回、1日9回、1日10回、週7回、週8回、週9回、週10回、週11回、週12回、週13回、週14回、またはそれ以上）で患者に投与される。いくつかの実施形態では、固定用量組成物は、患者に1日1回投与される。

10

20

【0149】

本開示の前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、患者は、年齢が約18～約48歳の閉経前の女性、例えば、年齢が18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、または48歳の患者である。

【0150】

いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与前に、約20 IU/L以下のFSHの血清濃度、例えば、約5 IU/L～約20 IU/LのFSHの血清濃度（例えば、約5 IU/L、6 IU/L、7 IU/L、8 IU/L、9 IU/L、10 IU/L、11 IU/L、12 IU/L、13 IU/L、14 IU/L、15 IU/L、16 IU/L、17 IU/L、18 IU/L、19 IU/L、または20 IU/LのFSHの血清濃度）を呈する。

30

【0151】

いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与前に、少なくとも2 cmの直腸（II型）及び／または膣（III型）子宮内膜症結節を呈する。II型及び／またはIII型子宮内膜症結節の長さは、例えば、磁気共鳴映像法（MRI）によって評価され得る。

【0152】

いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与前に、約12 mm以上の内膜直下筋層幅、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への投与前に、約12 mm～約20 mm、またはそれ以上の内膜直下筋層幅（例えば、約12 mm～約20 mm、約12 mm～約19 mm、約12 mm～約18 mm、約12 mm～約17 mm、約12 mm～約16 mm、約12 mm～約15 mm、約12 mm～約14 mm、またはそれ以上の内膜直下筋層幅）を呈する。内膜直下筋層幅は、例えば、MRIによって評価され得る。

40

【0153】

いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、FSH、LH、及び／またはE2の血清濃度の低下を呈する。LH、FSH、及び／またはE2の血清濃度の低下は、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日

50

、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に（例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週～約24週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週以内に）達成し得る。

【0154】

いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に子宮出血の低下を呈する。性交疼痛の低下は、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に（例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週～約24週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週以内に）達成し得る。子宮出血の低下は、例えば、本明細書に記載されるアルカリヘマチン法によって評価され得る。

【0155】

いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、無月経を呈する。無月経は、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に（例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週～約24週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週以内に）達成し得る。

【0156】

いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、1つ以上の直腸腔子宮内膜症結節の体積の低下を呈する。1つ以上の直腸腔子宮内膜症結節の体積の低下は、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に（例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週～約24週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週以内に）達成し得る。1つ以上の直腸腔子宮内膜症結節の体積の低下は、例えば、MRI、及び／またはTVUSによって評価され得る。

【0157】

いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、1つ以上のIII型子宮内膜症結節の腸病変の低下を呈する。1つ以上のIII型子宮内膜症結節の腸病変の低下は、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日

10

20

30

40

50

、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に（例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週～約24週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週以内に）達成し得る。1つ以上のIII型子宮内膜症結節の腸病変の低下は、例えば、MRIによって評価され得る。

【0158】

いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、骨盤痛の低下を呈する。骨盤痛の低下は、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に（例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週～約24週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週以内に）達成し得る。骨盤痛の低下は、修正版Biberoglu及びBehrman（mB&B）スコア、数値評価スケール（NRS）スコア、または言語評価スケール（VRS）スコアによって評価され得る。

【0159】

いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、月経困難症の低下を呈する。月経困難症の低下は、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に（例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週～約24週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週以内に）達成し得る。月経困難症の低下は、mB&Bスコア、NRSスコア、またはVRSスコアによって評価され得る。

【0160】

いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、性交疼痛の低下を呈する。性交疼痛の低下は、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に（例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週～約24週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週以内に）達成し得る。性交疼痛の低下は、mB&Bスコア、NRSスコア、またはVRSスコアによって評価され得る。

【0161】

いくつかの実施形態では、患者は、G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、排便障害の低下を呈する。排便障害の低下は、G n R Hアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、G n R Hアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に（例えば、G n R Hアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週～約24週以内に、例えば、G n R Hアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週以内に）達成し得る。排便障害の低下は、m B & Bスコア、N R Sスコア、またはV R Sスコアによって評価され得る。

10

【0162】

いくつかの実施形態では、患者は、G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、子宮体積の低下を呈する。子宮体積の低下は、G n R Hアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、G n R Hアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に（例えば、G n R Hアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週～約24週以内に、例えば、G n R Hアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週以内に）達成し得る。子宮体積の低下は、例えば、M R Iまたは経膈超音波（T V U S）によって評価され得る。

20

【0163】

いくつかの実施形態では、患者は、G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、子宮の子宮筋層の前部及び／または後部の厚さの低下を呈する。子宮の子宮筋層の前部及び／または後部の厚さの低下は、G n R Hアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、G n R Hアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に（例えば、G n R Hアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週～約24週以内に、例えば、G n R Hアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週以内に）達成し得る。

30

【0164】

いくつかの実施形態では、患者は、G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、子宮圧痛の低下を呈する。子宮圧痛の低下は、G n R Hアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、G n R Hアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に（例えば、G n R Hアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週～約24週以内に、例えば、G n R Hアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週以内に）達成し得る。

40

50

【0165】

いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、腺筋症の内膜直下筋層の直径の低下を呈する。腺筋症の内膜直下筋層の直径の低下は、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に（例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週～約24週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週以内に）達成し得る。

10

【0166】

いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、子宮内膜症健康プロフィール調査票（EHP-30）スコアの改善を呈する。EHP-30スコアの改善は、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に（例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週～約24週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週以内に）達成し得る。

20

【0167】

いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、変化に対する患者の全体的印象（PGIC）のポジティブスコアを呈する。ポジティブPGICスコアは、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に（例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週～約24週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、または24週以内に）達成し得る。

30

【0168】

いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、5%超の骨ミネラル密度（BMD）の低下を呈さない。いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、4%超のBMDの低下を呈さない。いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、3%超のBMDの低下を呈さない。いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、2%超のBMDの低下を呈さない。いくつかの実施形態では、患者は、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、1%超のBMDの低下を呈さない。BMDは、例えば、二重エネルギーX線吸収測定法、例えば、患者の脊椎及び／または大腿骨によって評価され得る。いくつかの実施形態では、BMDは、投与後の患者から単離された試料中の骨特異的アルカリホスファターゼ（BAP）の濃度を、投与前に患者から単離された試料中のBAPの濃度と比較することによって評価される。いくつかの実施形態では、BMDは、投与後の患者から単離された試料中のデオキシピリジノリン（DPD）の濃度を、投与前に患者から単離された試料中のDPDの濃度と比較することによって評価され

40

50

る。いくつかの実施形態では、BMDは、投与後の患者から単離された試料中のI型コラーゲンC末端テロペプチド（CTX）の濃度を、投与前に患者から単離された試料中のCTXの濃度と比較することによって評価される。いくつかの実施形態では、BMDは、投与後の患者から単離された試料中のプロコラーゲン1N末端ペプチド（PINP）の濃度を、投与前に患者から単離された試料中のPINPの濃度と比較することによって評価される。

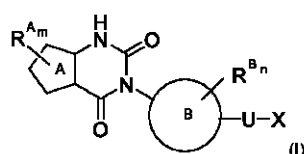
【0169】

別の態様では、本開示は、GnRHアンタゴニスト、例えば、本開示の上記の態様または実施形態のいずれかのGnRHアンタゴニストを含有するキットを特徴とする。キットは、添付文書、例えば、本開示の前述の態様または実施形態のいずれか1つの方法に従って、キットのユーザーに指示して、GnRHアンタゴニストを患者に投与するための添付文書をさらに含み得る。

【0170】

いくつかの実施形態では、キット内に含まれるGnRHアンタゴニストは、

【化21】



式（I）によって表される化合物、
式中、

環Aは、チオフェン環であり；

各RAは独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、任意に置換された低級アルキル基、任意に置換された低級アルケニル基、任意に置換された低級アルキニル基、ヒドロキシミノメチル基、任意に置換されたスルホニル基、任意に置換されたスルフィニル基、テトラゾリル基、OW1、SW1、COW1、COOW1、NHCOW1、NHCONW2W3、NW2W3、CONW2W3、またはSO2NW2W3であり、式中、W1～W3は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、またはW2及びW3は、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

mは、0～3の整数であり；

環Bは、アリール基または単環式ヘテロアリール基であり；

各RBは独立して、ハロゲン原子、シアノ基、任意に置換された低級アルキル基、OW4、COW4、COOW4、またはCONW5W6であり、式中、W4～W6は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、またはW5及びW6は、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

nは、0～2の整数であり；

Uは、単結合であり；

Xは、-S-L-Y、-O-L-Y、-CO-L-Y、または-SO2-L-Yによって表される基であり、式中、Lは、任意に置換された低級アルキレン基であり；

Yは、Zまたは-NW7W8によって表される基であり、式中、W7及びW8は独立して、水素原子、任意に置換された低級アルキル基、またはZであるが、但し、W7及びW8は、同時に水素原子ではなく、またはW7及びW8は、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；及び

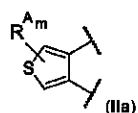
Zは、任意に縮合された及び任意に置換されたシクロアルキル基、任意に縮合された及び任意に置換されたヘテロシクロアルキル基、任意に縮合された及び任意に置換されたアリール基、または任意に縮合された及び任意に置換されたヘテロアリール基であり；

またはその薬学的に許容される塩である。

【0171】

式 (I) のいくつかの実施形態では、環 A は、式 (II a)

【化 2 2】



によって表されるチオフエン環である。

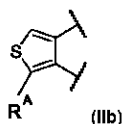
【0 1 7 2】

式 (I) または (II a) のいくつかの実施形態では、m は、1 である。

【0 1 7 3】

式 (I) または (II a) のいくつかの実施形態では、環 A は、式 (II b)

【化 2 3】



によってあらわされる任意に置換されたチオフエン環である。

【0 1 7 4】

式 (I)、(II a)、または (II b) のいくつかの実施形態では、各 R A は独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、C O O W 1、C O N W 2 W 3 であり、式中、W 1 ~ W 3 は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、または W 2 及び W 3 は、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよい。

【0 1 7 5】

式 (I)、(II a)、または (II b) のいくつかの実施形態では、各 R A は、C O O H またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 7 6】

式 (I)、(II a)、または (II b) のいくつかの実施形態では、環 B は、任意に置換されたベンゼン環、ピリジン環、またはチオフエン環である。

【0 1 7 7】

式 (I)、(II a)、または (II b) のいくつかの実施形態では、環 B は、

10

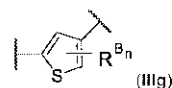
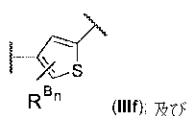
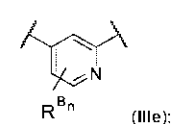
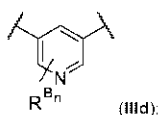
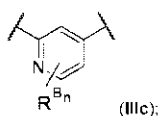
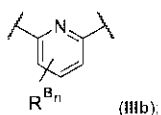
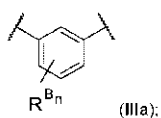
20

30

40

50

【化 2 4】



からなる群から選択される式によって表される。

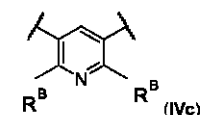
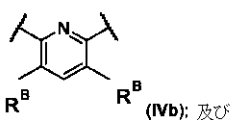
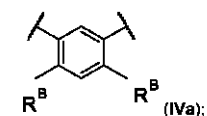
【0178】

式 (I)、(II a)、(II b)、または (III a) ~ (III g) のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、n は、2 である。

【0179】

式 (I)、(II a)、(II b)、または (III a) ~ (III g) のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、環 B は、

【化 2 5】



からなる群から選択される式によって表される。

【0180】

式 (I)、(II a)、(II b)、(III a) ~ (III g) のいずれか 1 つ、または (IV a) ~ (IV c) のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、各 R^B は独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、または O W₄ であり、各 W₄ は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基である。

【0181】

式 (I)、(II a)、(II b)、(III a) ~ (III g) のいずれか 1 つ、または (IV a) ~ (IV c) のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、各 R^B は独立し

10

20

30

40

50

て、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、またはメトキシ基である。

【0182】

式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)～(IIIg)のいずれか1つ、または(IVa)～(IVc)のいずれか1つのいくつかの実施形態では、Uは、単結合である。

【0183】

式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)～(IIIg)のいずれか1つ、または(IVa)～(IVc)のいずれか1つのいくつかの実施形態では、Xは、 $-O-L$ によって表される基である。

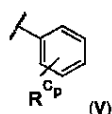
【0184】

式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)～(IIIg)のいずれか1つ、または(IVa)～(IVc)のいずれか1つのいくつかの実施形態では、Lは、メチレン基である。

【0185】

式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)～(IIIg)のいずれか1つ、または(IVa)～(IVc)のいずれか1つのいくつかの実施形態では、Yは、式(V)

【化26】



によって表される任意に置換されたベンゼン環であり、

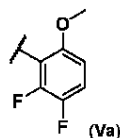
式中、各R^Cは独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、またはO^{W9}であり、式中、各W⁹は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり；及び

pは、0～3の整数である。

【0186】

式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)～(IIIg)のいずれか1つ、(IVa)～(IVc)のいずれか1つ、または(V)のいくつかの実施形態では、Yは、式(Va)

【化27】

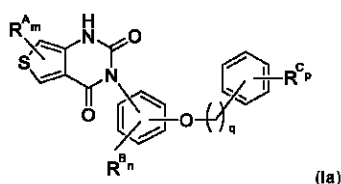


によって表される置換ベンゼン環である。

【0187】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(Ia)

【化28】



によって表され、

式中、各R^Aは独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、任意に置換された低級アルキル基、任意に置換された低級アルケニル基、任意に置換された低級アルキニル基、ヒドロキシイミノメチル基、任意に置換されたスルホニル基、任意に置換されたスルフィ

ニル基、テトラゾリル基、OW1、SW1、COW1、COOW1、NHCOW1、NHCONW2W3、NW2W3、CONW2W3、またはSO2NW2W3であり、式中、W1～W3は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、またはW2及びW3は、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

mは、0～3の整数であり；

各RBは独立して、ハロゲン原子、シアノ基、任意に置換された低級アルキル基、OW4、COW4、COOW4、またはCONW5W6であり、式中、W4～W6は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、またはW5及びW6は、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

nは、0～2の整数であり；

qは、0～3の整数であり；

各RCは独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、またはOW9であり、式中、各W9は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり；及び

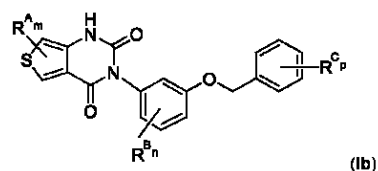
pは、0～3の整数であり；

またはその薬学的に許容される塩である。

【0188】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(Ib)

【化29】

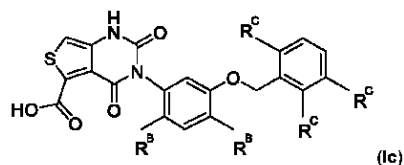


によって表される。

【0189】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(Ic)

【化30】

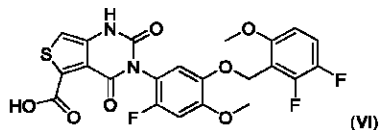


によって表されるかまたはその薬学的に許容される塩である。

【0190】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(VI)

【化31】



によって表される3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキサソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、化合物3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキサソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-5-カルボン酸は、静電的に中性な

10

20

30

40

50

カルボン酸の形態で、患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボン酸は、薬学的に許容される塩の形態で、患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボン酸は、コリン塩、コリン 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボキシレート

10

【0191】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (VI) によって表される化合物のコリン塩、コリン 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボキシレートである。

【0192】

いくつかの実施形態では、コリン 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボキシレートは、結晶状態である。

20

【0193】

いくつかの実施形態では、コリン 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボキシレートは、約 7.1° 2θ、約 11.5° 2θ、約 19.4° 2θ、約 21.5° 2θ、約 22.0° 2θ、約 22.6° 2θ、約 23.5° 2θ、及び約 26.2° 2θ で特徴的 X 線粉末回折 (XRPD) ピークを呈する。

【0194】

いくつかの実施形態では、コリン 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボキシレートは、約 55.5 ppm、約 57.1 ppm、約 58.7 ppm、約 69.8 ppm、約 98.1 ppm、約 110.3 ppm、約 111.6 ppm、約 113.7 ppm、約 118.0 ppm、約 145.3 ppm、約 149.8 ppm、及び約 155.8 ppm を中心にした ¹³C 固体状態核磁気共鳴 (NMR) ピークを呈する。

30

【0195】

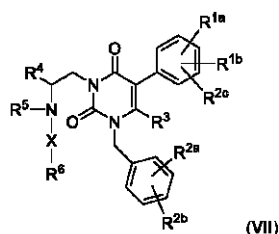
いくつかの実施形態では、コリン 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボキシレートが、約 -151.8 ppm、-145.2 ppm、及び -131.6 ppm を中心にした ¹⁹F 固体状態 NMR ピークを呈する。

40

【0196】

いくつかの実施形態では、キット内に含まれる GnRH アンタゴニストは、式 (VII)

【化 3 2】



によって表される化合物、

式中、R 1 a、R 1 b 及び R 1 c は、同じかまたは異なり、かつ、各々独立して、水素、ハロゲン、C 1－4 アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシであり、または R 1 a 及び R 1 b は一緒になって、－OCH₂O－または－OCH₂CH₂－を形成し；

R 2 a 及び R 2 b は、同じかまたは異なり、かつ、各々独立して、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノまたは－SO₂CH₃ であり；

R 3 は、水素またはメチルであり；

R 4 は、フェニルまたは C 3－7 アルキルであり；

R 5 は、水素または C 1－4 アルキルであり；

R 6 は、－COOH または酸同配体であり；及び

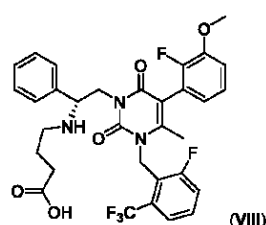
X は、1～3 個の C 1－6 アルキル基で任意に置換された C 1－6 アルカンジイルであり；

またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 9 7】

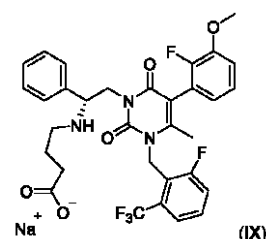
いくつかの実施形態では、G n R H アнтаゴニストは、式 (V I I I)

【化 3 3】



によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、G n R H アнтаゴニストは、式 (V I I I) によって表される化合物のナトリウム塩であり、これは、以下の式 (I X) によって表される。

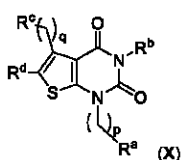
【化 3 4】



【0 1 9 8】

いくつかの実施形態では、キット内に含まれる G n R H アнтаゴニストは、式 (X)

【化 3 5】



によって表される化合物、

式中、R^aは、水素原子、任意に置換されたアリール基（例えば、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、エステル化またはアミド化され得るカルボキシル基、アルキレンジオキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、及びアルキルスルホニルから選択される1～5個の置換基を有し得るアリール基）、任意に置換されたシクロアルキル基、または任意に置換された複素環式基であり；

R^bは、任意に置換された窒素含有複素環式基であり；

R^cは、任意に置換されたアミノ基であり；

R^dは、任意に置換されたアリール基であり；

pは、0～3の整数であり；及び

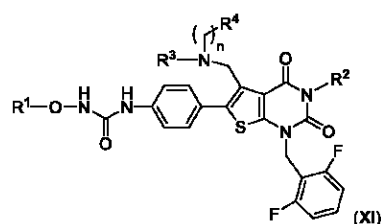
qは、0～3の整数であり；

またはその薬学的に許容される塩である。

【0199】

いくつかの実施形態では、G_nR_Hアンタゴニストは、式(XI)

【化36】



によって表される化合物、

式中、R¹は、C₁～4アルキルであり；

R²は、(1) (1') ヒドロキシ基、(2') C₁～4アルコキシ、(3') C₁～4アルコキシカルボニル、(4') ジーC₁～4アルキルカルバモイル、(5') 5～7員の窒素含有複素環式基、(6') C₁～4アルキルカルボニル、及び(7') ハロゲンからなる群から選択される置換基を有し得るC₁～6アルキル、(2) (1') ヒドロキシ基または(2') モノーC₁～4アルキルカルボニルアミノを有し得るC₃～8シクロアルキル、(3) (1') ハロゲン、(2') ヒドロキシ基、(3') C₁～4アルキル、及び(4') C₁～4アルコキシからなる群から選択される置換基を有し得る5～7員の窒素含有複素環式基、(4) (1') ハロゲン、(2') C₁～4アルコキシC₁～4アルキル、(3') モノーC₁～4アルキルカルバモイルC₁～4アルキル、(4') C₁～4アルコキシ、及び(5') モノーC₁～4アルキルカルバモイルC₁～4アルコキシからなる群から選択される置換基を有し得るフェニル、または(5) C₁～4アルコキシであり；

R³は、C₁～4アルキルであり；

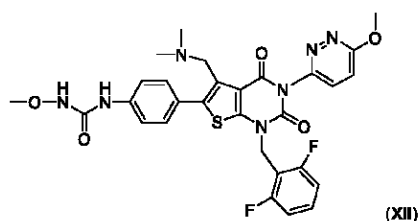
R⁴は、(1) 水素、(2) C₁～4アルコキシ、(3) C₆～10アリール、(4) N-C₁～4アルキル-N-C₁～4アルキルスルホニルアミノ、(5) ヒドロキシル、または(6) (1') オキソ、(2') C₁～4アルキル、(3') ヒドロキシC₁～4アルキル、(4') C₁～4アルコキシカルボニル、(5') モノーC₁～4アルキルカルバモイル、及び(6') C₁～4アルキルスルホニルからなる群から選択される置換基を有し得る5～7員の窒素含有複素環式基であり；及び

nは、1～4の整数であり；

任意選択で、但し、R²が、置換基を有し得るフェニルである場合、R⁴は、(1) オキソ、(2) ヒドロキシC₁～4アルキル、(3) C₁～4アルコキシカルボニル、(4) モノーC₁～4アルキルカルバモイル、及び(5) C₁～4アルキルスルホニルからなる群から選択される置換基を有し得る5～7員の窒素含有複素環式基であり；

またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、G_nR_Hアンタゴニストは、以下の式(XII)によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩、例えば、その塩化物塩である。

【化 3 7】

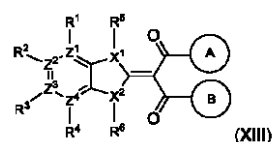


【 0 2 0 0】

いくつかの実施形態では、キット内に含まれる G n R H アンタゴニストは、式 (X I I I)

10

【化 3 8】



によって表される化合物、

式中、R 1、R 2、R 3 及び R 4 は、同じかまたは異なり、かつ、各々独立して、水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、任意に置換された炭化水素基、任意に置換された複素環式基、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、任意に置換されたアシルーOー、任意に置換されたアシル、置換基-S(O)_{n101}-（式中、n101は、0～2の整数である）、H-S(O)_{n101}-、任意に置換されたカルバモイル、任意に置換されたスルファモイル、任意に置換されたアミノ、及び組み合わせて、アリールまたは炭素環式（例えば、シクロアルケニル）基を形成し得る R 1、R 2、R 3 及び R 4 の基から選択される2つの隣接基から選択され；

20

R 5 及び R 6 は、同じかまたは異なり、かつ、各々独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された炭化水素、及び任意に置換されたアミノから選択され、

X 1 及び X 2 は、同じかまたは異なり、かつ、各々独立して、N、S 及び O から選択され；

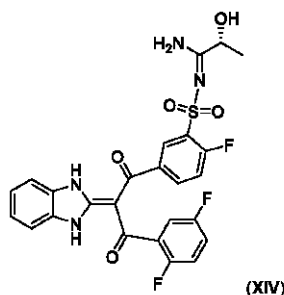
30

A 及び B は、同じかまたは異なり、かつ、各々独立して、任意に置換されたアリール及び任意に置換されたヘテロシクリルから選択され、及び

Z 1、Z 2、Z 3 及び Z 4 は各々独立して、C 及び N から選択され；任意選択で、但し、1) X 1 及び X 2 の各々が、S または O である場合、対応する R 5 及び R 6 の一方または両方は不在であり；及び／または 2) Z 1、Z 2、Z 3、及び／または Z 4 の 1～4 つが、N である場合、対応する R 1、R 2、R 3、及び／または R 4 は不在であり；

またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、G n R H アンタゴニストは、以下の式 (X I V) によって表される化合物である。

【化 3 9】



40

【 0 2 0 1】

いくつかの実施形態では、キット内に含まれる G n R H アンタゴニストは、S K I 2 6

50

70またはBAY-784、またはそのバリエーションもしくは誘導体である。

【0202】

さらなる態様では、本開示は、本明細書に記載の方法のいずれか、例えば、上述のもので使用するGnRHアンタゴニスト、例えば、本明細書に記載のGnRHアンタゴニストを提供する。

【0203】

別の態様では、本開示は、例えば、上述の方法のいずれかによって本明細書に記載の疾患または状態を治療するための薬剤の製造における、GnRHアンタゴニスト、例えば、本明細書に記載のGnRHアンタゴニストの使用を提供する。

【0204】

定義

本明細書で使用される場合、用語「約」とは、記載されている値の上下10%以内である値を指す。例えば、「約5mg」の値とは、4.5mg～5.5mgの量を指す。

【0205】

本明細書で使用される場合、用語「異常子宮出血」とは、患者の月経周期中の不適切な時期に、または、典型的な月経失血を超える量のいずれかで生じる子宮失血を指し、例えば、「大量の月経失血」及び「月経過多」とは、月経周期毎に、80mlまたはそれ以上（例えば、80ml、90ml、100ml、110ml、120ml、130ml、140ml、150ml、160ml、170ml、180ml、190ml、200ml、またはそれ以上）の月経失血を指す（The Menorrhagia Research Group. Quantification of menstrual blood loss. The Obstetrician & Gynaecologist 6:88-92 (2004)）。

【0206】

本明細書で使用される場合、用語「アドバック療法」とは、副作用に対抗しなければエストロジオールの過度な抑制と関連し得る副作用に対抗するように、例えば、GnRHアンタゴニスト（例えば、本明細書に記載される3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩）による治療計画中のエストロゲンの投与を指す。かかる副作用には、例えば、骨ミネラル密度（BMD）の低下を含み得る。患者のBMDは、例えば、患者の脊椎または大腿骨において、二重エネルギーX線吸収測定法によって評価され得る。GnRHアンタゴニストの投与が引き起こすBMDの低下を軽減するように、アドバック療法は、本明細書に記載の方法に従って患者に投与され得る。例えば、アドバック療法は、患者が、5%超のBMDの低下を呈さない（例えば、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、またはそれ以下を超えない）ように、GnRHアンタゴニスト療法を受けている患者に投与され得る。アドバック療法は、 β 17-エストロジオール、エチニルエストロゲン、または結合体エストロゲン、例えば、結合型ウマエストロゲンの形態でエストロゲンを含み得、プロゲステン（例えば、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン、プロゲステンの中でもとりわけ、例えば、プロゲステロン、ノルゲステメート、メドロキシプロゲステロン、及びドロスピレノン）などの1つ以上の追加の薬剤をさらに含み得る。アドバック療法は、例えば、錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液の形態で、経口投与用に製剤化され得る。アドバック療法は、エストロゲン（例えば、 β 17-エストロジオールの形態で）、及びプロゲステンなどの追加の薬剤（例えば、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）を含

10

20

30

40

50

有する共製剤を特徴とし得る。例えば、アドバック療法は、エストロゲン（例えば、 β 17-エストラジオールの形態で）及びプロゲステロン（例えば、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）の両方を含む単一錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液の形態で患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、単一の薬学的組成物中に GnRH アнтаゴニスト、エストロゲン、及び 1 つ以上の追加の薬剤、例えば、プロゲステロンを含有する固定用量の多剤混合薬として投与される。例えば、アドバック療法は、GnRH アнтаゴニスト、エストロゲン（例えば、E2 の形態で）、及びプロゲステロン（例えば、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）の固定用量の多剤混合薬として、単一の薬学的組成物、例えば、単一の錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液の形態で投与されてよい。

【0207】

本明細書で使用される場合、患者、例えば、本明細書に記載のエストロゲン依存性疾患を有する患者に「投与される」化合物、例えば、とりわけ、GnRH アнтаゴニスト、エストロゲン、またはプロゲステロンは、特に、その化合物が、生理学的 pH で容易にイオン化する置換基を含有する場合には、静電的に中性及び／または非電離形態で（例えば、中性カルボン酸、中性アミンなどの形態で）、及び／または、薬学的に許容される塩の形態で投与され得る。例えば、カルボン酸置換基を含有する化合物は、中性の非荷電カルボン酸の形態で、及び／または、薬学的に許容されるカチオンを含有するカルボン酸塩の形態で、患者（例えば、本明細書に記載のエストロゲン依存性疾患を罹患している患者）に投与され得る。同様に、アミン置換基を含有する化合物は、中性の非荷電アミンの形態で、及び／または、薬学的に許容されるアニオンを含有するアンモニウム塩の形態で、患者に投与され得る。

【0208】

例えば、本明細書で使用される場合、本開示の GnRH アнтаゴニスト、例えば、カルボン酸置換基を含有する任意に置換されたチエノ [3, 4 d] ピリミジン化合物は、中性の非荷電カルボン酸の形態で、及び／または、薬学的に許容される塩（例えば、対応するカルボン酸アニオン及び薬学的に許容されるカチオンを含有する塩）の形態で、患者に「投与され」得る。したがって、本明細書で使用される場合、式 3 - [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボン酸の GnRH アнтаゴニストは、中性の非荷電カルボン酸の形態で、及び／または、薬学的に許容される塩（例えば、対応する 3 - [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボキシレートアニオン及び薬学的に許容されるカチオンを含有する塩）の形態で、患者に「投与され」得る。例えば、式 3 - [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボン酸の GnRH アнтаゴニストは、中性の非荷電カルボン酸の形態で、及び／または、コリン塩（すなわち、対応する 3 - [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボキシレートアニオン及びコリンカチオンを含有する塩）の形態で、患者に「投与され」得る。

【0209】

例えば、本明細書で使用される場合、本開示の GnRH アнтаゴニスト、例えば、カルボン酸置換基を含有する任意に置換された 3-アミノアルキルピリミジン-2, 4 (1H

、3 H)ージオン化合物は、中性の非荷電カルボン酸の形態で、及び／または、薬学的に許容される塩（例えば、対応するカルボン酸アニオン及び薬学的に許容されるカチオンを含有する塩）の形態で、患者に「投与され」得る。したがって、本明細書で使用される場合、式4ー（{（1 R）ー2ー[5ー（2ーフルオロー3ーメトキシフェニル）ー3ー{[2ーフルオロー6ー（トリフルオロメチル）フェニル]メチル}ー4ーメチルー2, 6ージオキソー3, 6ージヒドロピリミジンー1（2 H）ーイル]ー1ーフェニルエチル}アミノ）ブタン酸のG n R Hアンタゴニストは、中性の非荷電カルボン酸の形態で、及び／または、薬学的に許容される塩（例えば、対応する4ー（{（1 R）ー2ー[5ー（2ーフルオロー3ーメトキシフェニル）ー3ー{[2ーフルオロー6ー（トリフルオロメチル）フェニル]メチル}ー4ーメチルー2, 6ージオキソー3, 6ージヒドロピリミジンー1（2 H）ーイル]ー1ーフェニルエチル}アミノ）ブタノエートアニオン及び薬学的に許容されるカチオンを含有する塩）の形態で、患者に「投与され」得る。例えば、式4ー（{（1 R）ー2ー[5ー（2ーフルオロー3ーメトキシフェニル）ー3ー{[2ーフルオロー6ー（トリフルオロメチル）フェニル]メチル}ー4ーメチルー2, 6ージオキソー3, 6ージヒドロピリミジンー1（2 H）ーイル]ー1ーフェニルエチル}アミノ）ブタン酸のG n R Hアンタゴニストは、中性の非荷電カルボン酸の形態で、及び／または、ナトリウム塩（すなわち、対応する4ー（{（1 R）ー2ー[5ー（2ーフルオロー3ーメトキシフェニル）ー3ー{[2ーフルオロー6ー（トリフルオロメチル）フェニル]メチル}ー4ーメチルー2, 6ージオキソー3, 6ージヒドロピリミジンー1（2 H）ーイル]ー1ーフェニルエチル}アミノ）ブタノエートアニオン及びナトリウムカチオンを含有する塩）の形態で、患者に「投与され」得る。

【0210】

例えば、本明細書で使用される場合、本開示のG n R Hアンタゴニスト、例えば、アミン置換基を含有する任意に置換されたチエノ[2, 3 d]ピリミジン化合物は、中性の非荷電アミンの形態で、及び／または、薬学的に許容される塩（例えば、対応するアンモニウムカチオン及び薬学的に許容されるアニオンを含有する塩）の形態で、患者に「投与され」得る。したがって、本明細書で使用される場合、式Nー（4ー（1ー（2, 6ージフルオロベンジル）ー5ー（（ジメチルアミノ）メチル）ー3ー（6ーメトキシー3ーピリダジニル）ー2, 4ージオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロチエノ[2, 3ーd]ピリミジンー6ーイル）フェニル）ーN'ーメトキシ尿素のG n R Hアンタゴニストは、中性の非荷電アミンの形態で、及び／または、薬学的に許容される塩（例えば、対応するプロトン化Nー（4ー（1ー（2, 6ージフルオロベンジル）ー5ー（（ジメチルアミノ）メチル）ー3ー（6ーメトキシー3ーピリダジニル）ー2, 4ージオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロチエノ[2, 3ーd]ピリミジンー6ーイル）フェニル）ーN'ーメトキシ尿素カチオン及び薬学的に許容されるアニオンを含有する塩）の形態で、患者に「投与され」得る。例えば、式Nー（4ー（1ー（2, 6ージフルオロベンジル）ー5ー（（ジメチルアミノ）メチル）ー3ー（6ーメトキシー3ーピリダジニル）ー2, 4ージオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロチエノ[2, 3ーd]ピリミジンー6ーイル）フェニル）ーN'ーメトキシ尿素のG n R Hアンタゴニストは、中性の非荷電アミンの形態で、及び／または、塩化物塩（すなわち、対応するプロトン化Nー（4ー（1ー（2, 6ージフルオロベンジル）ー5ー（（ジメチルアミノ）メチル）ー3ー（6ーメトキシー3ーピリダジニル）ー2, 4ージオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロチエノ[2, 3ーd]ピリミジンー6ーイル）フェニル）ーN'ーメトキシ尿素カチオン及び塩素アニオンを含有する塩）の形態で、患者に「投与され」得る。

【0211】

本明細書で使用される場合、列挙された量（例えば、投与量当たり、1日毎に、1週毎に、1月毎になど）で、患者（例えば、本明細書に記載のエストロゲン依存性疾患を有する患者）に「投与される」化合物、例えば、とりわけ、G n R Hアンタゴニスト、エストロゲン、またはプロゲステンは、化合物の静電的に中性及び／または非電離形態の列挙された量で、または、化合物の薬学的に許容される塩の当量で、患者に投与され得る。本明

細書で使用される場合、化合物の列举された量に「相当する」化合物の薬学的に許容される塩の量は、列举された量で化合物を含有するものと同じモル量の化合物を含有する薬学的に許容される塩の量である。当業者は、当該技術分野で公知の標準的な化学量論計算を用いて、化合物の列举された量に「相当する」化合物の薬学的に許容される塩の量を容易に計算することができる。

【0212】

したがって、本明細書で使用される場合、列举された量（例えば、投与量当たり、1日毎に、1週毎に、1月毎になど）で、患者に「投与される」本開示のGnRHアンタゴニスト、例えば、カルボン酸置換基を含有する任意に置換されたチエノ〔3, 4d〕ピリミジン化合物は、化合物の静電的に中性及び／または非イオン化の列举された量で、または、化合物の薬学的に許容される塩の当量で、患者に投与され得る。例えば、列举された量で患者に「投与される」カルボン酸置換基を含有する任意に置換されたチエノ〔3, 4d〕ピリミジン化合物、例えば、3-〔2-フルオロ-5-（2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ）4-メトキシフェニル〕-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ〔3, 4d〕ピリミジン-5-カルボン酸は、化合物の中性の非電離形態の列举された量で、または、化合物の薬学的に許容される塩（例えば、対応する3-〔2-フルオロ-5-（2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ）4-メトキシフェニル〕-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ〔3, 4d〕ピリミジン-5-カルボキシレートアニオン及び薬学的に許容されるカチオン、例えば、コリンカチオンを含有する塩）の当量で、患者に投与され得る。したがって、列举された量、例えば、25mg～400mg（例えば、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg、100mg、101mg、102mg、103mg、104mg、105mg、106mg、107mg、108mg、109mg、110mg、111mg、112mg、113mg、114mg、115mg、116mg、117mg、118mg、119mg、120mg、121mg、122mg、123mg、124mg、125mg、126mg、127mg、128mg、129mg、130mg、131mg、132mg、133mg、134mg、135mg、136mg、137mg、138mg、139mg、140mg、141mg、142mg、143mg、144mg、145mg、146mg、147mg、148mg、149mg、150mg、151mg、152mg、153mg、154mg、155mg、156mg、157mg、158mg、159mg、160mg、161mg、162mg、163mg、164mg、165mg、166mg、167mg、168mg、169mg、170mg、171mg、172mg、173mg、174mg、175mg、176mg、177mg、178mg、179mg、180mg、181mg、182mg、183mg、184mg、185mg、186mg、187mg、188mg、189mg、190mg、191mg、192mg、193mg、194mg、195mg、196mg、197mg、198mg、199mg、200mg、201mg、202mg、203mg、204mg、205mg、206mg、207mg、208mg、209mg、210mg、211mg、212mg、213mg、214mg、215mg、216mg、217mg、218mg、219mg、220mg、221mg、222mg、223mg、224mg、225mg、226mg、227mg、228mg、229mg、230mg、231mg、232mg、233mg、2

10

20

30

40

50

3 4 mg、2 3 5 mg、2 3 6 mg、2 3 7 mg、2 3 8 mg、2 3 9 mg、2 4 0 mg、2 4 1 mg、2 4 2 mg、2 4 3 mg、2 4 4 mg、2 4 5 mg、2 4 6 mg、2 4 7 mg、2 4 8 mg、2 4 9 mg、2 5 0 mg、2 5 1 mg、2 5 2 mg、2 5 3 mg、2 5 4 mg、2 5 5 mg、2 5 6 mg、2 5 7 mg、2 5 8 mg、2 5 9 mg、2 6 0 mg、2 6 1 mg、2 6 2 mg、2 6 3 mg、2 6 4 mg、2 6 5 mg、2 6 6 mg、2 6 7 mg、2 6 8 mg、2 6 9 mg、2 7 0 mg、2 7 1 mg、2 7 2 mg、2 7 3 mg、2 7 4 mg、2 7 5 mg、2 7 6 mg、2 7 7 mg、2 7 8 mg、2 7 9 mg、2 8 0 mg、2 8 1 mg、2 8 2 mg、2 8 3 mg、2 8 4 mg、2 8 5 mg、2 8 6 mg、2 8 7 mg、2 8 8 mg、2 8 9 mg、2 9 0 mg、2 9 1 mg、2 9 2 mg、2 9 3 mg、2 9 4 mg、2 9 5 mg、2 9 6 mg、2 9 7 mg、2 9 8 mg、2 9 9 mg、3 0 0 mg、3 0 1 mg、3 0 2 mg、3 0 3 mg、3 0 4 mg、3 0 5 mg、3 0 6 mg、3 0 7 mg、3 0 8 mg、3 0 9 mg、3 1 0 mg、3 1 1 mg、3 1 2 mg、3 1 3 mg、3 1 4 mg、3 1 5 mg、3 1 6 mg、3 1 7 mg、3 1 8 mg、3 1 9 mg、3 2 0 mg、3 2 1 mg、3 2 2 mg、3 2 3 mg、3 2 4 mg、3 2 5 mg、3 2 6 mg、3 2 7 mg、3 2 8 mg、3 2 9 mg、3 3 0 mg、3 3 1 mg、3 3 2 mg、3 3 3 mg、3 3 4 mg、3 3 5 mg、3 3 6 mg、3 3 7 mg、3 3 8 mg、3 3 9 mg、3 4 0 mg、3 4 1 mg、3 4 2 mg、3 4 3 mg、3 4 4 mg、3 4 5 mg、3 4 6 mg、3 4 7 mg、3 4 8 mg、3 4 9 mg、3 5 0 mg、3 5 1 mg、3 5 2 mg、3 5 3 mg、3 5 4 mg、3 5 5 mg、3 5 6 mg、3 5 7 mg、3 5 8 mg、3 5 9 mg、3 6 0 mg、3 6 1 mg、3 6 2 mg、3 6 3 mg、3 6 4 mg、3 6 5 mg、3 6 6 mg、3 6 7 mg、3 6 8 mg、3 6 9 mg、3 7 0 mg、3 7 1 mg、3 7 2 mg、3 7 3 mg、3 7 4 mg、3 7 5 mg、3 7 6 mg、3 7 7 mg、3 7 8 mg、3 7 9 mg、3 8 0 mg、3 8 1 mg、3 8 2 mg、3 8 3 mg、3 8 4 mg、3 8 5 mg、3 8 6 mg、3 8 7 mg、3 8 8 mg、3 8 9 mg、3 9 0 mg、3 9 1 mg、3 9 2 mg、3 9 3 mg、3 9 4 mg、3 9 5 mg、3 9 6 mg、3 9 7 mg、3 9 8 mg、3 9 9 mg、または 4 0 0 mg) の列挙された量で患者に「投与される」カルボン酸置換基を含有する任意に置換されたチエノ [3, 4 d] ピリミジン化合物、例えば、3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボン酸は、化合物の中性の非電離形態の列挙された量で、または、化合物の薬学的に許容される塩 (例えば、対応する 3- [2-フルオロ-5- (2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン-5-カルボキシレートアニオン及び薬学的に許容されるカチオン、例えば、コリンカチオンを含有する塩) の当量で、患者に投与され得る。

【0 2 1 3】

したがって、本明細書で使用される場合、列挙された量 (例えば、投与量当たり、1 日毎に、1 週毎に、1 月毎になど) で、患者に「投与される」本開示の GnRH アンタゴニスト、例えば、カルボン酸置換基を含有する任意に置換された 3-アミノアルキルピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオン化合物は、化合物の静電的に中性及び／または非電離形態の列挙された量で、または、化合物の薬学的に許容される塩の当量で、患者に投与され得る。例えば、列挙された量で患者に「投与される」カルボン酸置換基を含有する任意に置換された 3-アミノアルキルピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオン化合物、例えば、4- ({ (1 R) -2- [5- (2-フルオロ-3-メトキシフェニル) -3- { [2-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} -4-メチル-2, 6-ジオキソ-3, 6-ジヒドロピリミジン-1 (2 H) -イル] -1-フェニルエチル} アミノ) ブタン酸は、化合物の中性の非電離形態の列挙された量で、または、化合物の薬学的に許容される塩 (例えば、対応する 4- ({ (1 R) -2- [5- (2-フルオロ-3-メトキシフェニル) -3- { [2-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} -4-メチル-2, 6-ジオキソ-3, 6-ジヒドロピリミジン-1 (2 H) -イル] -1-フェニルエチル} アミノ) ブタノエートアニオン及び薬学的に許容され

10

20

30

40

50

るカチオン、例えば、ナトリウムカチオンを含有する塩)の当量で、患者に投与され得る。したがって、列挙された量、例えば、50mg～650mg(例えば、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg、100mg、101mg、102mg、103mg、104mg、105mg、106mg、107mg、108mg、109mg、110mg、111mg、112mg、113mg、114mg、115mg、116mg、117mg、118mg、119mg、120mg、121mg、122mg、123mg、124mg、125mg、126mg、127mg、128mg、129mg、130mg、131mg、132mg、133mg、134mg、135mg、136mg、137mg、138mg、139mg、140mg、141mg、142mg、143mg、144mg、145mg、146mg、147mg、148mg、149mg、150mg、151mg、152mg、153mg、154mg、155mg、156mg、157mg、158mg、159mg、160mg、161mg、162mg、163mg、164mg、165mg、166mg、167mg、168mg、169mg、170mg、171mg、172mg、173mg、174mg、175mg、176mg、177mg、178mg、179mg、180mg、181mg、182mg、183mg、184mg、185mg、186mg、187mg、188mg、189mg、190mg、191mg、192mg、193mg、194mg、195mg、196mg、197mg、198mg、199mg、200mg、201mg、202mg、203mg、204mg、205mg、206mg、207mg、208mg、209mg、210mg、211mg、212mg、213mg、214mg、215mg、216mg、217mg、218mg、219mg、220mg、221mg、222mg、223mg、224mg、225mg、226mg、227mg、228mg、229mg、230mg、231mg、232mg、233mg、234mg、235mg、236mg、237mg、238mg、239mg、240mg、241mg、242mg、243mg、244mg、245mg、246mg、247mg、248mg、249mg、250mg、251mg、252mg、253mg、254mg、255mg、256mg、257mg、258mg、259mg、260mg、261mg、262mg、263mg、264mg、265mg、266mg、267mg、268mg、269mg、270mg、271mg、272mg、273mg、274mg、275mg、276mg、277mg、278mg、279mg、280mg、281mg、282mg、283mg、284mg、285mg、286mg、287mg、288mg、289mg、290mg、291mg、292mg、293mg、294mg、295mg、296mg、297mg、298mg、299mg、300mg、301mg、302mg、303mg、304mg、305mg、306mg、307mg、308mg、309mg、310mg、311mg、312mg、313mg、314mg、315mg、316mg、317mg、318mg、319mg、320mg、321mg、322mg、323mg、324mg、325mg、326mg、327mg、328mg、329mg、330mg、331mg、332mg、333mg、334mg、335mg、336mg、337mg、338mg、339mg、340mg、341mg、342mg、343mg、344mg、345mg、346mg、347mg、348mg、349mg、350mg、351mg、352mg、353mg、354mg、355mg、356mg、357mg、358mg、359mg、360mg、361mg、362mg、363mg、364mg、365mg、366mg、367mg、368mg、369mg、370mg、371mg、372mg、373mg、374mg、375mg、376mg、377mg、378mg、379

10

20

30

40

50

mg、380mg、381mg、382mg、383mg、384mg、385mg、386mg、387mg、388mg、389mg、390mg、391mg、392mg、393mg、394mg、395mg、396mg、397mg、398mg、399mg、400mg、401mg、402mg、403mg、404mg、405mg、406mg、407mg、408mg、409mg、410mg、411mg、412mg、413mg、414mg、415mg、416mg、417mg、418mg、419mg、420mg、421mg、422mg、423mg、424mg、425mg、426mg、427mg、428mg、429mg、430mg、431mg、432mg、433mg、434mg、435mg、436mg、437mg、438mg、439mg、440mg、441mg、442mg、443mg、444mg、445mg、446mg、447mg、448mg、449mg、450mg、451mg、452mg、453mg、454mg、455mg、456mg、457mg、458mg、459mg、460mg、461mg、462mg、463mg、464mg、465mg、466mg、467mg、468mg、469mg、470mg、471mg、472mg、473mg、474mg、475mg、476mg、477mg、478mg、479mg、480mg、481mg、482mg、483mg、484mg、485mg、486mg、487mg、488mg、489mg、490mg、491mg、492mg、493mg、494mg、495mg、496mg、497mg、498mg、499mg、500mg、501mg、502mg、503mg、504mg、505mg、506mg、507mg、508mg、509mg、510mg、511mg、512mg、513mg、514mg、515mg、516mg、517mg、518mg、519mg、520mg、521mg、522mg、523mg、524mg、525mg、526mg、527mg、528mg、529mg、530mg、531mg、532mg、533mg、534mg、535mg、536mg、537mg、538mg、539mg、540mg、541mg、542mg、543mg、544mg、545mg、546mg、547mg、548mg、549mg、550mg、551mg、552mg、553mg、554mg、555mg、556mg、557mg、558mg、559mg、560mg、561mg、562mg、563mg、564mg、565mg、566mg、567mg、568mg、569mg、570mg、571mg、572mg、573mg、574mg、575mg、576mg、577mg、578mg、579mg、580mg、581mg、582mg、583mg、584mg、585mg、586mg、587mg、588mg、589mg、590mg、591mg、592mg、593mg、594mg、595mg、596mg、597mg、598mg、599mg、600mg、601mg、602mg、603mg、604mg、605mg、606mg、607mg、608mg、609mg、610mg、611mg、612mg、613mg、614mg、615mg、616mg、617mg、618mg、619mg、620mg、621mg、622mg、623mg、624mg、625mg、626mg、627mg、628mg、629mg、630mg、631mg、632mg、633mg、634mg、635mg、636mg、637mg、638mg、639mg、640mg、641mg、642mg、643mg、644mg、645mg、646mg、647mg、648mg、649mg、または650mg)の列挙された量で患者に「投与される」カルボン酸置換基を含有する任意に置換された3-アミノアルキルピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン化合物、例えば、4-({(1R)-2-[5-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-{[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-メチル-2, 6-ジオキソ-3, 6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル]-1-フェニルエチル}アミノ)ブタン酸は、化合物の中性の非電離形態の列挙された量で、または、化合物の薬学的に許容される塩(例えば、対応する4-({(1R)-2-[5-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-{[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-メチル-2, 6-ジオキソ-3, 6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル]-1-フェニルエチル}

10

20

30

40

50

アミノ) ブタノエートアニオン及び薬学的に許容されるカチオン、例えば、ナトリウムカチオンを含有する塩) の当量で、患者に投与され得る。

【0214】

したがって、本明細書で使用される場合、列举された量 (例えば、投与量当たり、1日毎に、1週毎に、1月毎になど) で、患者に「投与される」本開示のGnRHアンタゴニスト、例えば、アミン置換基を含有する任意に置換されたチエノ [2, 3d] ピリミジン化合物は、化合物の静電的に中性及び／または非電離形態の列举された量で、または、化合物の薬学的に許容される塩の当量で、患者に投与され得る。例えば、列举された量で患者に「投与される」アミン置換基を含有する任意に置換されたチエノ [2, 3d] ピリミジン化合物、例えば、N-(4-(1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素は、化合物の中性の非電離形態の列举された量で、または、化合物の薬学的に許容される塩 (例えば、対応するプロトン化N-(4-(1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素カチオン及び薬学的に許容されるアニオン、例えば、塩素アニオンを含有する塩) の当量で、患者に投与され得る。したがって、列举された量、例えば、10mg~60mg (例えば、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、または60mg) の列举された量で患者に「投与される」アミン置換基を含有する任意に置換されたチエノ [2, 3d] ピリミジン化合物、例えば、N-(4-(1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素は、化合物の中性の非電離形態の列举された量で、または、化合物の薬学的に許容される塩 (例えば、対応するプロトン化N-(4-(1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素カチオン及び薬学的に許容されるアニオン、例えば、塩素アニオンを含有する塩) の当量で、患者に投与され得る。

【0215】

本明細書で使用される場合、用語「親和性」とは、リガンド及び受容体などの2つの分子間の結合相互作用の強度を指す。用語「 K_i 」は、本明細書で使用される場合、目的の特定の分子に関するアンタゴニストの抑制定数を指すよう意図され、モル濃度 (M) として表すことができる。アンタゴニスト-標的の相互作用に関する K_i 値は、例えば、当該技術分野で確立されている方法を使用して判定することができる。分子標的に関するアンタゴニストの K_i を判定するために使用することのできる方法としては、例えば、US9, 040, 693号に記載される競合結合実験が挙げられる。用語「 K_d 」は、本明細書で使用される場合、例えば、2つの分子の解離速度定数 (k_d) の2つの分子の会合速度定数 (k_a) に対する比から得ることのできる解離定数を指すよう意図され、モル濃度 (M) として表される。受容体-リガンドの相互作用に関する K_d 値は、例えば、当該技術分野で確立されている方法を使用して判定することができる。受容体-リガンド相互作用の K_d を判定するために使用することのできる方法としては、例えば、BIACORE (登録商標) システムなどのバイオセンサーシステムの使用による表面プラズモン共鳴が挙

げられる。

【0216】

本明細書で使用される場合、用語「無月経」とは、本明細書に記載の投与計画に従って GnRH アンタゴニスト治療を受けているヒト女性患者などの女性患者において子宮失血がないまたは子宮失血がほぼないことを指す。そのため、無月経は、月経失血の低下、例えば、エストロゲン依存性疾患（例えば、本明細書に記載のものの中で特に子宮筋腫、子宮内膜症（例えば、直腸腔子宮内膜症）、及び腺筋症）を罹患しており、かつ、本明細書に記載の投与計画に従って GnRH アンタゴニスト治療を受けている患者における月経失血の低下の臨床指標である。

【0217】

本明細書で使用される場合、用語「利益」及び「応答」は、本明細書に記載のエストロゲン依存性疾患の治療のための療法を受けている対象の文脈において交換可能に使用される。これらの用語とは、対象の状態における任意の臨床的改善を指す。例えば、本明細書に記載のエストロゲン依存性疾患のうちの1つである子宮筋腫の治療のためのゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストを投与した対象の文脈における臨床的利益としては、（i）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、FSH、LH、及び／または E2 の血清濃度の低下；（ii）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、子宮出血の低下；（iii）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、無月経の達成；（iv）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、1つ以上の子宮筋腫の体積の低下；（v）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、骨盤痛の低下；（vi）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、月経困難症の低下；（vii）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、性交疼痛の低下；（viii）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、排便障害の低下；及び（ix）例えば、GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、患者の子宮内膜症健康プロファイル調査票（EHP-30）スコアの改善、及び／または、GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、変化に対する患者の全体的印象（PGIC）のポジティブスコアによって判定される患者の健康全般の改善が挙げられるが、これらに限定されない。

【0218】

同様に、子宮内膜症（例えば、直腸腔子宮内膜症）の治療のための GnRH アンタゴニストを投与した対象の文脈における例示的な臨床的利益としては、（i）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、FSH、LH、及び／または E2 の血清濃度の低下；（ii）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、1つ以上の子宮内膜症結節（例えば、1つ以上の直腸腔子宮内膜症結節）の体積の低下；（iii）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、1つ以上の III 型子宮内膜症結節の腸病変の低下；（iv）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、骨盤痛の低下；（v）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、月経困難症の低下；（vi）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、性交疼痛の低下；（vii）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、排便障害の低下；（viii）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、子宮出血の低下；（ix）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、無月経の達成；及び（x）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、患者の EHP-30 スコアの改善、及び／または、GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、ポジティブ PGIC スコアによって判定される患者の健康全般の改善が挙げられるが、これらに限定されない。

【0219】

本明細書に記載の別のエストロゲン依存性疾患である腺筋症の治療のための GnRH アンタゴニストを投与した対象の文脈における例示的な臨床的利益としては、（i）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、FSH、LH、及び／または E2 の血清濃度の低下；（ii）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、子宮体積の低下；（iii）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、子宮の子宮筋層の前部及び／または後部の厚さの低下；（iv）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、骨盤痛の低下；（v）GnRH アンタゴニストの患者への投与後に、月経困難症の低下；（vi）GnRH ア

ンタゴニストの患者への投与後に、性交疼痛の低下；(vii) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、排便障害の低下；(viii) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、子宮圧痛の低下；(ix) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、子宮出血の低下；(x) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、無月経の達成；(xi) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、腺筋症の内膜直下筋層の直径の低下；及び(xii) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、患者のEHP-30スコアの改善、及び／または、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、ポジティブPGICスコアによって判定される患者の健康全般の改善が挙げられるが、これらに限定されない。

【0220】

本明細書で使用される場合、用語「Biberoglu及びBehrmanスケール」または「B&Bスケール」またはその修正版、例えば、「修正版Biberoglu及びBehrmanスケール」とは、エストロゲン依存性疾患、例えば、とりわけ、子宮内膜症に罹患している患者が経験している1つ以上の症状の重篤度を示すために使用することができるマルチポイントスケールを指す。B&Bスコアは、経験している機能の程度または生活の質を示すように患者に口頭で促すことで評価することができる。B&Bスコアは、例えば、とりわけ、月経困難症、性交疼痛、慢性骨盤痛、骨盤圧痛、及び硬結などの症状の重篤度を評価するために使用することができる。B&Bスコアを判定する方法は、例えば、Biberoglu and Behrman, Am. J. Obstet. Gynecol. 139:645 (1981) に詳細に記載されている。

【0221】

本明細書で使用される場合、用語「結晶性」または「結晶形態」とは、原子、イオン、分子、または分子集合体の規則的な三次元配列である物理的状态を有することを意味する。結晶形態は、明確に定義された対称性に従って配置され、三次元で繰り返される単位格子をなす、非対称ユニットと呼ばれる構成要素の格子配列を有する。これに対し、用語「非晶質」または「非晶質形態」とは、系統立てられていない（秩序のない）構造を指す。治療用化合物の物理的状态は、x線回折、偏光顕微鏡法、及び／または示差走査熱量測定などの例示的な技術によって判定され得る。

【0222】

本明細書で使用される場合、用語「用量」とは、例えば、本明細書に記載のエストロゲン依存性疾患（例えば、子宮筋腫、子宮内膜症、例えば、直腸子宮内膜症、及び／または子宮筋腫）のうちの1つ以上の症状を治療または改善するために、障害または状態の治療のための対象に投与される、治療薬、例えば、本明細書に記載のGnRHアンタゴニストの量を指す。本明細書に記載される治療薬は、例えば、単回投与または複数回投与で投与され得る。いずれの場合にも、治療薬は、治療薬の1つ以上の「単位剤形」を用いて投与され得、薬剤の単一「用量」を集散的に構成する治療薬を含有する1つ以上の別々の組成物を指す用語である。例えば、治療薬の200mgの単一用量は、例えば、治療薬の2つの100mg単位剤形を用いて投与され得る。単位剤形は、例えば、固体単位剤形、とりわけ、錠剤またはカプセルなどであり得る。

【0223】

本明細書で使用される場合、用語「二重エネルギーX線吸収測定法」(DEXA)とは、患者（例えば、ヒト患者）における骨ミネラル密度を測定する分光法を指し、2つの異なる周波数のX線放射が、患者の標的骨に向けて透過される。透過放射線の吸収は、その後、標的骨内の骨ミネラル密度のスケールと相関することができる。DEXAを用いて骨ミネラル密度を判定する方法は、例えば、Mazess et al., American Journal of Clinical Nutrition 51:1106-1112 (1990) に詳細に記載されている。

【0224】

本明細書で使用される場合、用語「内因性」とは、特定の生物（例えば、ヒト）または生物内の特定の位置（例えば、器官、組織、またはヒト細胞などの細胞）に自然に見出される分子（例えば、ポリペプチド、核酸、または補助因子）を説明するものである。

【0225】

本明細書で使用される場合、用語「子宮内膜症健康プロファイル-30」または「EHP-30」とは、エストロゲン依存性疾患、例えば、とりわけ、子宮内膜症を罹患している患者の生活の質を評価するために使用することができる調査票を指す。この調査票から得られるスコア（すなわち、「EHP-30スコア」）は、患者の痛みの程度、コントロール感及び無力感、精神的安定、社会的支援、及び／またはセルフイメージの指標を提供し得る。EHP-30調査票並びにそれから得られるスコアを解釈するための手順の実行に使用することができる例示的な方法は、当該技術分野で公知であり、例えば、Renouvel et al., Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction 38:404-410 (2009)に記載されている。その開示は、EHP-30調査票を実施し、評価する方法に関連する場合、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0226】

本明細書で使用される場合、用語「エストロゲン依存性疾患」とは、過度、不適切、または無秩序なエストロゲン（例えば、 β 17-エストラジオール）産生、及び／またはエストロゲンに対する異常な生理学的反応によって悪化または起因する疾患または状態を指す。エストロゲン依存性疾患には、例えば、50 pg/mlを超過する循環 β 17-エストラジオールレベルによって悪化または起因するものが含まれる。かかる疾患の例としては、子宮筋腫、子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）、及び腺筋症が挙げられる。エストロゲン依存性疾患のさらなる例としては、とりわけ、良性前立腺肥大症、思春期早発症、月経前症候群、多嚢胞性卵巣症候群、多毛症、小人症、睡眠障害、ざ瘡、脱毛症、及び過敏性腸症候群が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0227】

本明細書で使用される場合、用語「外因性」とは、特定の生物（例えばヒト）または生物内の特定の位置（例えば、器官、組織、またはヒト細胞などの細胞）に自然に見出されない分子（例えば、ポリペプチド、核酸、または補助因子）を説明するものである。外因性物質には、外部源から生物または生物から抽出された培養物に提供されるものが含まれる。

【0228】

本明細書で使用される場合、用語「ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト」または「GnRHアンタゴニスト」とは、GnRH受容体に特異的に結合し、かつ、例えば、1つ以上のゴナドトロピンの放出（卵胞刺激ホルモン及び黄体形成ホルモンのような）が抑制されるように、受容体シグナリングを抑制することができる化合物を指す。本明細書に記載の組成物及び方法と共に使用するためのGnRHアンタゴニストとしては、例えば、米国特許第9,040,693号に記載されるような、チエノ[3,4d]ピリミジン誘導体及びバリエーションが挙げられ、その開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。例示的なGnRHアンタゴニストとしては、3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはそのコリン塩、例えば、米国特許第9,169,266号に記載されているものなどが挙げられ、その開示は、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて使用され得るGnRHアンタゴニストのさらなる例としては、任意に置換された3-アミノアルキルピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオン誘導体、例えば、4-({(1R)-2-[5-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-{[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル]-1-フェニルエチル}アミノ)ブタン酸ナトリウム（エラゴリクスとも呼ばれる）、またはそのカルボン酸結合体、及び米国特許第7,056,927号に記載される関連化合物が挙げられる。その開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて使用され得るGnRHアンタゴニストのさらなる例とし

30

40

50

ては、任意に置換されたチエノ〔2, 3 d〕ピリミジン誘導体、例えば、N-(4-(1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素(レルゴリクスとも呼ばれる)、またはその薬学的に許容される塩、及び米国特許第7, 300, 935号に記載される関連化合物が挙げられる。その開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて使用され得るGnRHアンタゴニストのさらなる例としては、任意に置換されたプロパン-1, 3-ジオン誘導体、例えば、(2R)-N-{5-[3-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]-2-フルオロベンゼン-1-スルホニル}-2-ヒドロキシプロパンイミダミド(オピゴリクスまたはASP-1707とも呼ばれる)、及び米国特許第6, 960, 591号に記載される関連化合物が挙げられる。その開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0229】

本明細書で使用される場合、用語「IC50」とは、参照アゴニストの有効性または生物学的標的の恒常的活性を、例えば、競合リガンド結合アッセイで測定した場合に50%低減させる、物質(アンタゴニスト)の濃度を指す。例示的な競合リガンド結合アッセイとしては、とりわけ、当該技術分野で公知の競合放射性リガンド結合アッセイ、競合酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)、及び蛍光異方性ベースのアッセイが挙げられる。

【0230】

GnRHアンタゴニスト及びアドバック療法の文脈における本明細書で使用される場合、用語「と組み合わせて」とは、GnRHアンタゴニスト及びアドバック療法薬剤(複数可)の投与であって、これらの物質のうちの先に投与されたものが検出可能な濃度で患者の血液中にまだ存在する時に、これらの物質のうちの後に投与されたものが患者に提供されるような投与を指す。GnRHアンタゴニスト及びアドバック療法は、これらの物質が互いに「組み合わせて」投与されるように、全く同じ瞬間に投与される必要はない。

【0231】

本明細書で使用される場合、用語「月経周期」とは、生殖能力に関連する女性、例えば、ヒト女性における生理的变化の繰り返し周期を指す。周期の長さは、女性によって変化し得る一方、28日は、一般的に、ヒト女性における平均排卵周期の代表として理解される。

【0232】

本明細書で使用される場合、用語「数値評価スコア」(NRS)とは、患者、例えば、本明細書に記載のエストロゲン依存性疾患を有する患者が経験している痛みの程度を示す0~10の11点数値スケール内のスコアを指す。例えば、0のスコアは、患者が痛みを経験していないことを示し得る一方、1~3のスコアは、患者が軽度の痛みを経験していることを示し得る。4~6のスコアは、患者が中度の痛みを経験していることを示し得、7~10のスコアは、患者が大量の痛みを経験していることを示し得る。典型的には、NRSスコアを判定するため、患者には、現在経験している痛みのレベル、並びにその最も激しい発生と最も少ない発生時に経験する痛みを示すように求められる。NRSを判定する方法は、例えば、McCaffery et al., Pain: Clinical Manual for Nursing Practice. Baltimore (1993)に詳細に記載されている。その開示は、NRSを得て、評価する方法に関連する場合、参照により本明細書に組み込まれる。

【0233】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的組成物」とは、哺乳動物に影響を及ぼしている特定の疾患または状態、例えば、早期陣痛または月経困難症を防止し、処置、または制御するために、哺乳動物、例えば、ヒトなどの対象に投与される治療用化合物を含む混合物を意味する。

【0234】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される」とは、合理的な利益／リスク比に見合った、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、及び他の問題となる合併症を伴わずに哺乳動物（例えば、ヒト）などの患者の組織と接触させるのに好適な化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指す。

【0235】

治療薬の投与の文脈における本明細書で使用される場合、用語「定期的に」とは、治療期間にわたって、薬剤の2回以上（例えば、1日、1週、1月、または1年に2回以上）の投与を指す。

【0236】

本明細書で使用される場合、用語「試料」とは、患者から単離された検体（例えば、血液、血液成分（例えば、血清または血漿）、尿、唾液、羊水、脳脊髄液、組織（例えば、胎盤組織または皮膚組織）、腓液、絨毛膜絨毛試料、及び細胞）を指す。

【0237】

本明細書で使用される場合、「特異的に結合する」及び「結合する」という表現は、例えば、特異性のあるリガンドによって認識されるタンパク質及び他の生物学的分子の異種集団における特定のタンパク質の存在を判定する結合反応を指す。タンパク質に特異的に結合するリガンド（例えば、タンパク質、プロテオグリカン、またはグリコサミノグリカン）は、例えば、100 nM未満のKDでそのタンパク質に結合する。例えば、タンパク質に特異的に結合するリガンドは、最大100 nM（例えば、1 pM～100 nM）のKDでそのタンパク質に結合し得る。タンパク質またはそのドメインに対して特異的な結合を呈さないリガンドは、その特定のタンパク質またはそのドメインに対して100 nM超（例えば、200 nM、300 nM、400 nM、500 nM、600 nM、700 nM、800 nM、900 nM、1 μM、100 μM、500 μM、または1 mM超）のKDを呈し得る。特定のタンパク質に対するリガンドの親和性を判定するためには、様々なアッセイ形式が使用され得る。例えば、固相ELISAアッセイは、標的タンパク質に特異的に結合するリガンドを特定するために日常的に使用されている。特定のタンパク質の結合を判定するために使用され得るアッセイ形式及び条件の説明に関しては、例えば、Harlow & Lane, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, New York (1988) 及びHarlow & Lane, Using Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, New York (1999) を参照されたい。

【0238】

本明細書で使用される場合、用語「対象」及び「患者」は、交換可能に使用され、本明細書に記載の組成物及び方法を用いて、本明細書に記載のエストロゲン依存性疾患、例えば、子宮筋腫、子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）及び／または腺筋症の治療を受ける、及び／または、本明細書に記載の方法によって、これらの疾患の1つ以上を有すると診断される、哺乳動物（例えば、ヒト）などの生物を指す。患者の例としては、閉経前の女性ヒト患者が挙げられる。例えば、本明細書に記載の組成物及び方法による治療を必要としている子宮筋腫患者には、大量の月経出血（すなわち、月経周期毎に80 mLを超える失血）を経験しているものが含まれる。本明細書に記載の方法によるGnRHアンタゴニストを用いた治療を必要としている腺筋症の患者の例としては、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への投与前に、約12 mm以上の内膜直下筋層幅（例えば、GnRHアンタゴニストの患者への投与前に、約12 mm～約20 mm、約12 mm～約19 mm、約12 mm～約18 mm、約12 mm～約17 mm、約12 mm～約16 mm、約12 mm～約15 mm、約12 mm～約14 mm、またはそれ以上の内膜直下筋層幅）を有すると診断された腺筋症の患者が挙げられる。本明細書に記載の方法によるGnRHアンタゴニストを用いた治療を必要とする子宮内膜症の患者（例えば、直腸膣子宮内膜症の患者）の例としては、GnRHアンタゴニストの患者への投与前に、少なくとも2 cmの直腸

10

20

30

40

50

(ⅠⅠ型)及び／または膣(ⅠⅠⅠ型)子宮内膜症結節、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への投与前に、約2cm～約10cm、またはそれ以上の直腸(ⅠⅠ型)及び／または膣(ⅠⅠⅠ型)子宮内膜症結節(例えば、約2cm～約9cm、約2cm～約8cm、約2cm～約7cm、約2cm～約6cm、約2cm～約5cm、または約2cm～約4cm、またはそれ以上の直腸(ⅠⅠ型)及び／または膣(ⅠⅠⅠ型)子宮内膜症結節)を呈する直腸膣子宮内膜症の患者が挙げられる。

【0239】

GnRHアンタゴニストの投与及びアドバック療法の文脈における本明細書で使用される場合、用語「実質的に同時」とは、先に提供された薬剤が患者の循環血液中で検出可能な濃度でまだ存在するような時に、後に提供される薬剤を患者に投与することを指す。GnRHアンタゴニストの半減期に応じて、例えば、アドバック療法は、後に投与された薬剤が患者に提供される場合に、先に投与された薬剤が患者の血液中に検出可能な濃度のままであることを前提として、2つの薬剤が互いに1時間以上の時間以内に患者に投与される場合には、GnRHアンタゴニストと「実質的に同時」に患者に提供され得る。本明細書の式(VI)によって表される化合物、及びその薬学的に許容される塩形態、例えば、そのコリン塩(本明細書の式(VIa)によって表される)は、ヒト患者、例えば、本明細書に記載のエストロゲン依存性疾患を有するヒト患者において、約14～15時間の半減期を有する。レルゴリクスが、インビボで約37～42時間の半減期を有する一方、エラゴリクスは、これに対して、インビボで約2～6時間の半減期を有する。これらの半減期を想定すると、当業者であれば、アドバック療法及びGnRHアンタゴニストを、これらの薬剤が本開示の組成物及び方法に従って「実質的に同時」に患者に投与されたとみなされる順序で、正確に同じ瞬間に患者に投与する必要がないことが分かるであろう。

【0240】

GnRHアンタゴニスト及びアドバック療法の文脈における本明細書で使用される場合、用語「治療有効量」とは、内因性 $\beta 17$ -エストラジオールが、例えば、5%超の骨ミネラル密度損失などの望ましくない副作用を患者が呈する非常に低い程度に枯渇することを許可せずに、互いに組み合わせて投与する場合に、内因性 $\beta 17$ -エストラジオールレベルの生理学的に健康な濃度、例えば、循環血液中の50pg/ml未満の濃度への低下を促進することができるGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法薬剤(複数可)(例えば、本明細書に記載のエストロゲン及び／またはプロゲステロン)の併用量を指す。GnRHアンタゴニストの例示的な「治療有効量」としては、例えば、アドバック療法(例えば、本明細書に記載の投与量の中でとりわけ、約1.0mgの量の $\beta 17$ -エストラジオール及び約0.5mgの量の酢酸ノルエチンドロンなど)と組み合わせて投与した場合、本明細書の式(I)～(VIa)のいずれか1つによって表される化合物の約50mg～約200mg(例えば、約100mg～約200mg)(例えば、薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩の列挙された量もしくは当量で)、挙げられるが、これらに限定されない。

【0241】

本明細書で使用される場合、用語「治療する」または「治療」とは、ヒト患者における、とりわけ、子宮筋腫、子宮内膜症(例えば、直腸膣子宮内膜症)、及び腺筋症を含む、本明細書に記載のエストロゲン依存性疾患の進行などの望ましくない生理的变化または障害を予防または遅らせる(低減する)目的における治療的処置を指す。有益または所望の臨床的結果としては、本明細書に記載の所望の利益の中で特に、骨盤痛の低下、月経困難症の低下、性交疼痛の低下、排便障害の低下、及び子宮出血の低下などの症状の緩和が挙げられるが、これらに限定されない。非限定例として、子宮筋腫を罹患している女性ヒト患者などの患者は、その患者が、(i)GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22

週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に)子宮失血の低下(例えば、大量の月経失血の排出);及び/または(ii)GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日~約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に)無月経の誘導を呈する場合には、本明細書に記載のGnRHアンタゴニストを用いて治療されたとみなされ得る。

10

【0242】

同様に、本明細書に記載のGnRHアンタゴニストを用いて、子宮内膜症(例えば、直腸子宮内膜症)を有する患者の治療の成功の臨床指標には、(i)GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、1つ以上の子宮内膜症結節(例えば、直腸子宮内膜症結節)の体積の低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日~約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に);(ii)GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、1つ以上のIII型子宮内膜症結節の腸病変の低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日~約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に);(iii)GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、骨盤痛の低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日~約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に);(iv)GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、月経困難症の低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日~約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に);(v)GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、性交疼痛の低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日~約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に);(vi)GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、排便障害の低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日~約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、1

20

30

40

50

4週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に) ; (vii) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、子宮圧痛の低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日~約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に) ; (viii) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、子宮出血の低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日~約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に) ; (ix) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、無月経の達成(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日~約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に) ; 及び/または(x) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、患者のEHP-30スコアの改善によって判定される患者の健康全般の改善(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日~約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に) 及び/またはGnRHアンタゴニストの患者への投与後に、ポジティブPGICスコアの観察(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日~約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に) が含まれる。

【0243】

本明細書に記載の別のエストロゲン依存性疾患である腺筋症を有する患者の治療の成功の臨床指標には、(i) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、子宮体積の低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日~約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に) ; (ii) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、子宮の子宮筋層の前部及び/または後部の厚さの低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日~約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週

10

20

30

40

50

、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に)；(iii) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、骨盤痛の低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に)；(iv) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、月経困難症の低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に)；(v) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、性交疼痛の低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に)；(vi) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、排便障害の低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に)；(vii) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、子宮圧痛の低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に)；(viii) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、子宮出血の低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に)；(ix) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、無月経の達成(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に)；(x) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、腺筋症の内膜直下筋層の直径の低下(例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週

10

20

30

40

50

、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に) ; 及び／または (x i) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、患者のEHP-30スコアの改善によって判定される患者の健康全般の改善 (例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に) 及び／またはGnRHアンタゴニストの患者への投与後に、ポジティブPGICスコアの観察 (例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日～約36週以内に、例えば、GnRHアンタゴニストの患者への最初の投与の約1日、2日、3日、4日、4日、6日、7日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、または36週以内に) が含まれるが、これらに限定されない。

【0244】

本明細書で使用される場合、用語「治療期間」は、本明細書に記載のGnRHアンタゴニストなどの治療薬を、患者に定期的に投与され得る期間を指す。本明細書に記載される治療期間は、数日、数週、数ヵ月、または数年の期間を有し得る。例えば、チエノ [3, 4d] ピリミジン誘導体、例えば、3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) 4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ [3, 4d] ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩の投与の治療期間は、約4週～約6ヵ月 (例えば、約28日～約180日、約30日～約175日、約35日～約170日、約40日～約165日、約45日～約160日、約50日～約155日、約55日～約150日、約60日～約145日、約65日～約140日、約70日～約135日、約75日～約130日、約80日～約125日、約85日～約120日、または約90日～約115日) 持続し得る。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、約8週～約16週 (例えば、約60日～約110日、約65日～約105日、約70日～約100日、約75日～約95日、または約80日～約90日) の治療期間にわたって、患者に定期的に投与される。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、約12週の治療期間にわたって、患者に定期的に投与される。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、約20週～約30週 (例えば、約140日～約210日、約150日～約100日、約60日～約90日、約65日～約85日、または約68日) の治療期間にわたって、患者に定期的に投与される。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、約24週の治療期間にわたって、患者に定期的に投与される。

【0245】

本明細書で使用される場合、用語「言語評価スコア」(VRS)とは、本明細書に記載されるエストロゲン依存性疾患などの疾患または状態の治療を受けているまたは治療を以前に受けた患者が経験している痛みのレベルを示すために使用される主観的なマルチポイントスケールを指す。VRSは、5ポイントスケールであり得、患者が現在経験している痛みのレベルを判定するために、患者に1つ以上の質問を促すことで評価することができる。VRSを評価する方法は、例えば、Jensen et al., Journal of Pain and Symptom Management 41:1073-1093 (2011) に詳細に記載されている。その開示は、VRSを得て、評価する方法に関連する場合、参照により本明細書に組み込まれる。

【0246】

本明細書で使用される場合、用語「アリアル」とは、単環（例えば、任意に置換されたフェニル）または複数の縮合環（例えば、任意に置換されたナフチル）を有する6～14個の炭素原子の不飽和芳香族炭素環基を指す。例示的なアリアル基としては、フェニル、ナフチル、フェナントレニルなどが挙げられる。

【0247】

本明細書中で使用される場合、用語「シクロアルキル」とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの、3～8個の炭素原子を有する単環式シクロアルキル基を指す。

【0248】

本明細書で使用される場合、用語「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を指す。

10

【0249】

本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロアリアル」とは、単環式ヘテロ芳香族、または二環式もしくは三環式の縮合環ヘテロ芳香族基を指す。例示的なヘテロアリアル基としては、任意に置換されたピリジル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、ベンゾフリル、[2, 3-ジヒドロ]ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリジニル、キナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、ピリド[3, 4-b]ピリジル、ピリド[3, 2-b]ピリジル、ピリド[4, 3-b]ピリジル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、キサンテニル、ベンゾキノリルなどが挙げられる。

20

【0250】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロシクロアルキル」とは、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの1個以上のヘテロ原子を有し、かつ任意に1個または2個のオキシ基を有する3～8員ヘテロシクロアルキル基、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、オキソピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、オキソピペラジニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、ジオキソチアゼパニル、アゾカニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルなどを指す。

30

【0251】

本明細書で使用される場合、用語「低級アルキル」及び「C1～6アルキル」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシルなどの1～6個の炭素原子を有する任意に分岐したアルキル部分を指す。

【0252】

本明細書で使用される場合、用語「低級アルキレン」とは、メチレン、エチレン、メチルメチレン、トリメチレン、ジメチルメチレン、エチルメチレン、メチルエチレン、プロピルメチレン、イソプロピルメチレン、ジメチルエチレン、ブチルメチレン、エチルメチルメチレン、ペンタメチレン、ジエチルメチレン、ジメチルトリメチレン、ヘキサメチレン、ジエチルエチレンなどの1～6個の炭素原子を有する任意に分岐したアルキレン基を指す。

40

【0253】

本明細書で使用される場合、用語「低級アルケニル」とは、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、2-メチルアリルなどの2～6個の炭素原子を有する任意に分岐したアルケニル部分を指す。

50

【0254】

本明細書で使用される場合、用語「低級アルキニル」とは、エチニル、2-プロピニルなどの2～6個の炭素原子を有する任意に分岐したアルキニル部分を指す。

【0255】

本明細書で使用される場合、用語「任意に縮合された」とは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールなどの、環系に縮合し得る環式化学基を指す。任意に縮合された化学基に縮合し得る例示的な環系としては、例えば、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、インドリジニル、ナフチリジニル、プテリジニル、インダニル、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、インドリニル、イソインドリニル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] オキセピニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテニル、クロマニルなどが挙げられる。

【0256】

本明細書で使用される場合、用語「任意に置換された」とは、1つ以上（例えば、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10、またはそれ以上）の化学置換基を有し得る化学部分、例えば、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アミノ、アンモニウム、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、ウレイド、カルバメート、スルフィニル、スルホニル、アルコキシ、スルファニル、ハロゲン、カルボキシ、トリハロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロなどを指す。任意に置換された化学部分は、例えば、隣接する官能基置換基の閉環などの閉環を受けて、例えば、ラクタム、ラクトン、環状無水物、アセタール、チオアセタール、または、例えば、保護基を生成するために、閉環によって形成されるアミナールを形成する、隣接する置換基を含み得る。

【0257】

本明細書で使用される場合、用語「スルフィニル」とは、Rが、水素、アリール、ヘテロアリール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、または任意に置換されたアルキニルを表す化学的部分「-S(O)-R」を指す。

【0258】

本明細書で使用される場合、用語「スルホニル」とは、Rが、水素、アリール、ヘテロアリール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、または任意に置換されたアルキニルを表す化学的部分「-SO₂-R」を指す。

【0259】

当業者であれば、本明細書に記載のある特定の化合物が、1つ以上の異なる異性体（例えば、立体異性体、幾何異性体、互変異性体）及び／または同位体（例えば、1つ以上の原子が、原子の異なる同位体と置換されている、例えば、水素が重水素に置換されている）形態で存在し得ることが分かるであろう。特に明記されていない限りまたは文脈から明らかでない限り、示された構造体は、個々に、または組み合わせて、任意のかかる異性体または同位体形態を表すものとして理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0260】

【図1A】本明細書の式(VI)によって表されるGnRHアンタゴニスト（コリン塩として投与した）、続いて、以下の実施例1に記載されるように、GnRHアンタゴニスト及びホルモンアドバック療法の併用投与（「遅延ABT」）によって4週間前治療した女性ヒト対象のコホートの子宮出血パターンを特徴付けるグラフである。子宮出血は、以下の4つのカテゴリー：「出血なし」、「点状出血」、「出血」、または「大量出血」のうちの1つに属するものとして分類された。x軸に沿った値は、子宮失血の測定を行った期間の週単位の時点を表す。

【図1B】以下の実施例1に記載されるように、GnRHアンタゴニストの投与療法（本明細書の式（VI）によって表されるGnRHアンタゴニストを用いて（コリン塩として投与した））及びホルモンアドバック療法投与の同時開始（「同時ABT」）を提供した女性ヒト対象のコホートの子宮出血パターンを特徴付けるグラフである。子宮出血は、以下の4つのカテゴリー：「出血なし」、「点状出血」、「出血」、または「大量出血」のうちの1つに属するものとして分類された。x軸に沿った値は、子宮失血の測定を行った期間の週単位の時点を表す。

【図2】以下の実施例1に記載されるように、GnRHアンタゴニストの投与療法（本明細書の式（VI）によって表されるGnRHアンタゴニストを用いて（コリン塩として投与した））の期間にわたって、様々な時点で出血なしを呈した患者の人数を特徴付けるグラフである。特に、グラフは、GnRHアンタゴニストの投与療法及びホルモンアドバック療法投与の同時開始（「同時ABT」）を提供した患者の中における「出血なし」カテゴリーの患者の割合と、GnRHアンタゴニストで4週間前治療した後、GnRHアンタゴニストの投与及びホルモンアドバック療法を併用（「遅延ABT」）した、患者の中における「出血なし」カテゴリーの患者の割合とを比較する（ $p=0.0299$ ）。

【図3A】以下の実施例1に記載されるように、「遅延ABT」投与計画または「同時ABT」投与計画のいずれかを用いて、アドバック療法と組み合わせたGnRHアンタゴニスト療法によって誘導された内因性 $\beta 17$ -エストラジオール（E2）レベルの低下を示すグラフである。

【図3B】以下の実施例1に記載されるように、アドバック療法と組み合わせたGnRHアンタゴニスト療法によって誘導された内因性プロゲステロンレベルの低下を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0261】

本開示の組成物及び方法を使用して、様々なエストロゲン依存性障害、例えば、とりわけ、子宮筋腫及び子宮内膜症を治療することができる。例えば、本明細書に記載の組成物及び方法を用いて、エストロゲン依存性病理の原因を治療するだけでなく、これらの状態に関連する1つ以上の症状も緩和するために、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストを女性ヒト患者などの患者に投与し得る。エストロゲン産生の上昇によって誘導され、かつ、本明細書に記載の組成物及び方法を用いて治療することができる例示的な疾患としては、とりわけ、子宮筋腫、子宮内膜症（例えば、直腸腔子宮内膜症）、及び腺筋症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0262】

本明細書に記載されるエストロゲン依存性障害の治療のために使用され得るGnRHアンタゴニストには、任意に置換されたチエノ〔3, 4d〕ピリミジン誘導体、例えば、3-〔2-フルオロ-5-（2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ）4-メトキシフェニル〕-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ〔3, 4d〕ピリミジン-5-カルボン酸またはそのコリン塩が含まれる。本開示の組成物及び方法と組み合わせて有用な他のGnRHアンタゴニストには、任意に置換された3-アミノアルキルピリミジン-2, 4（1H, 3H）-ジオン誘導体、例えば、4-（{（1R）-2-〔5-（2-フルオロ-3-メトキシフェニル）-3-〔〔2-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕-4-メチル-2, 6-ジオキソ-3, 6-ジヒドロピリミジン-1（2H）-イル〕-1-フェニルエチル} アミノ）ブタン酸ナトリウム（エラゴリクスとも呼ばれる）、またはそのカルボン酸結合体が含まれる。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、任意に置換されたチエノ〔2, 3d〕ピリミジン誘導体、例えば、N-（4-（1-（2, 6-ジフルオロベンジル）-5-（ジメチルアミノ）メチル）-3-（6-メトキシ-3-ピリダジニル）-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-6-イル）フェニル）-N'-メトキシ尿素（レルゴリクスとも呼ばれる）、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、任意に置換されたプロパン-

1, 3-ジオン誘導体、例えば、(2R)-N-{5-[3-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]-2-フルオロベンゼン-1-スルホニル}-2-ヒドロキシプロパニミダミド（オピゴリクスまたはASP-1707とも呼ばれる）。本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて使用され得るさらなるGnRHアンタゴニストには、とりわけ、SKI2670及びBAY-784、並びに誘導体及びバリエーションが含まれる。

【0263】

エストロゲン依存性疾患、例えば、本明細書に記載のものの中で特に子宮筋腫、子宮内膜症（例えば、直腸子宮内膜症）、及び腺筋症は、50 pg/mlを超過する濃度のβ17-エストラジオールを循環させることによって発生する。本明細書に記載の組成物及び方法を用いて、GnRHアンタゴニストは、疾患の根本的な生理学的原因を正し、かつ、それに関連する1つ以上の症状を改善するために、E2産生を健常なレベル、例えば、約20 pg/ml～約50 pg/mlの濃度に抑制するように、患者に投与され得る。しかしながら、内因性E2の過度の枯渇（例えば、20 pg/ml未満のレベル）は、骨ミネラル密度の低下などの望ましくない副作用につながる可能性がある。低エストロゲン血症を予防するため、本開示のGnRHアンタゴニストは、エストロゲンの外因性供給源を患者に提供するアドバック療法と組み合わせて患者に投与され得る。したがって、GnRHアンタゴニスト及びアドバック療法の二重投与は、GnRHアンタゴニストによって誘導された内因性E2の低下を部分的に補償する効果を有する。これにより、骨ミネラル密度損失を許容することなく、エストロゲン依存性疾患（例えば、子宮筋腫、子宮内膜症、例えば、とりわけ、直腸子宮内膜症、及び腺筋症）を治療するのに十分なレベルに内因性E2を低下させることができる。

【0264】

本開示の組成物及び方法は、部分的には、GnRHアンタゴニスト投与及びアドバック療法投与の同時開始が、患者をGnRHアンタゴニストのみで最初に処置した後に、アドバック療法を受ける投与計画よりもはるかに内因性E2レベルを低下させるという驚くべき発見に基づく。子宮筋腫の患者では、GnRHアンタゴニスト及びアドバック療法の投与の同時開始によって達成されるE2の優れた低下は、子宮出血パターンの顕著な改善として現れる。本開示の根底にある発見の1つは、アンタゴニスト及びアドバック療法の同時開始による子宮筋腫の治療のためのGnRHアンタゴニストを投与された患者が、GnRHアンタゴニストのみで前治療した後に、アドバック療法を受ける患者と比べて、子宮出血の実質的な減少を呈するという予想外の観察である。GnRHアンタゴニストで数週間前治療した患者は、閉経後の対象のものに似ている内因性E2濃度を有することが観察されている（Pohl et al., J Clin Endocrinol Metab. 103:497-504 (2018)）。閉経後の対象にアドバック療法を投与する場合、これらの対象が呈する子宮失血は、低いままである（Archer et al., Fertil. Steril. 108:152-160 (2017)）。したがって、GnRHアンタゴニストで前治療した後に、アドバック療法を受ける対象は、最小の子宮失血を同様に呈すると結論し得る。本開示は、部分的には、GnRHアンタゴニスト投与及びアドバック療法投与の同時開始を提供される対象が、GnRHアンタゴニストのみで前治療した後に、アドバック療法を開始する対象と比べて、実質的に少ない子宮出血を実際に呈するという驚くべき発見に基づく。

【0265】

以下に続くセクションは、本開示の組成物及び方法と組み合わせて使用され得るGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法薬剤の詳細な説明、並びにこれらの治療薬を用いて処置し得る様々なエストロゲン依存性疾患の説明を提供する。

【0266】

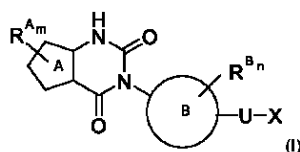
GnRHアンタゴニスト

チエノ [3, 4d] ピリミジン

本明細書に記載の組成物及び方法で使用されるGnRHアンタゴニストには、チエノ [

3, 4 d] ピリミジン誘導体及びバリエーション、例えば、米国特許第 9, 040, 693 号に記載されるものが含まれ、その開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。例示的な G n R H アнтаゴニストとしては、式 (I)

【化 40】



によって表されるもの、
式中、

環 A は、チオフェン環であり；

各 R A は独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、任意に置換された低級アルキル基、任意に置換された低級アルケニル基、任意に置換された低級アルキニル基、ヒドロキシミノメチル基、任意に置換されたスルホニル基、任意に置換されたスルフィニル基、テトラゾリル基、OW1、SW1、COW1、COOW1、NHCOW1、NHCONW2W3、NW2W3、CONW2W3、またはSO2NW2W3であり、式中、W1～W3 は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、またはW2及びW3は、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

m は、0～3 の整数であり；

環 B は、アリール基または単環式ヘテロアリール基であり；

各 R B は独立して、ハロゲン原子、シアノ基、任意に置換された低級アルキル基、OW4、COW4、COOW4、またはCONW5W6であり、式中、W4～W6 は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、またはW5及びW6は、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

n は、0～2 の整数であり；

U は、単結合であり；

X は、-S-L-Y、-O-L-Y、-CO-L-Y、または-SO2-L-Y によって表される基であり、式中、L は、任意に置換された低級アルキレン基であり；

Y は、Z または -NW7W8 によって表される基であり、式中、W7 及び W8 は独立して、水素原子、任意に置換された低級アルキル基、または Z であるが、但し、W7 及び W8 は、同時に水素原子ではなく、または W7 及び W8 は、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；及び

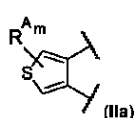
Z は、任意に縮合された及び任意に置換されたシクロアルキル基、任意に縮合された及び任意に置換されたヘテロシクロアルキル基、任意に縮合された及び任意に置換されたアリール基、または任意に縮合された及び任意に置換されたヘテロアリール基であり；

またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0267】

いくつかの実施形態では、環 A は、式 (IIa)

【化 41】



によって表されるチオフェン環である。

【0268】

いくつかの実施形態では、m は、1 または 2 である。いくつかの実施形態では、m は、1 である。例えば、環 A は、式 (IIb)

10

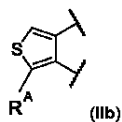
20

30

40

50

【化 4 2】



によって表される任意に置換されたチオフェン環であり得る。

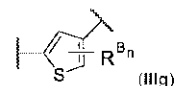
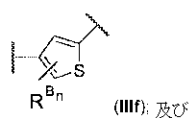
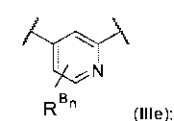
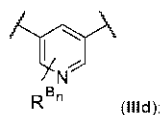
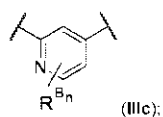
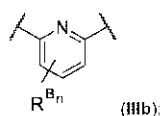
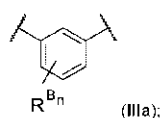
【0 2 6 9】

各 R^A は独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、 $COOW1$ 、 $CONW2W3$ であり、式中、 $W1 \sim W3$ は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、または $W2$ 及び $W3$ は、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよい。いくつかの実施形態では、各 R^A は、 $COOH$ またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 7 0】

いくつかの実施形態では、環 B は、任意に置換されたベンゼン環、ピリジン環、またはチオフェン環である。いくつかの実施形態では、環 B は、

【化 4 3】



からなる群から選択される式によって表され得る。

【0 2 7 1】

いくつかの実施形態では、 n は、1 または 2 である。例えば、いくつかの実施形態では、 n は、1 である。いくつかの実施形態では、環 B は、例えば、

10

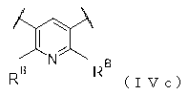
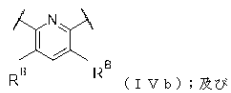
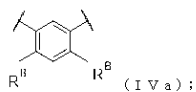
20

30

40

50

【化 4 4】



からなる群から選択される式によって表され得る。

10

【0 2 7 2】

いくつかの実施形態では、各 R^B は独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、または OW_4 であり、各 W_4 は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基である。例えば、各 R^B は独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、またはメトキシ基であり得る。

【0 2 7 3】

いくつかの実施形態では、 U は、単結合である。 X は、例えば、 $-O-L-Y$ によって表される基であり得る。 L は、メチレン基であり得る。いくつかの実施形態では、 Y は、式 (V)

【化 4 5】



20

によって表される任意に置換されたベンゼン環であり、

式中、各 R^C は独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、または OW_9 であり、式中、各 W_9 は独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり；及び

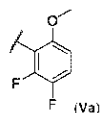
p は、0 ~ 3 の整数である。

【0 2 7 4】

30

いくつかの実施形態では、 Y は、式 (Va)

【化 4 6】



によって表される置換ベンゼン環である。

【0 2 7 5】

例えば、本明細書に記載の子宮内膜成長障害の治療のために使用され得る GnRH アンタゴニストとしては、以下の表 1 に記載のこれらのチエノ [3, 4 d] ピリミジン化合物が挙げられる。これらの化合物の合成及び特徴付けは、例えば、参照による本明細書に組み込まれる米国特許第 9, 040, 693 号に報告される。

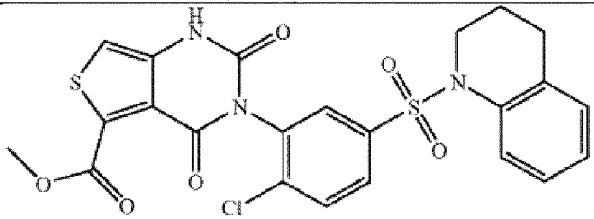
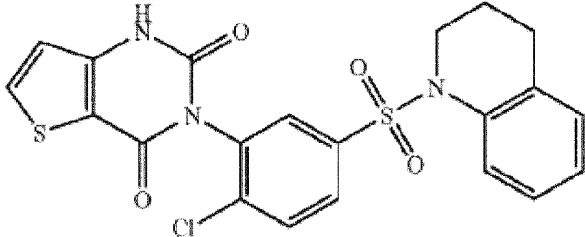
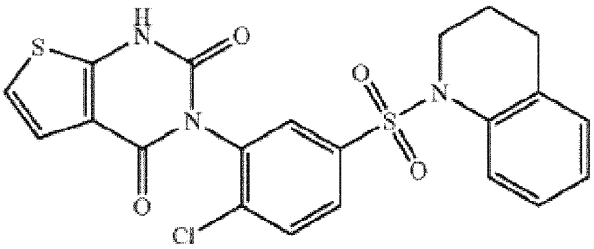
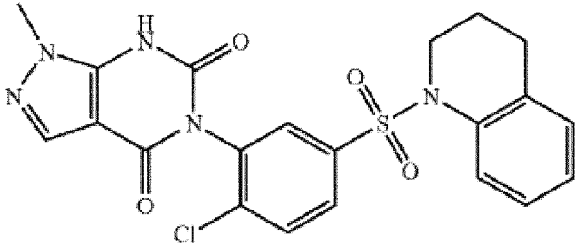
40

【0 2 7 6】

50

【表 1 - 1】

表 1. エストロゲン依存性疾患の治療に有用な例示的なチエノ
 [3, 4 d] ピリミジンG n R Hアンタゴニスト

番号	化合物	報告された ¹ H NMRスペクトル特性
1		(CDCl ₃) 1.6-1.75 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 3.7-3.85 (2H, m), 3.94 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.0-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.6 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.7-7.8 (1H, m), 9.47 (1H, s)
2		(CDCl ₃) 1.6-1.75 (2H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 6.82 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.0-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 2.1 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.7-7.8 (2H, m), 9.65 (1H, s)
3		(CDCl ₃) 1.6-1.75 (2H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.0- 7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.75-7.8 (1H, m), 9.54 (1H, brs)
4		(CDCl ₃) 1.6-1.8 (2H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 3.65-3.8 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 1.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.91 (1H, s)

10

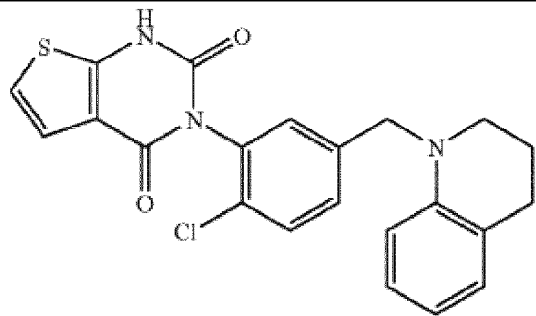
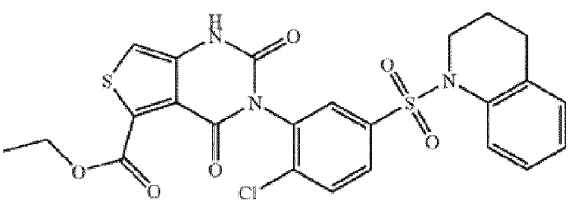
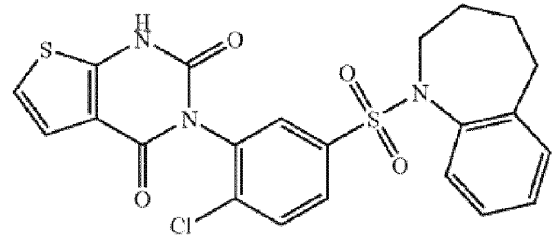
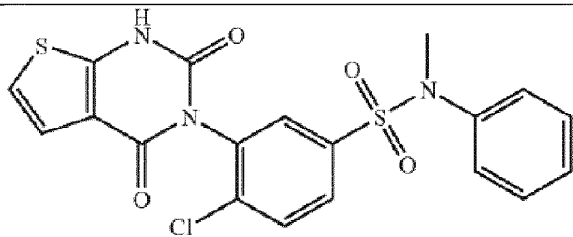
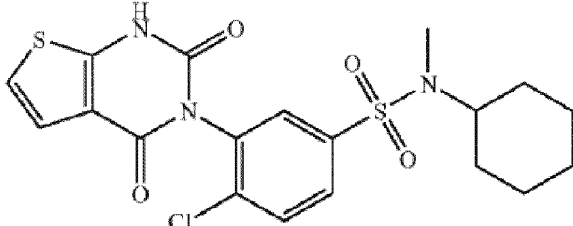
20

30

40

50

【表 1 - 2】

5		(CDCl ₃) 1.95-2.05 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 3.3-3.35 (2H, m), 4.48 (2H, s), 6.5 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.55-6.65 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.2-7.35 (3H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.94 (1H, brs)
6		(CDCl ₃) 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.6-1.75 (2H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 3.7-3.85 (2H, m), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.82 (1H, s), 7.0-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.6 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.7-7.8 (1H, m), 9.11 (1H, s)
7		(CDCl ₃) 1.2-1.35 (2H, m), 1.75-1.9 (2H, m), 2.4-2.55 (2H, m), 3.2-4.3 (2H, br), 6.87 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.1-7.2 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 1.9 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.5-10.2 (1H, br)
8		(CDCl ₃) 3.2 (3H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.2-7.35 (4H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz), 7.6 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.5-11.0 (1H, br)
9		(CDCl ₃) 0.9-1.8 (10H, m), 2.77 (3H, s), 3.7-3.8 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.3 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.8-7.9 (2H, m), 9.5-10.5 (1H, br)

10

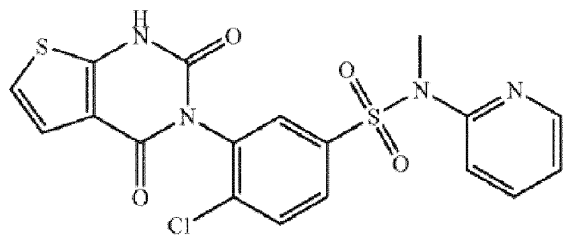
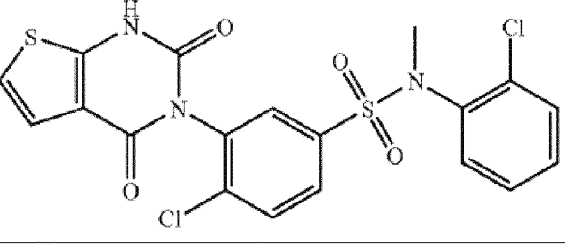
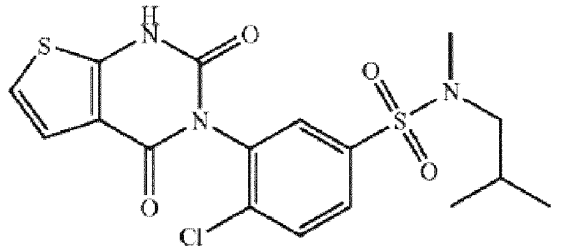
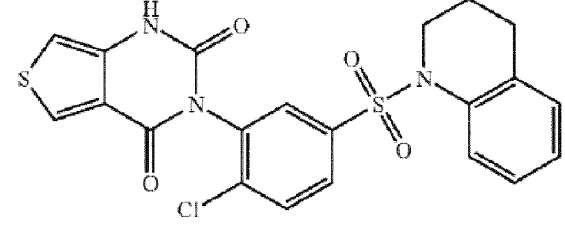
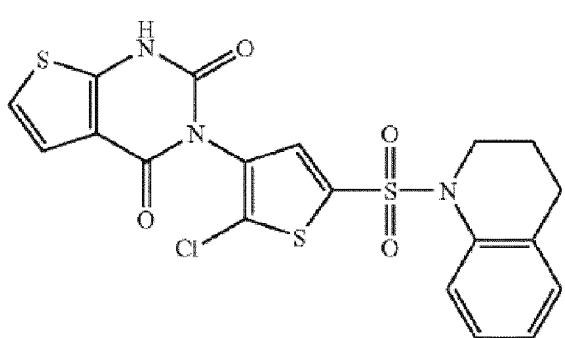
20

30

40

50

【表 1 - 3】

10		(DMSO-d ₆) 3.26 (3H, s), 7.19 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.22 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.25-7.3 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.1 Hz), 7.8-7.9 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.3-8.4 (1H, m), 12.54 (1H, s)
11		(DMSO-d ₆) 3.16 (3H, s), 7.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.15-7.45 (4H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.75-8.1 (3H, m), 12.55 (1H, s)
12		(DMSO-d ₆) 0.8-0.9 (6H, m), 1.75-1.95 (1H, m), 2.6-2.8 (5H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.8-7.95 (2H, m), 8.0-8.1 (1H, m), 12.53 (1H, s)
13		(DMSO-d ₆) 1.6-1.75 (2H, m), 2.4-2.55 (2H, m), 3.7-3.85 (2H, m), 6.95 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.05-7.25 (3H, m), 7.52 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.52 (1H, d, J = 3.1 Hz), 11.53 (1H, s)
14		(CDCl ₃) 1.75-1.9 (2H, m), 2.55-2.7 (2H, m), 3.75-3.95 (2H, m), 6.9 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.05-7.25 (4H, m), 7.29 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 10.17 (1H, s)

10

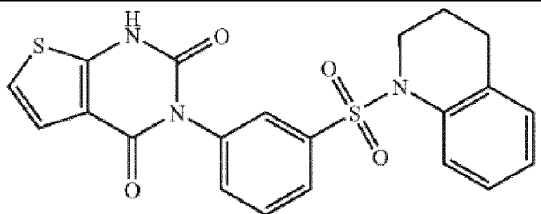
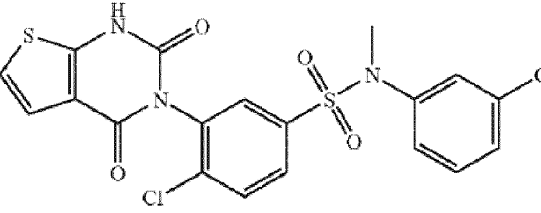
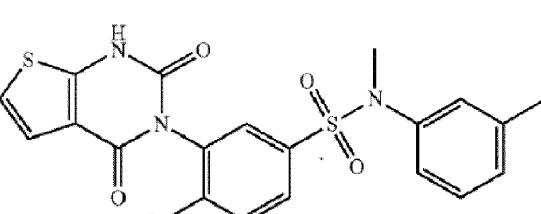
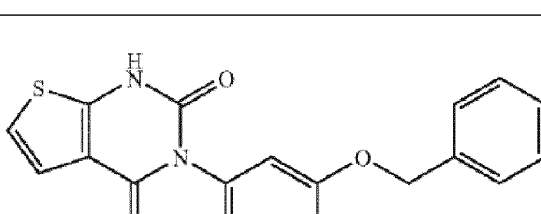
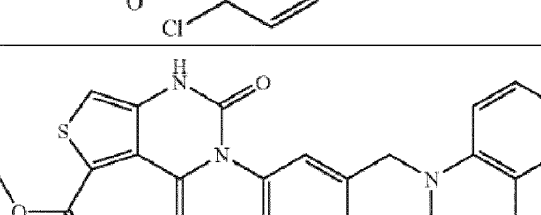
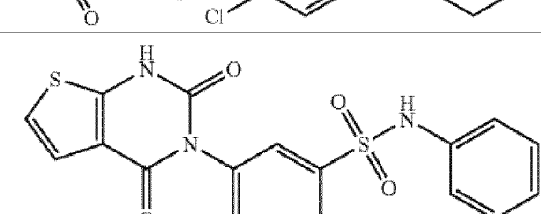
20

30

40

50

【表 1 - 4】

15		(DMSO-d ₆) 1.6-1.7 (2H, m), 2.4-2.5 (2H, m), 3.7-3.8 (2H, m), 7.05-7.1 (2H, m), 7.1-7.25 (3H, m), 7.45-7.65 (4H, m), 7.74 (1H, d, J = 1.0 Hz), 12.37 (1H, s)
16		(DMSO-d ₆) 3.18 (3H, s), 7.0-7.1 (1H, m), 7.15- 7.25 (3H, m), 7.35-7.4 (2H, m), 7.6 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.3 Hz), 12.54 (1H, s)
17		(DMSO-d ₆) 2.26 (3H, s), 3.15 (3H, s), 6.8-6.95 (2H, m), 7.05-7.25 (4H, m), 7.6 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.3 Hz), 7.8-7.9 (2H, m), 12.54 (1H, s)
18		(DMSO-d ₆) 5.1 (2H, s), 7.14 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.3-7.5 (5H, m), 7.53 (1H, d, J = 9.0 Hz), 12.48 (1H, s)
19		(DMSO-d ₆) 1.85-2.0 (2H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 3.3-3.4 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.5 (2H, s), 6.4- 6.5 (2H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.2 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 2.1 Hz), 7.4 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.2 Hz), 11.61 (1H, s)
20		(DMSO-d ₆) 7.05-7.3 (7H, m), 7.75-7.9 (2H, m), 7.95-8.05 (1H, m), 10.48 (1H, s), 12.56 (1H, s)

10

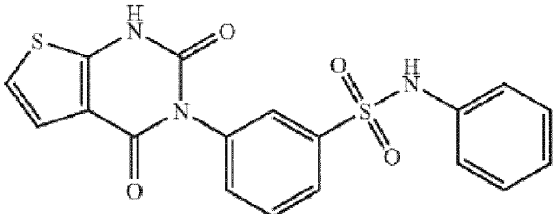
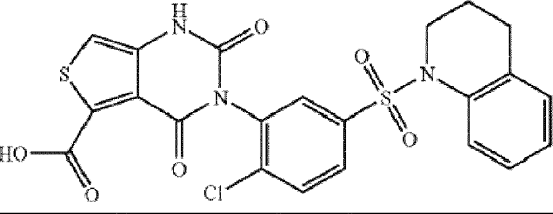
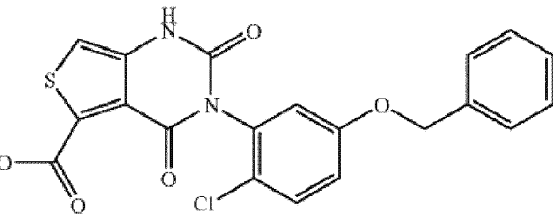
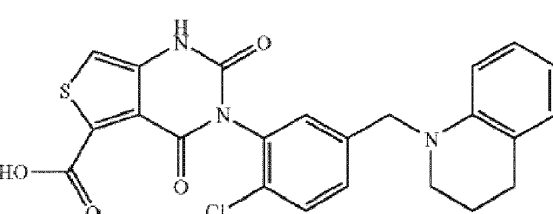
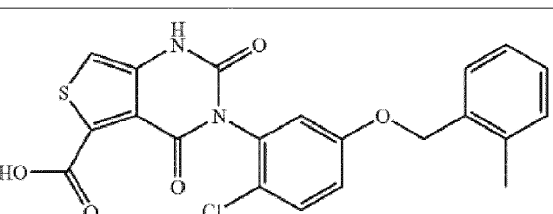
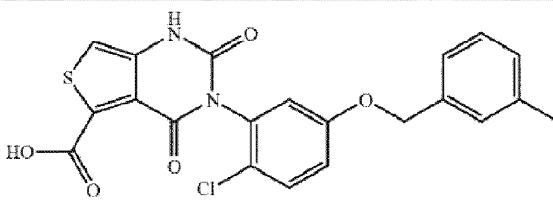
20

30

40

50

【表 1 - 5】

21		(DMSO-d ₆) 7.0-7.3 (7H, m), 7.55-7.7 (2H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 10.4 (1H, s), 12.4 (1H, s)
22		(DMSO-d ₆) 1.6-1.7 (2H, m), 2.4-2.55 (2H, m), 3.7-3.8 (2H, m), 7.05-7.25 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.6 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.03 (1H, s), 14.23 (1H, s)
23		(DMSO-d ₆) 5.11 (2H, s), 7.19 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.9 Hz), 7.3-7.45 (5H, m), 7.45-7.5 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 9.0 Hz), 12.04 (1H, s), 14.45 (1H, brs)
24		(DMSO-d ₆) 1.85-2.0 (2H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 3.3-3.4 (2H, m), 4.52 (2H, s), 6.44 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.45-6.5 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.38 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 12.0 (1H, s), 14.45 (1H, brs)
25		(DMSO-d ₆) 2.33 (3H, s), 5.09 (2H, s), 7.15-7.3 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.41 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 9.0 Hz), 12.04 (1H, s), 14.44 (1H, s)
26		(DMSO-d ₆) 2.32 (3H, s), 5.07 (2H, s), 7.1-7.35 (6H, m), 7.41 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.7 Hz), 12.04 (1H, s), 14.45 (1H, brs)

10

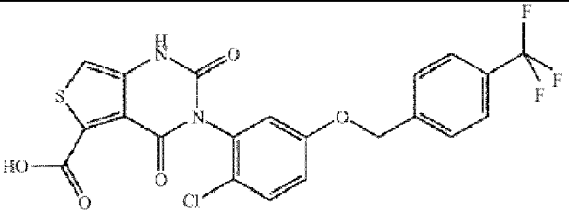
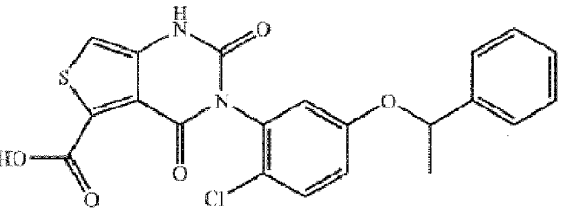
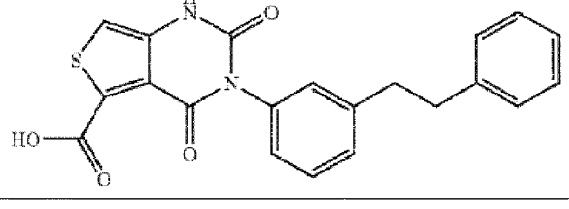
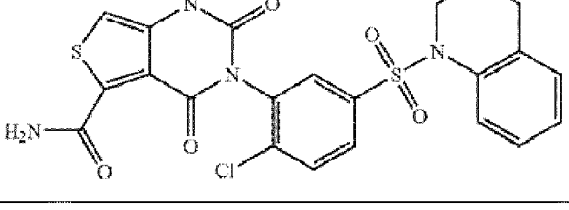
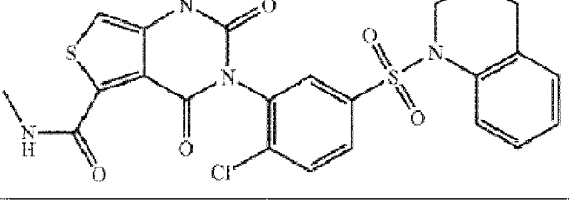
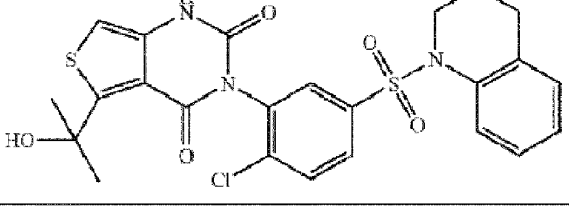
20

30

40

50

【表 1 - 6】

27		(DMSO-d ₆) 5.24 (2H, s), 7.2 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 3.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.41 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.2 Hz), 12.04 (1H, s), 14.43 (1H, s)
28		(DMSO-d ₆) 1.5-1.6 (3H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 6.1 Hz, 2.9 Hz), 7.25-7.5 (7H, m), 11.95-12.1 (1H, m), 14.42 (1H, s)
29		(DMSO-d ₆) 2.85-3.0 (4H, m), 7.15-7.35 (8H, m), 7.38 (1H, s), 7.41 (1H, t, J = 7.7 Hz), 11.92 (1H, s), 14.94 (1H, brs)
30		(DMSO-d ₆) 1.6-1.7 (2H, m), 2.4-2.55 (2H, m), 3.7-3.85 (2H, m), 7.0-7.2 (3H, m), 7.24 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.05-8.15 (2H, m), 9.55 (1H, s), 11.81 (1H, s)
31		(CDCl ₃) 1.65-1.75 (2H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 2.99 (3H, d, J = 4.7 Hz), 3.7-3.9 (2H, m), 6.91 (1H, s), 6.95-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.5-7.65 (3H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.91 (1H, s), 10.05-10.15 (1H, m)
32		(CDCl ₃) 1.55 (6H, s), 1.6-1.75 (2H, m), 2.4-2.55 (2H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 6.04 (1H, s), 6.49 (1H, s), 7.0-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.5-7.55 (1H, m), 7.55-7.6 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.41 (1H, s)

10

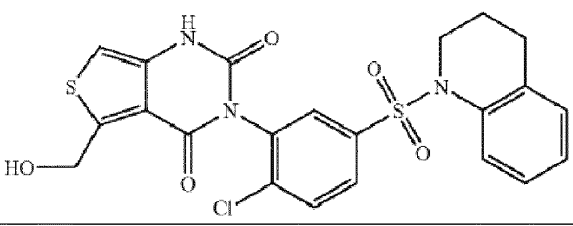
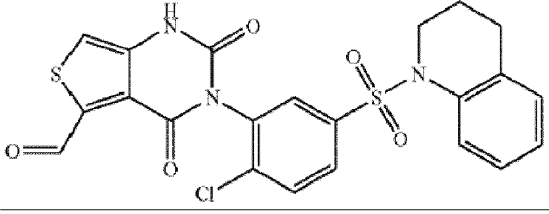
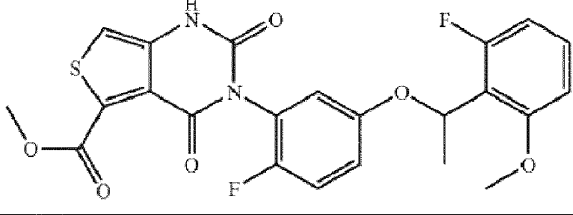
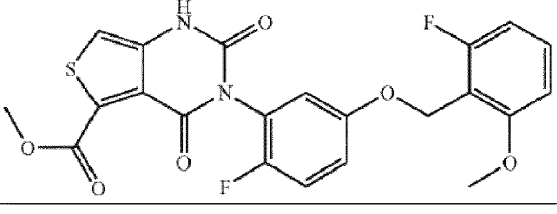
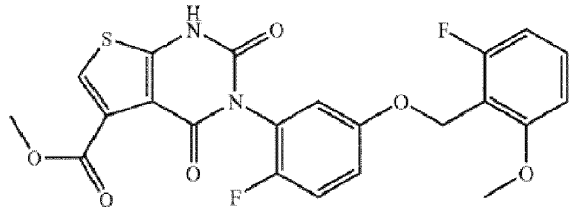
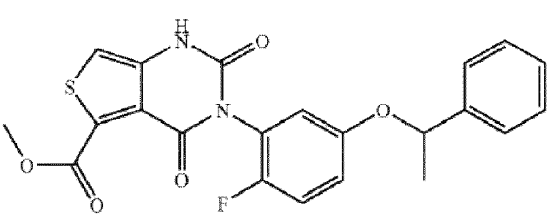
20

30

40

50

【表 1 - 7】

33		(DMSO-d ₆) 1.6-1.75 (2H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 3.7-3.85 (2H, m), 4.95-5.05 (2H, m), 5.99 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.73 (1H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.3 Hz), 11.41 (1H, s)
34		(DMSO-d ₆) 1.6-1.75 (2H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 3.7-3.8 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.5-7.6 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.5-10.55 (1H, m), 11.88 (1H, s)
35		(DMSO-d ₆) 1.64 (3H, d, J = 6.5 Hz), 3.8-3.9 (6H, m), 5.79 (1H, q, J = 6.5 Hz), 6.7-6.8 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 11.63 (1H, s)
36		(DMSO-d ₆) 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.85-7.0 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.25-7.35 (1H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 11.68 (1H, s)
37		(DMSO-d ₆) 3.75 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.85-7.0 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.65 (1H, s), 12.64 (1H, s)
38		(DMSO-d ₆) 1.54 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.8-3.85 (3H, m), 5.46 (1H, q, J = 6.3 Hz), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.1 (1H, m), 7.15-7.45 (7H, m), 11.63 (1H, s)

10

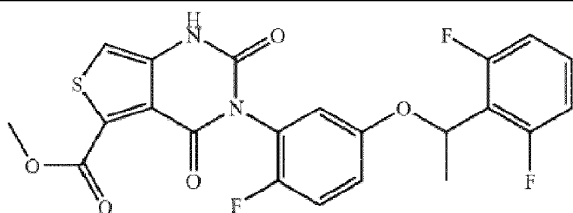
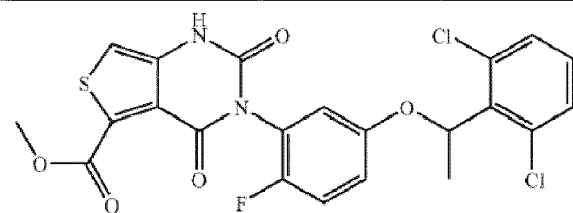
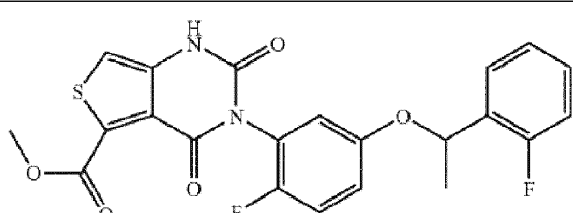
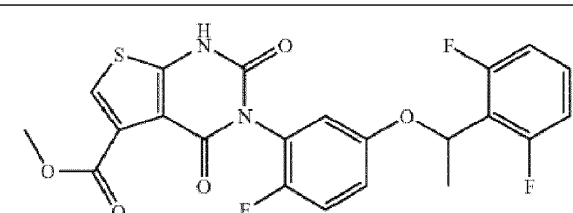
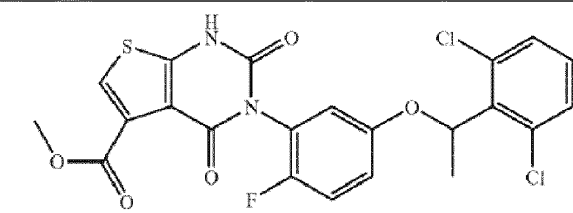
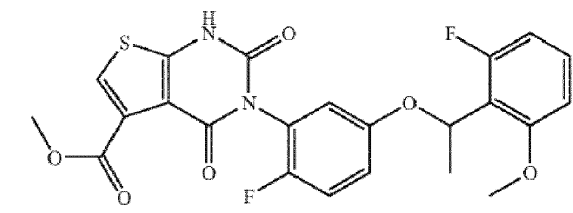
20

30

40

50

【表 1 - 8】

39		(DMSO-d ₆) 1.7 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.8-3.85 (3H, m), 5.7-5.8 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.15-7.3 (2H, m), 7.35-7.5 (1H, m), 11.63 (1H, s)
40		(DMSO-d ₆) 1.71 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.82 (3H, s), 5.95-6.05 (1H, m), 6.8-6.9 (1H, m), 7.0-7.05 (1H, m), 7.15-7.3 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.45-7.5 (2H, m), 11.63 (1H, s)
41		(DMSO-d ₆) 1.58 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.8-3.85 (3H, m), 5.66 (1H, q, J = 6.3 Hz), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.3 (4H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 11.63 (1H, s)
42		(DMSO-d ₆) 1.69 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.7-3.75 (3H, m), 5.7-5.8 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.35-7.5 (1H, m), 7.6-7.65 (1H, m), 12.59 (1H, s)
43		(DMSO-d ₆) 1.71 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.74 (3H, s), 5.95-6.05 (1H, m), 6.8-6.9 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.6-7.65 (1H, m), 12.59 (1H, s)
44		(DMSO-d ₆) 1.64 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.7-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (3H, m), 5.75-5.85 (1H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.63 (1H, s), 12.58 (1H, s)

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

45		(DMSO-d ₆) 1.51 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.8-3.9 (6H, m), 5.6-5.7 (1H, m), 6.8-6.9 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.15-7.3 (3H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 11.6 (1H, s)
46		(DMSO-d ₆) 1.57 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.8-3.85 (3H, m), 5.6-5.7 (1H, m), 6.8-6.9 (1H, m), 7.05-7.1 (1H, m), 7.15-7.3 (2H, m), 7.3-7.4 (m), 7.45-7.5 (1H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 11.61 (1H, s)
47		(DMSO-d ₆) 1.54 (3H, d, J = 6.2 Hz), 3.75-3.85 (3H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.45 (3H, m), 7.49 (1H, s), 11.61 (1H, s)
48		(DMSO-d ₆) 1.65 (3H, d, J = 6.5 Hz), 3.8-3.9 (3H, m), 5.75-5.85 (1H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 6.85-7.0 (2H, m), 7.05-7.1 (1H, m), 7.2-7.35 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 3.6 Hz), 12.01 (1H, s), 14.43 (1H, s)
49		(DMSO-d ₆) 3.85 (3H, s), 5.0 (2H, s), 6.88 (1H, t, J = 8.7 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 12.06 (1H, s), 14.43 (1H, s)
50		(DMSO-d ₆) 3.85 (3H, s), 5.0 (2H, s), 6.88 (1H, t, J = 8.6 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.1-7.2 (1H, m), 7.2-7.25 (1H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.94 (1H, s), 13.04 (1H, s), 13.93 (1H, s)

10

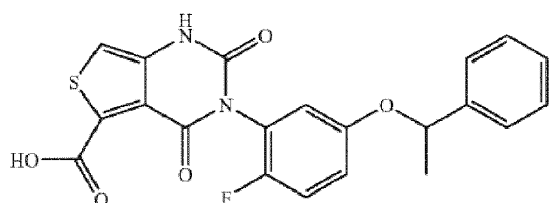
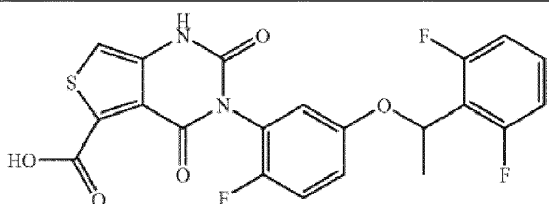
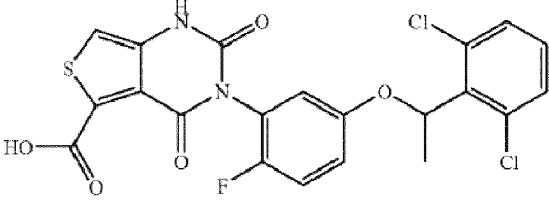
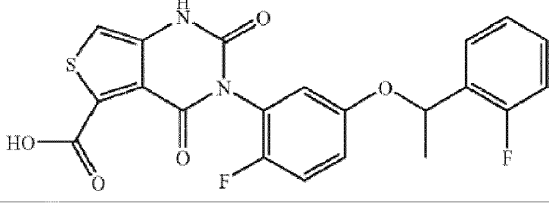
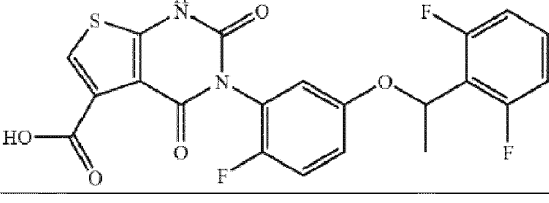
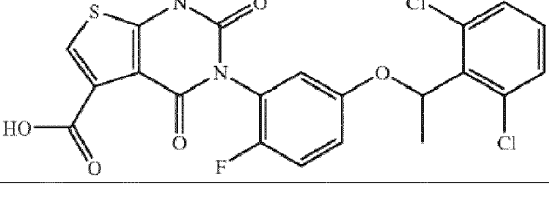
20

30

40

50

【表 1 - 10】

51		(DMSO-d ₆) 1.5-1.6 (3H, m), 5.4-5.5 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.2-7.4 (5H, m), 7.4-7.45 (2H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.42 (1H, s)
52		(DMSO-d ₆) 1.7 (3H, d, J = 6.6 Hz), 5.76 (1H, q, J = 6.6 Hz), 7.0-7.2 (4H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.5 (2H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.42 (1H, s)
53		(DMSO-d ₆) 1.65-1.75 (3H, m), 6.03 (1H, q, J = 6.6 Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.25-7.4 (3H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.4 (1H, s)
54		(DMSO-d ₆) 1.55-1.65 (3H, m), 5.65 (1H, q, J = 6.5 Hz), 7.0-7.05 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.25-7.4 (3H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.42 (1H, s)
55		(DMSO-d ₆) 1.65-1.75 (3H, m), 5.7-5.8 (1H, m), 6.95-7.2 (4H, m), 7.2-7.5 (2H, m), 7.93 (1H, d, J = 7.2 Hz), 12.98 (1H, s), 13.85-14.0 (1H, m)
56		(DMSO-d ₆) 1.72 (3H, d, J = 6.6 Hz), 6.0-6.1 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.1 (1H, m), 7.25-7.4 (2H, m), 7.45-7.5 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 11.1 Hz), 12.98 (1H, brs), 13.85-14.0 (1H, m)

10

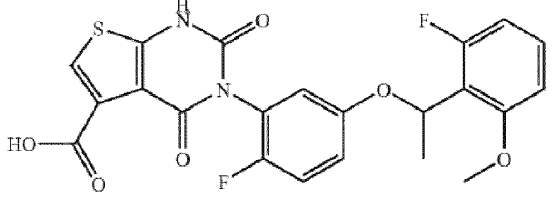
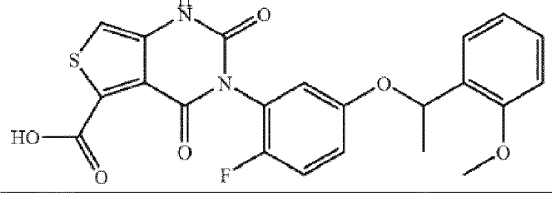
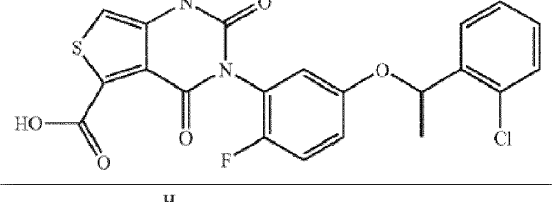
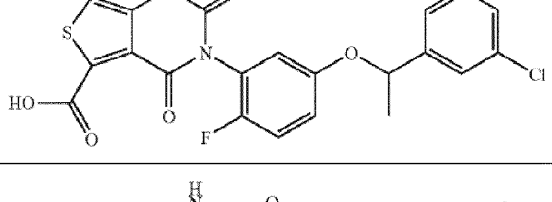
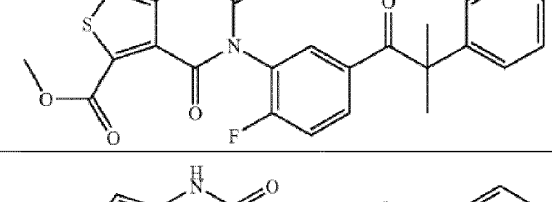
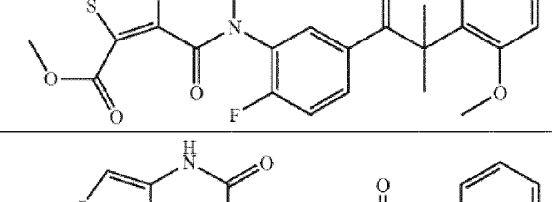
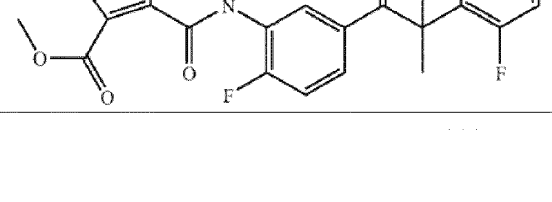
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

57		(DMSO-d ₆) 1.65 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.8-3.9 (3H, m), 5.79 (1H, q, J = 6.6 Hz), 6.7-6.8 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.2-7.35 (2H, m), 7.85-8.0 (1H, m), 12.98 (1H, brs), 13.85-14.05 (1H, m)
58		(DMSO-d ₆) 1.52 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.8-3.9 (3H, m), 5.64 (1H, q, J = 6.3 Hz), 6.85-7.0 (2H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.2-7.4 (4H, m), 11.95-12.0 (1H, m), 14.41 (1H, s)
59		(DMSO-d ₆) 1.45-1.65 (3H, m), 5.55-5.8 (1H, m), 6.8-7.7 (8H, m), 11.98 (1H, s), 14.39 (1H, s)
60		(DMSO-d ₆) 1.45-1.65 (3H, m), 5.4-5.6 (1H, m), 6.95-7.6 (8H, m), 11.99 (1H, s), 14.39 (1H, s)
61		(DMSO-d ₆) 1.56 (3H, s), 1.57 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.15-7.45 (8H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 11.68 (1H, s)
62		(DMSO-d ₆) 1.5-1.6 (6H, m), 3.34 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.0-7.1 (1H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 11.63 (1H, s)
63		(DMSO-d ₆) 1.59 (3H, s), 1.6 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.2-7.4 (3H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 11.7 (1H, s)

10

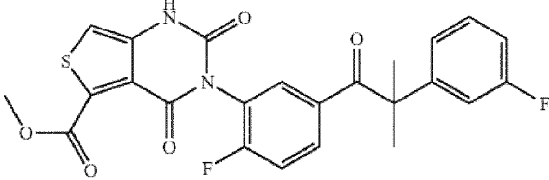
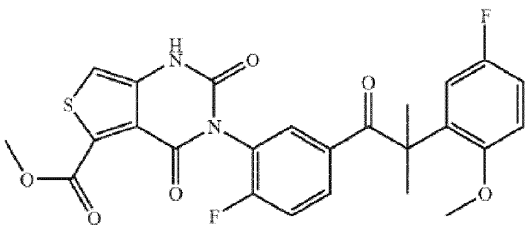
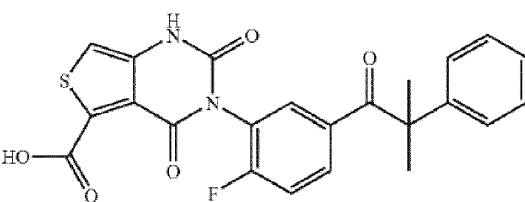
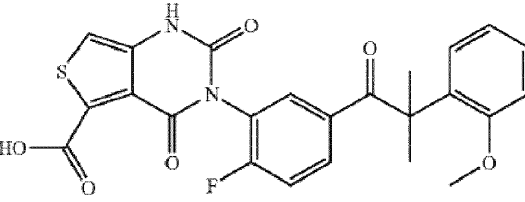
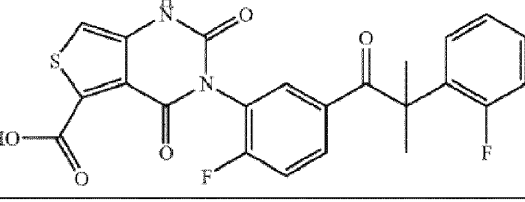
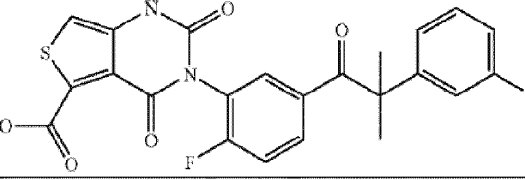
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

64		(DMSO-d ₆) 1.57 (3H, s), 1.58 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.1-7.25 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 11.68 (1H, s)
65		(DMSO-d ₆) 1.54 (6H, s), 3.31 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.8-6.9 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.45 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 11.63 (1H, s)
66		(DMSO-d ₆) 1.55-1.6 (6H, m), 7.25-7.45 (8H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 12.0 (1H, s), 14.29 (1H, s)
67		(DMSO-d ₆) 1.55 (3H, s), 1.56 (3H, s), 3.33 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.0-7.1 (1H, m), 7.15-7.3 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m), 7.5-7.55 (1H, m), 7.9-7.95 (1H, m), 11.99 (1H, s), 14.35 (1H, s)
68		(DMSO-d ₆) 1.59 (3H, s), 1.62 (3H, s), 7.0-7.1 (1H, m), 7.25-7.4 (4H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.95-8.05 (1H, m), 12.01 (1H, s), 14.29 (1H, s)
69		(DMSO-d ₆) 1.58 (3H, s), 1.59 (3H, s), 7.0-7.25 (3H, m), 7.3-7.45 (3H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.9-7.95 (1H, m), 12.02 (1H, s), 14.29 (1H, s)

10

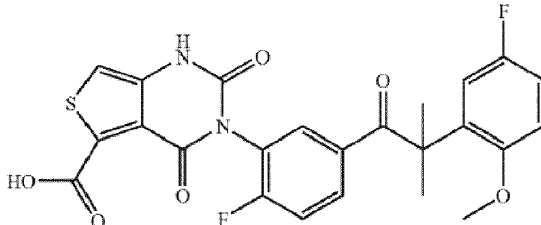
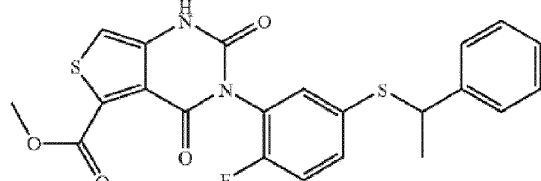
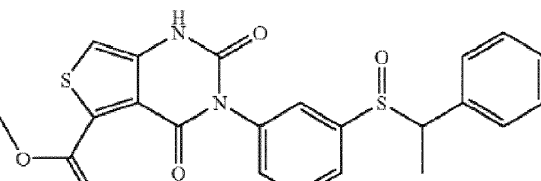
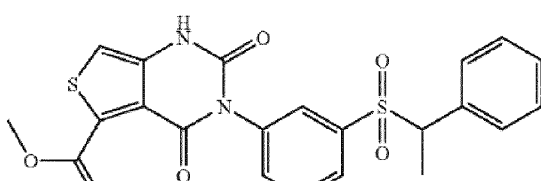
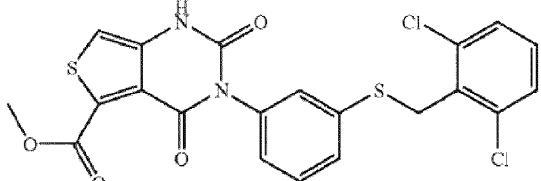
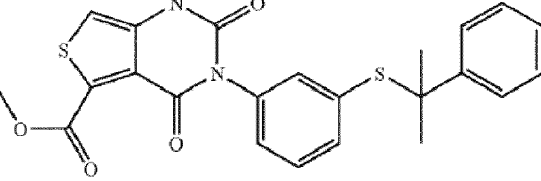
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

70		(DMSO-d ₆) 1.54 (3H, s), 1.56 (3H, s), 3.31 (3H, s), 6.8-6.9 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.26 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.3-7.4 (2H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 11.99 (1H, s), 14.36 (1H, s)
71		(DMSO-d ₆) 1.55-1.6 (3H, m), 3.82 (3H, s), 4.6-4.7 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.45 (8H, m), 11.49 (1H, s)
72		(DMSO-d ₆) 1.36 (3H, d, J = 7.2 Hz), 3.82 (3H, s), 4.05-4.15 (1H, m), 7.15-7.65 (10H, m), 11.54 (1H, s)
73		(DMSO-d ₆) 1.56 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.83 (3H, s), 4.71 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.18 (1H, s), 7.2-7.35 (5H, m), 7.6-7.7 (3H, m), 7.75-7.8 (1H, m), 11.56 (1H, s)
74		(DMSO-d ₆) 3.82 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.1-7.25 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.45 (3H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 11.5 (1H, s)
75		(DMSO-d ₆) 1.64 (6H, s), 3.82 (3H, s), 7.05-7.25 (4H, m), 7.25-7.4 (4H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 11.45 (1H, s)

10

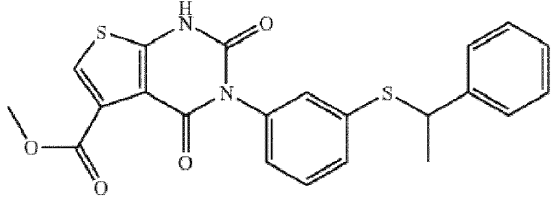
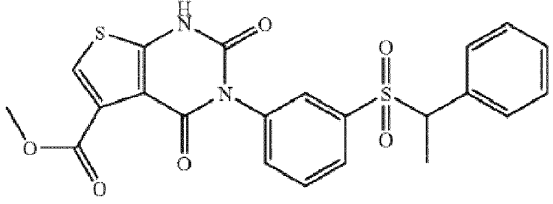
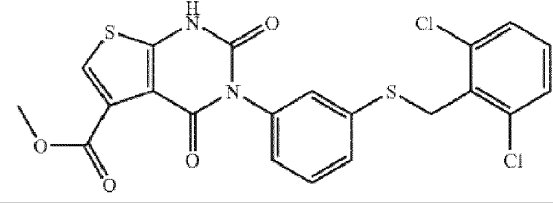
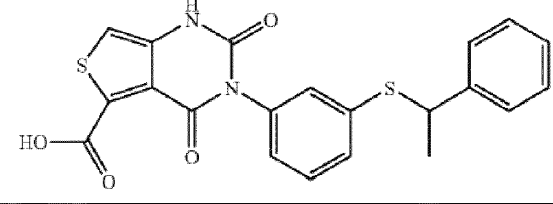
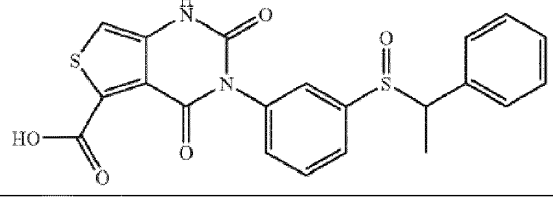
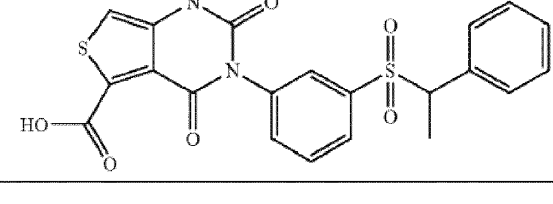
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

76		(DMSO-d ₆) 1.57 (3H, d, J = 6.9 Hz), 3.74 (3H, s), 4.66 (1H, q, J = 6.9 Hz), 7.1-7.15 (1H, m), 7.2-7.45 (8H, m), 7.59 (1H, s), 12.44 (1H, s)
77		(DMSO-d ₆) 1.56 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.76 (3H, s), 4.65-4.75 (1H, m), 7.2-7.35 (5H, m), 7.6- 7.75 (4H, m), 7.78 (1H, s), 12.52 (1H, s)
78		(DMSO-d ₆) 3.74 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.15- 7.25 (1H, m), 7.3-7.55 (6H, m), 7.59 (1H, s), 12.45 (1H, s)
79		(DMSO-d ₆) 1.58 (3H, d, J = 6.9 Hz), 4.65 (1H, q, J = 6.9 Hz), 7.2-7.5 (10H, m), 11.93 (1H, s), 14.87 (1H, s)
80		(DMSO-d ₆) 1.39 (3H, d, J = 7.3 Hz), 4.05-4.15 (1H, m), 7.2-7.8 (10H, m), 11.95 (1H, s), 14.8 (1H, s)
81		(DMSO-d ₆) 1.59 (3H, d, J = 7.7 Hz), 4.72 (1H, q, J = 7.7 Hz), 7.2-7.35 (5H, m), 7.39 (1H, s), 7.65-7.9 (4H, m), 11.96 (1H, s), 14.73 (1H, s)

10

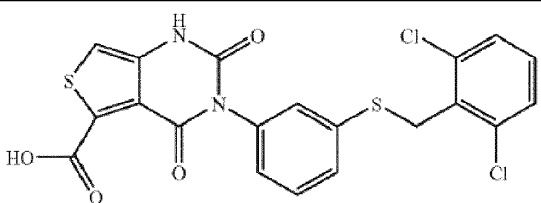
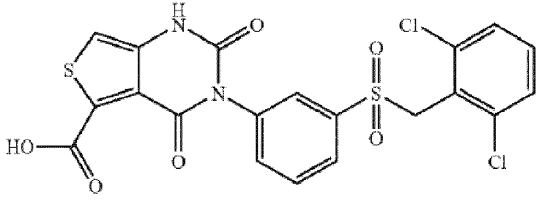
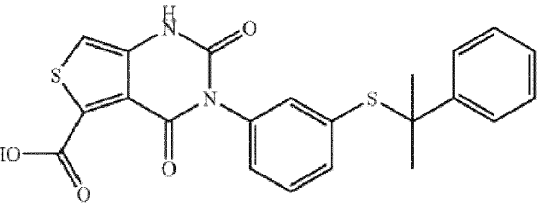
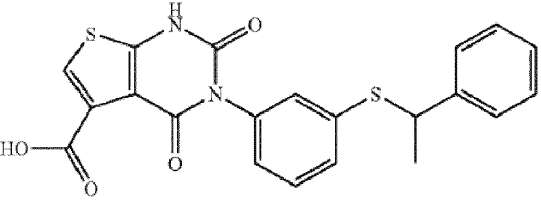
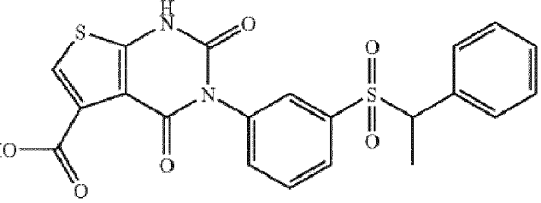
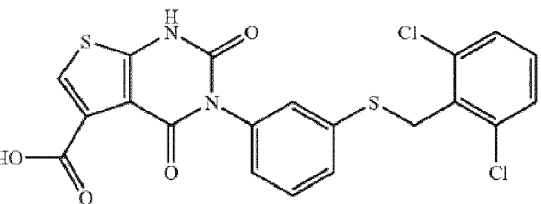
20

30

40

50

【表 1 - 15】

82		(DMSO-d ₆) 4.44 (2H, s), 7.25-7.45 (3H, m), 7.45-7.55 (5H, m), 11.93 (1H, s), 14.87 (1H, s)
83		(DMSO-d ₆) 4.94 (2H, s), 7.35-7.55 (4H, m), 7.75-7.85 (3H, m), 7.95-8.0 (1H, m), 11.96 (1H, s), 14.75 (1H, s)
84		(DMSO-d ₆) 1.65 (6H, s), 7.1-7.5 (10H, m), 11.88 (1H, s), 14.84 (1H, s)
85		(DMSO-d ₆) 1.58 (3H, d, J = 7.0 Hz), 4.66 (1H, q, J = 7.0 Hz), 7.15-7.45 (9H, m), 8.0 (1H, s), 12.94 (1H, s), 14.43 (1H, s)
86		(DMSO-d ₆) 1.58 (3H, d, J = 7.0 Hz), 4.72 (1H, q, J = 7.0 Hz), 7.2-7.35 (5H, m), 7.65-7.8 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.98 (1H, s), 12.96 (1H, s), 14.26 (1H, s)
87		(DMSO-d ₆) 4.45 (2H, s), 7.25-7.3 (1H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.45-7.55 (5H, m), 8.0 (1H, s), 12.94 (1H, s), 14.42 (1H, s)

10

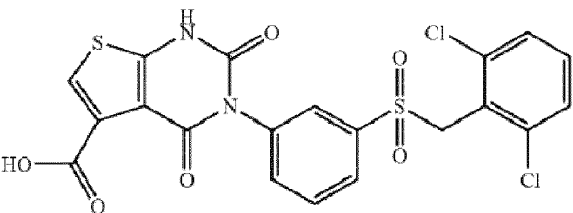
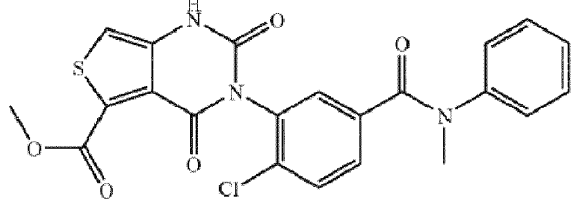
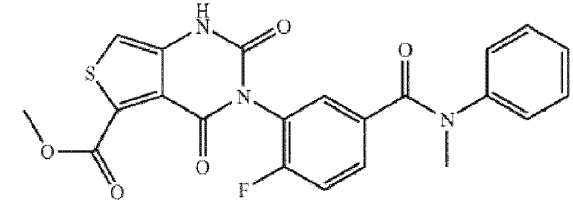
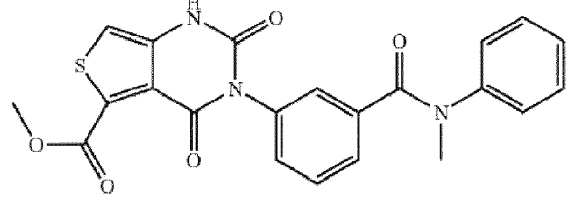
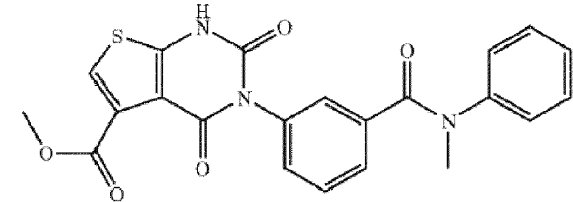
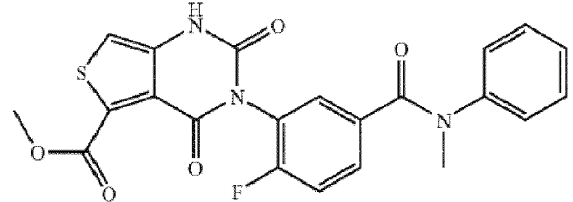
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

88		(DMSO-d ₆) 4.94 (2H, s), 7.35-7.45 (1H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.7-7.85 (3H, m), 7.95-8.0 (2H, m), 12.96 (1H, s), 14.3 (1H, s)
89		(DMSO-d ₆) 3.37 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.15- 7.25 (5H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.9 Hz), 11.63 (1H, s)
90		(DMSO-d ₆) 3.37 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.15- 7.35 (8H, m), 7.53 (1H, dd, J = 7.3 Hz, 1.9 Hz), 11.63 (1H, s)
91		(DMSO-d ₆) 3.37 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.1-7.4 10H, m), 11.46 (1H, s)
92		(DMSO-d ₆) 3.37 (3H, s), 3.74 (3H, s), 7.1-7.4 (9H, m), 7.58 (1H, s), 12.42 (1H, s)
93		(DMSO-d ₆) 3.38 (3H, s), 7.15-7.4 (8H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 11.96 (1H, s), 14.34 (1H, s)

10

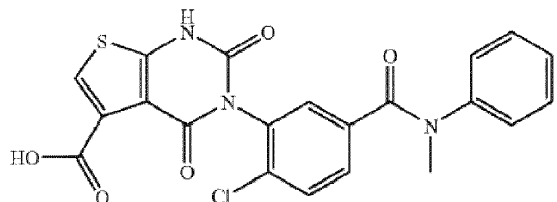
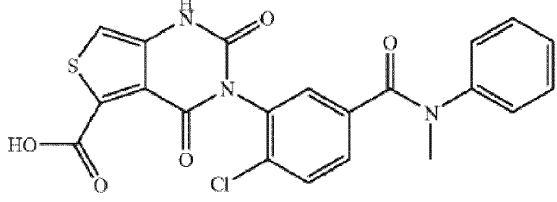
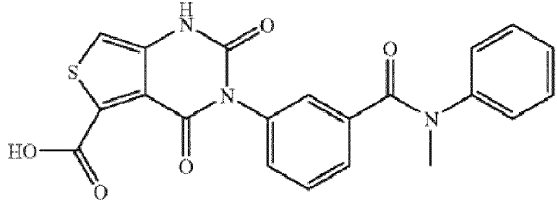
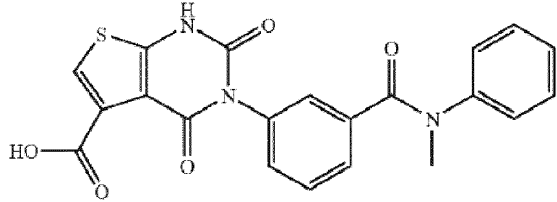
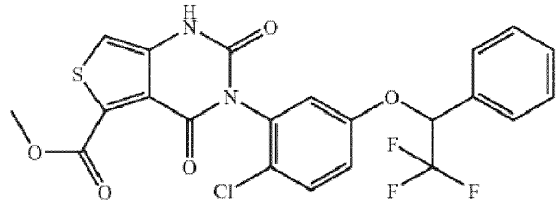
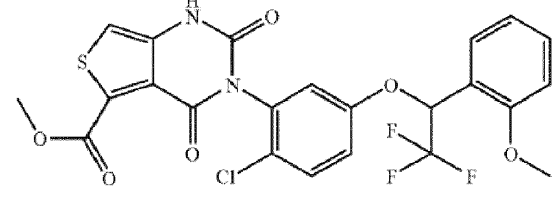
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

94		(DMSO-d ₆) 3.37 (3H, s), 7.15-7.4 (7H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (1H, s)
95		(DMSO-d ₆) 3.38 (3H, s), 7.15-7.25 (3H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.38 (1H, s), 7.5 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.9 Hz), 11.98 (1H, s), 14.33 (1H, s)
96		(DMSO-d ₆) 3.37 (3H, s), 7.15-7.4 (10H, m), 11.89 (1H, s), 14.81 (1H, s)
97		(DMSO-d ₆) 3.37 (3H, s), 7.15-7.4 (9H, m), 7.99 (1H, s), 12.9 (1H, s), 14.37 (1H, s)
98		(DMSO-d ₆) 3.75-3.85 (3H, m), 6.3-6.4 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.2 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 2.9 Hz), 7.45-7.55 (4H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 11.66 (1H, s)
99		(DMSO-d ₆) 3.75-3.95 (6H, m), 6.2-6.35 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.21 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 3.0 Hz), 7.4-7.55 (3H, m), 11.64 (1H, s)

10

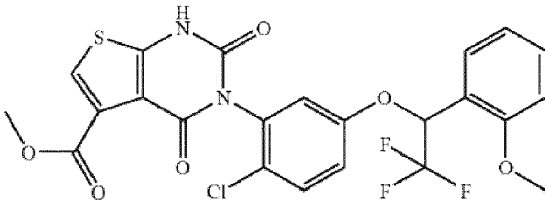
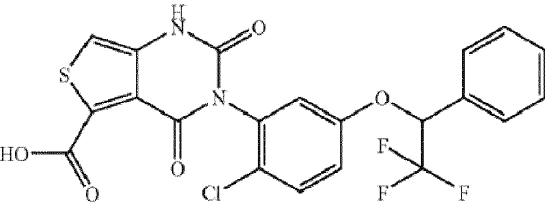
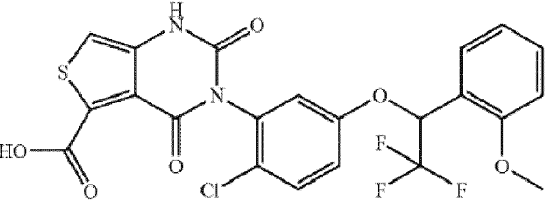
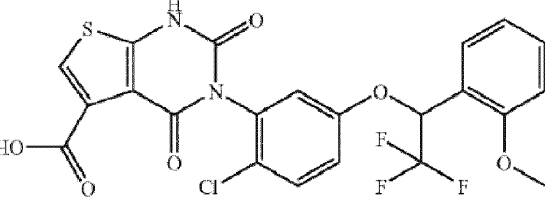
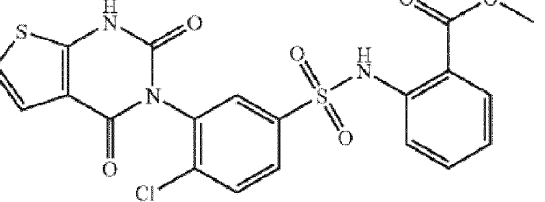
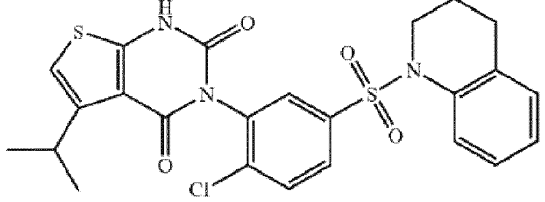
20

30

40

50

【表 1 - 18】

100		(DMSO-d ₆) 3.7-3.75 (3H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 6.2-6.35 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.04 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.15-7.2 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.4-7.55 (3H, m), 7.64 (1H, s), 12.6 (1H, s)
101		(DMSO-d ₆) 6.3-6.4 (1H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.35-7.4 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 11.95-12.1 (1H, m), 14.32 (1H, s)
102		(DMSO-d ₆) 3.85-3.95 (3H, m), 6.25-6.35 (1H, m), 6.95-7.1 (2H, m), 7.15-7.2 (1H, m), 7.35-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.9 Hz), 12.0-12.1 (1H, m), 14.34 (1H, s)
103		(DMSO-d ₆) 3.85-3.95 (3H, m), 6.25-6.35 (1H, m), 6.95-7.1 (2H, m), 7.15-7.2 (1H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.92 (1H, d, J = 4.5 Hz), 13.0 (1H, brs), 13.8-13.95 (1H, m)
104		(CDCl ₃) 3.89 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.05-7.1 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.45-7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.65-7.75 (1H, m), 7.8-7.85 (1H, m), 7.85-8.0 (2H, m), 10.06 (1H, s), 10.75 (1H, s)
105		(CDCl ₃) 1.6-1.75 (2H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 3.45-3.6 (1H, m), 3.7-3.85 (2H, m), 6.45 (1H, d, J = 0.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.05-7.25 (2H, m), 7.5-7.6 (3H, m), 7.76 (1H, d, J = 7.7 Hz), 10.68 (1H, s)

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

106		(DMSO-d6) 3.74 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.15- 4.2 (2H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.25-7.4 (2H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.5-7.55 (1H, m), 11.65 (1H, s)
107		(DMSO-d6) 3.77 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.75-6.9 (2H, m), 7.15-7.55 (5H, m), 11.65 (1H, s)
108		(CDCl3) 3.16 (3H, s), 6.88 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 9.5-11.0 (1H, br)
109		(DMSO-d6) 7.1-7.25 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.5-7.6 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.9-8.0 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.2 Hz), 11.0-12.0 (1H, br), 12.52 (1H, s)
110		(CDCl3) 3.22 (3H, s), 7.05-7.15 (3H, m), 7.25- 7.35 (3H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.71 (1H, s), 9.22 (1H, s), 14.14 (1H, s)
111		(CDCl3) 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 7.05-7.1 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.25-7.35 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.7 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.2 Hz), 9.22 (1H, s), 14.17 (1H, s)

10

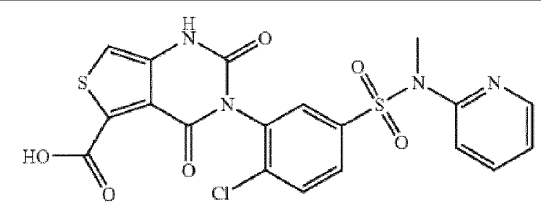
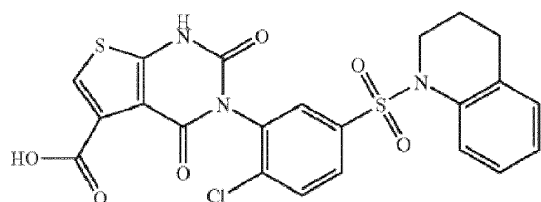
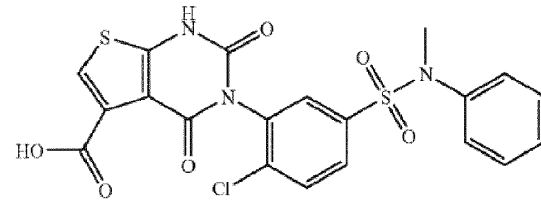
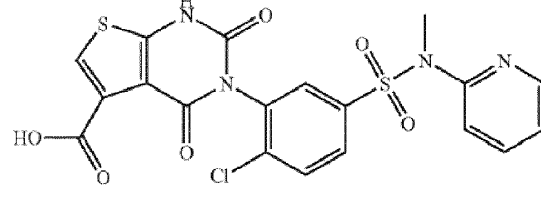
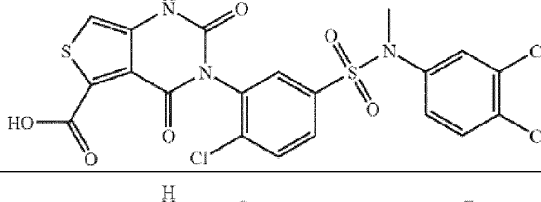
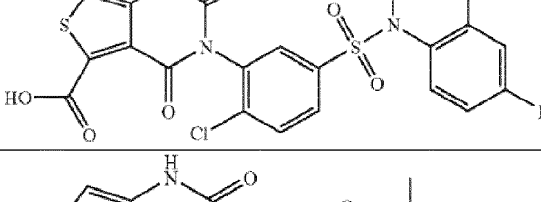
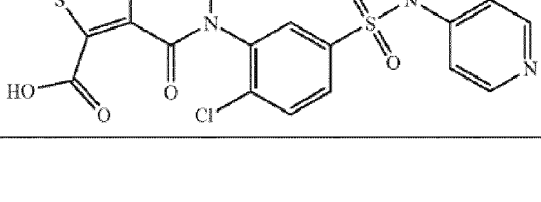
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

112		(CDCl ₃) 3.33 (3H, s), 7.1 (1H, s), 7.15-7.2 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.6-7.75 (4H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 9.05 (1H, s), 14.09 (1H, s)
113		(DMSO-d ₆) 1.6-1.75 (2H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 3.7-3.85 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.25 (3H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.0-8.05 (1H, m), 8.5-8.55 (1H, m), 11.52 (1H, s)
114		(DMSO-d ₆) 3.17 (3H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.4 (3H, m), 7.63 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.2 Hz), 7.85-7.95 (3H, m), 12.5-13.5 (1H, br), 13.79 (1H, s)
115		(DMSO-d ₆) 3.26 (3H, s), 7.25-7.3 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.8-7.95 (3H, m), 8.05-8.1 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m)
116		(CDCl ₃) 3.17 (3H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.7-7.8 (2H, m), 9.12 (1H, s), 14.05 (1H, s)
117		(CDCl ₃) 3.25 (3H, s), 6.75-6.9 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.2-7.3 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.8-7.85 (1H, m), 9.03 (1H, s), 14.11 (1H, s)
118		(CDCl ₃) 3.22 (3H, s), 7.08 (1H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.7-7.8 (2H, m), 8.55-8.65 (2H, m)

10

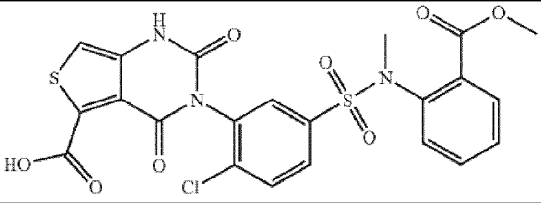
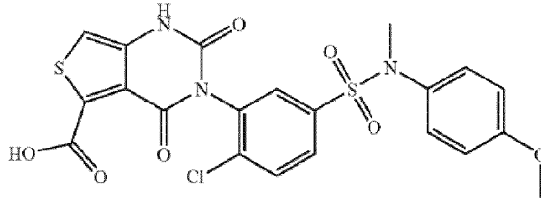
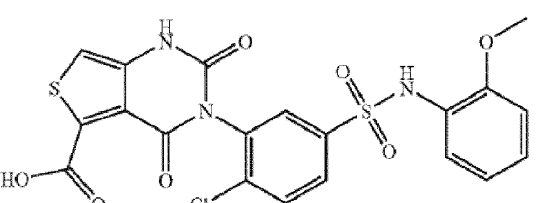
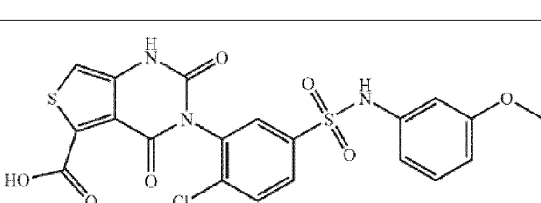
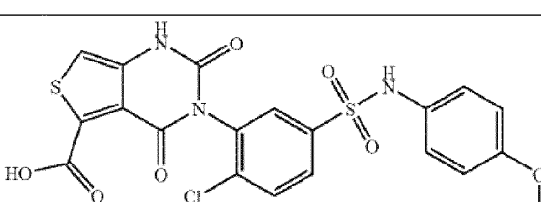
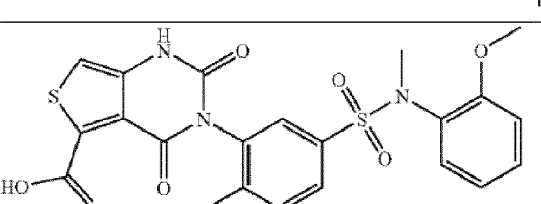
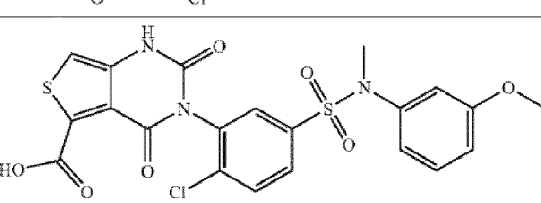
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

119		(DMSO-d6) 3.23 (3H, s), 3.8 (3H, s), 6.9-6.95 (1H, m), 7.35-7.55 (3H, m), 7.7-7.85 (2H, m), 7.9-8.0 (2H, m), 12.03 (1H, s), 14.29 (1H, s)
120		(DMSO-d6) 3.12 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.85- 6.9 (2H, m), 6.95-7.0 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.3 Hz), 7.85-7.95 (2H, m), 12.03 (1H, s), 14.3 (1H, s)
121		(DMSO-d6) 3.51 (3H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.7-7.8 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 7.95-8.0 (1H, m), 9.74 (1H, s), 12.02 (1H, s), 13.5-15.0 (1H, br)
122		(DMSO-d6) 3.67 (3H, s), 6.6-6.75 (3H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.2 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.49 (1H, s), 12.04 (1H, s), 14.22 (1H, s)
123		(DMSO-d6) 3.69 (3H, s), 6.83 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.38 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.08 (1H, s), 12.03 (1H, s), 14.24 (1H, s)
124		(DMSO-d6) 3.17 (3H, s), 3.47 (3H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.15-7.2 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.2 Hz), 7.9 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.2 Hz), 12.02 (1H, s), 14.31 (1H, s)
125		(DMSO-d6) 3.18 (3H, s), 3.69 (3H, s), 6.55- 6.7 (2H, m), 6.8-6.9 (1H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.35-7.4 (1H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 7.85-8.05 (2H, m), 12.04 (1H, s), 14.26 (1H, s)

10

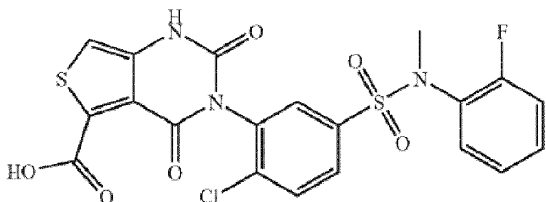
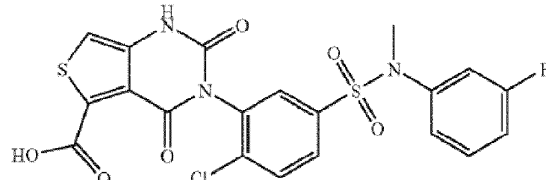
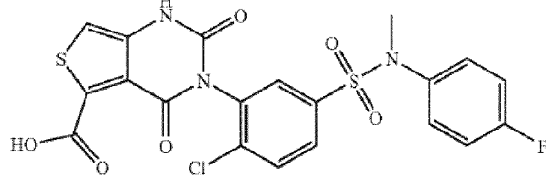
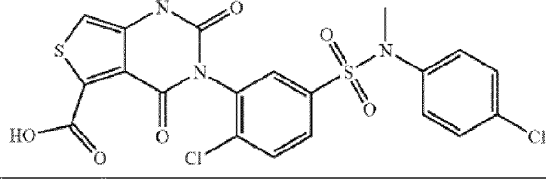
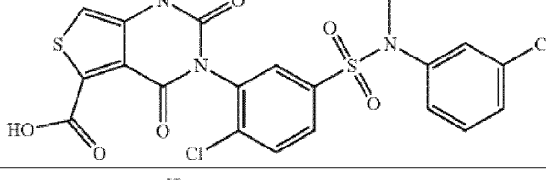
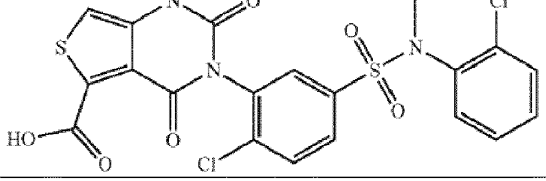
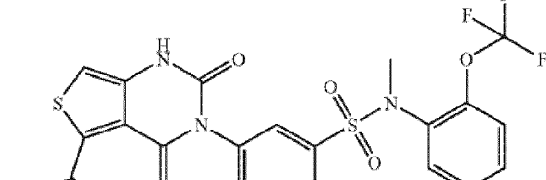
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

126		(DMSO-d6) 3.18 (3H, s), 7.1-7.35 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.3 Hz), 12.03 (1H, s), 14.29 (1H, s)
127		(DMSO-d6) 3.19 (3H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.7-7.75 (1H, m), 7.9-8.0 (2H, m), 12.04 (1H, s), 14.27 (1H, s)
128		(DMSO-d6) 3.15 (3H, s), 7.05-7.25 (4H, m), 7.38 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz), 7.9 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 12.05 (1H, s), 14.29 (1H, s)
129		(DMSO-d6) 3.15 (3H, s), 7.1-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.7 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.1 Hz), 7.9-7.95 (2H, m), 12.05 (1H, s), 14.28 (1H, s)
130		(DMSO-d6) 3.19 (3H, s), 7.05-7.1 (1H, m), 7.2-7.25 (1H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.72 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.1 Hz), 7.9-8.0 (2H, m), 12.06 (1H, s), 14.3 (1H, s)
131		(DMSO-d6) 3.16 (3H, s), 7.0-7.1 (1H, m), 7.25-7.45 (3H, m), 7.55-7.6 (1H, m), 7.85-7.9 (1H, m), 7.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.1 (1H, s), 12.06 (1H, s), 14.31 (1H, s)
132		(DMSO-d6) 3.13 (3H, s), 7.0-7.1 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.86 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.03 (1H, s), 14.3 (1H, s)

10

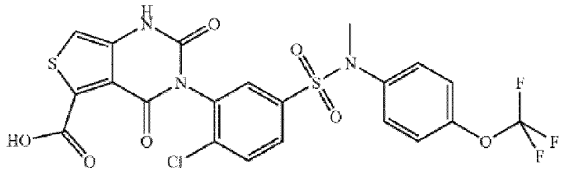
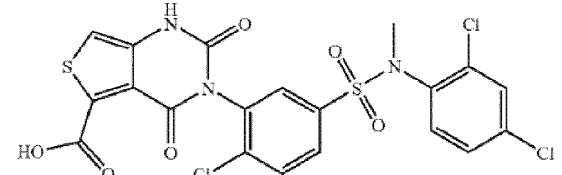
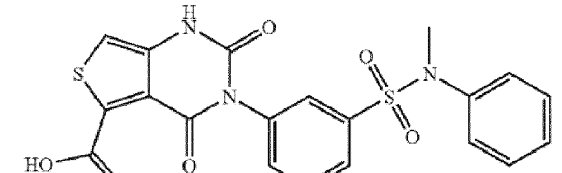
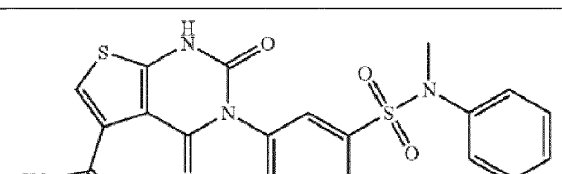
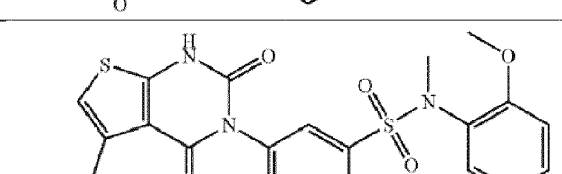
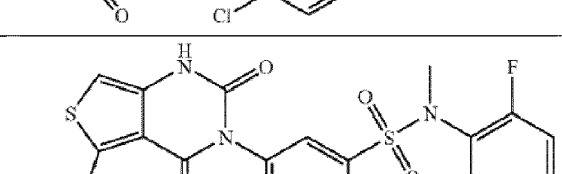
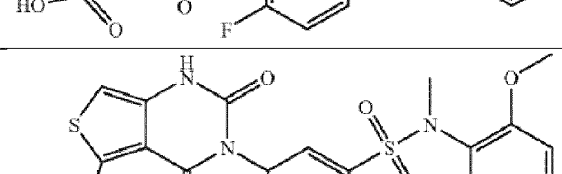
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

133		(DMSO-d6) 3.17 (3H, s), 7.2-7.3 (2H, m), 7.3-7.4 (3H, m), 7.71 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.1 Hz), 7.9 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 12.0 (1H, s), 14.25 (1H, s)
134		(DMSO-d6) 3.15 (3H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.85-7.9 (1H, m), 7.97 (1H, d, J = 8.54 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 12.03 (1H, s), 14.27 (1H, s)
135		(DMSO-d6) 3.16 (3H, s), 7.05-7.1 (2H, m), 7.25-7.4 (4H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.7-7.8 (3H, m), 11.95 (1H, s), 14.77 (1H, s)
136		(DMSO-d6) 3.16 (3H, s), 7.05-7.1 (2H, m), 7.25-7.4 (3H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.7-7.8 (3H, m), 7.98 (1H, s), 12.95 (1H, s), 14.31 (1H, s)
137		(DMSO-d6) 3.16 (3H, s), 3.47 (3H, s), 6.85-7.0 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.85-7.95 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.5-13.5 (1H, br), 13.83 (1H, brs)
138		(DMSO-d6) 3.17 (3H, s), 7.1-7.25 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 2.3 Hz), 12.03 (1H, s), 14.31 (1H, s)
139		(DMSO-d6) 3.16 (3H, s), 3.47 (3H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 1.5 Hz), 7.3-7.35 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.6-7.7 (1H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.0 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 2.5 Hz), 12.02 (1H, s), 14.32 (1H, s)

10

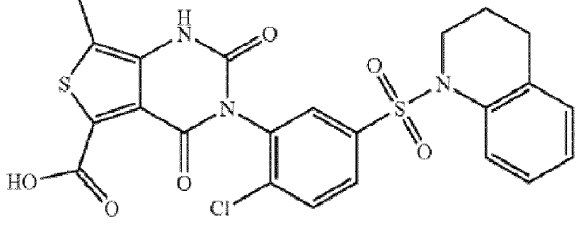
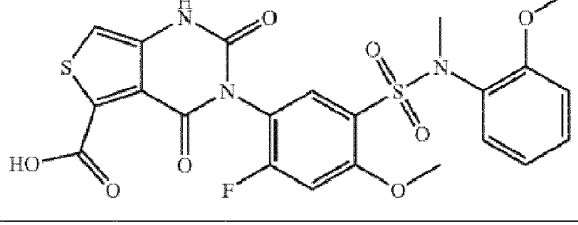
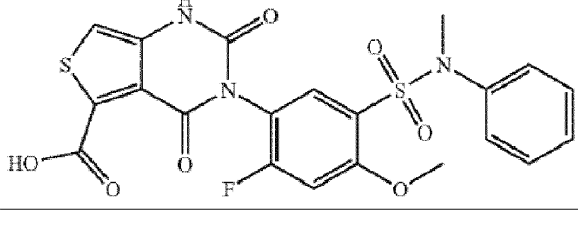
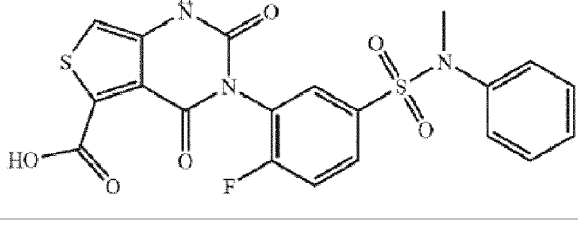
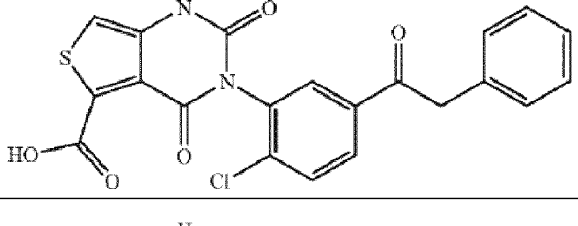
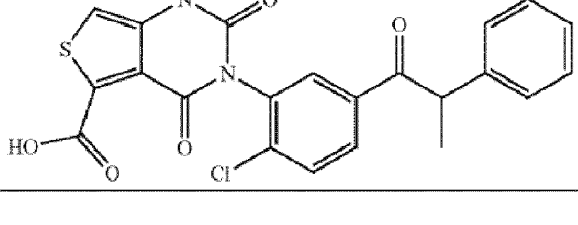
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

140		(DMSO-d6) 1.6-1.7 (2H, m), 2.45-2.55 (5H, m), 3.7-3.8 (2H, m), 7.05-7.25 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.6-7.65 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.1 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.94 (1H, s), 14.22 (1H, s)
141		(CD3OD) 3.36 (3H, s), 3.54 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.15-7.35 (4H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz)
142		(DMSO-d6) 3.3 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.15-7.4 (6H, m), 7.42 (1H, d, J = 11.7 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 11.95 (1H, s), 14.39 (1H, s)
143		(DMSO-d6) 3.17 (3H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.4 (4H, m), 7.6-7.75 (2H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 12.02 (1H, s), 14.29 (1H, s)
144		(DMSO-d6) 4.42 (2H, s), 7.2-7.45 (6H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.2 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.2 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.2 Hz), 12.06 (1H, brs), 14.32 (1H, brs)
145		(DMSO-d6) 1.4-1.5 (3H, m), 4.9-5.0 (1H, m), 7.15-7.45 (6H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.1-8.15 (1H, m), 8.2-8.3 (1H, m), 12.0-12.1 (1H, m), 14.2-14.35 (1H, m)

10

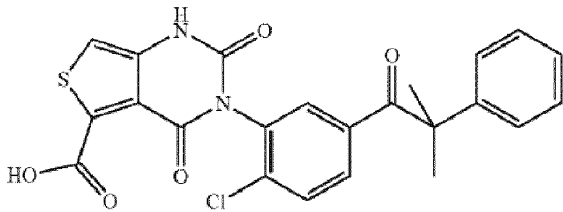
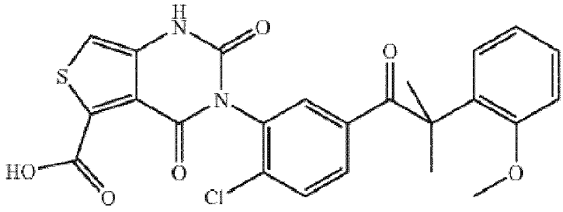
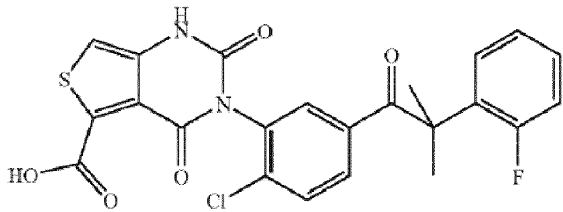
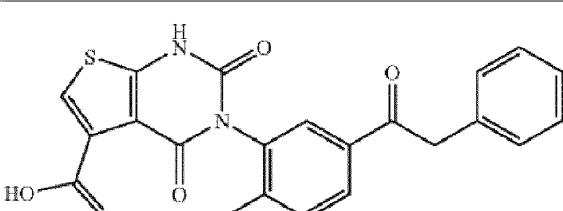
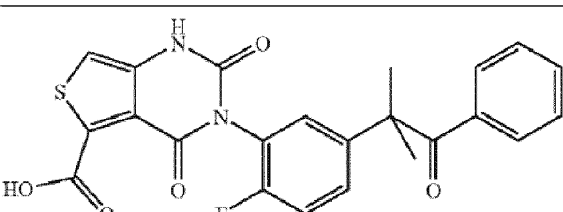
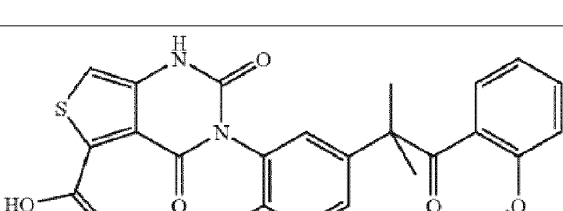
20

30

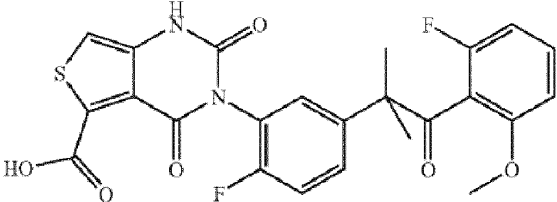
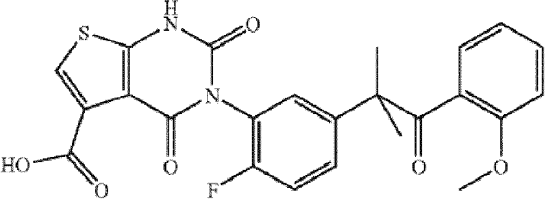
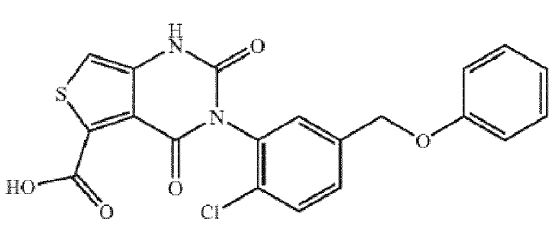
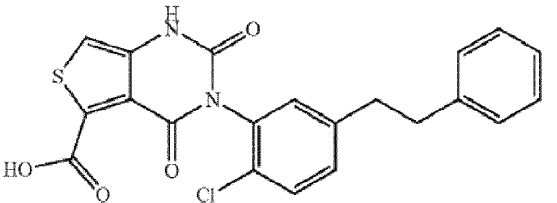
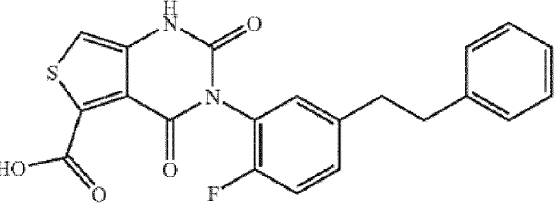
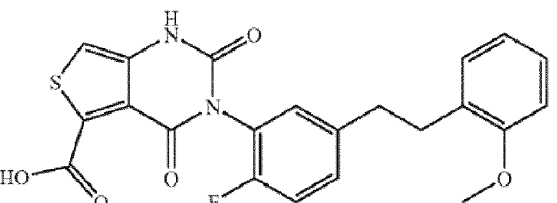
40

50

【表 1 - 2 5】

146		(DMSO-d6) 1.57 (6H, s), 7.25-7.45 (7H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 11.9-12.1 (1H, br), 14.2-14.4 (1H, br)
147		(DMSO-d6) 1.55 (3H, s), 1.57 (3H, s), 3.33 (3H, s), 6.8-6.85 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.5-7.55 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.0 (1H, s), 14.37 (1H, brs)
148		(DMSO-d6) 1.6 (3H, s), 1.62 (3H, s), 7.0-7.15 (1H, m), 7.25-7.4 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.65-7.75 (1H, m), 8.01 (1H, d, J = 2.0 Hz), 12.03 (1H, s), 14.3 (1H, brs)
149		(DMSO-d6) 4.42 (2H, s), 7.2-7.35 (5H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, s), 8.15-8.3 (2H, m), 13.84 (1H, s)
150		(DMSO-d6) 1.55 (6H, s), 7.25-7.55 (8H, m), 7.6-7.65 (1H, m), 11.99 (1H, s), 14.46 (1H, brs)
151		(DMSO-d6) 1.49 (3H, s), 1.5 (3H, s), 3.66 (3H, s), 6.55-6.65 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.25-7.5 (4H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 11.99 (1H, s), 14.5 (1H, s)

【表 1 - 2 6】

152		(DMSO-d6) 1.536 (3H, s), 1.543 (3H, s), 3.61 (3H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.3-7.4 (3H, m), 7.45-7.6 (2H, m), 11.98 (1H, s), 14.5 (1H, s)
153		(DMSO-d6) 1.49 (3H, s), 1.5 (3H, s), 3.66 (3H, s), 6.55-6.65 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.25-7.55 (4H, m), 7.94 (1H, s), 12.8-13.1 (1H, br), 14.01 (1H, s)
154		(DMSO-d6) 5.15 (2H, s), 6.9-7.1 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.4 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 12.05 (1H, s), 14.42 (1H, s)
155		(DMSO-d6) 2.85-2.95 (4H, m), 7.1-7.6 (9H, m), 12.04 (1H, s), 14.46 (1H, s)
156		(DMSO-d6) 2.8-3.0 (4H, m), 7.15-7.45 (9H, m), 12.03 (1H, s), 14.46 (1H, brs)
157		(DMSO-d6) 2.8-2.9 (4H, m), 3.79 (3H, s), 6.8-6.9 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.1-7.25 (2H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 12.02 (1H, s), 14.48 (1H, brs)

10

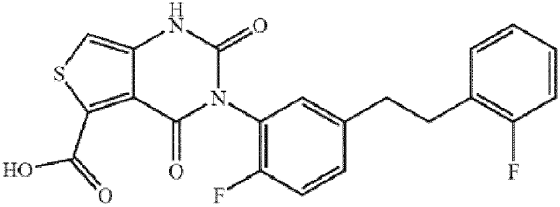
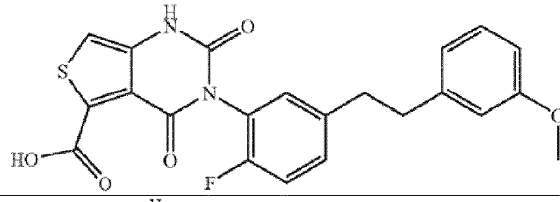
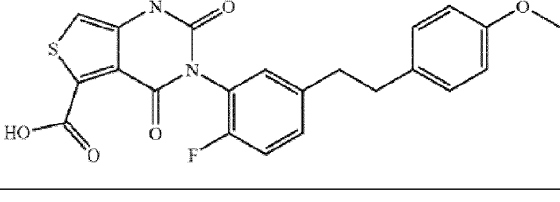
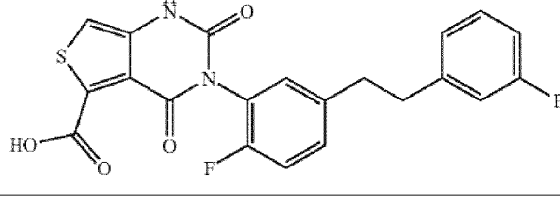
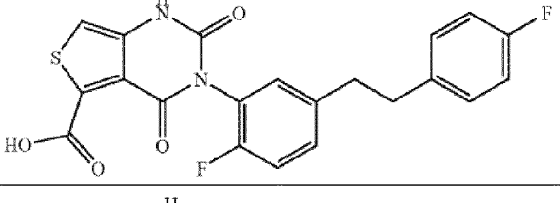
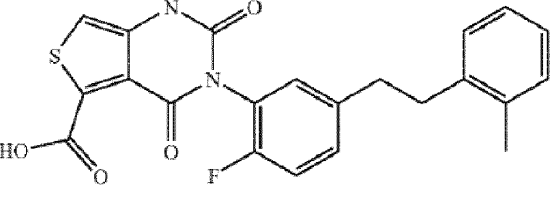
20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

158		(DMSO-d6) 2.85-3.0 (4H, m), 7.05-7.2 (2H, m), 7.2-7.45 (6H, m), 12.03 (1H, s), 14.46 (1H, brs)
159		(DMSO-d6) 2.8-2.95 (4H, m), 3.72 (3H, s), 6.7-6.85 (3H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 11.95-12.1 (1H, br), 14.35-14.55 (1H, br)
160		(DMSO-d6) 2.75-2.95 (4H, m), 3.71 (3H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 12.01 (1H, brs), 14.4-14.55 (1H, br)
161		(DMSO-d6) 2.85-3.0 (4H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.45 (5H, m), 12.03 (1H, brs), 14.3-14.6 (1H, br)
162		(DMSO-d6) 2.8-2.95 (4H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.2-7.45 (6H, m), 12.03 (1H, brs), 14.3-14.6 (1H, br)
163		(DMSO-d6) 2.28 (3H, s), 2.8-2.9 (4H, m), 7.05-7.25 (4H, m), 7.25-7.5 (4H, m), 12.04 (1H, brs), 14.47 (1H, brs)

10

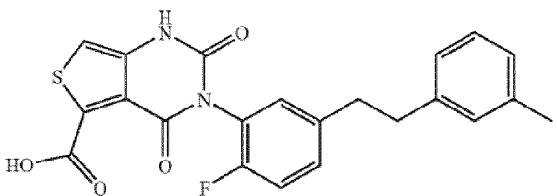
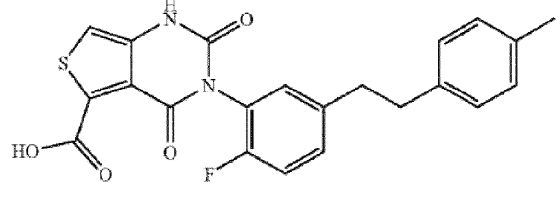
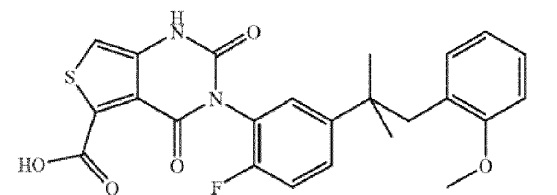
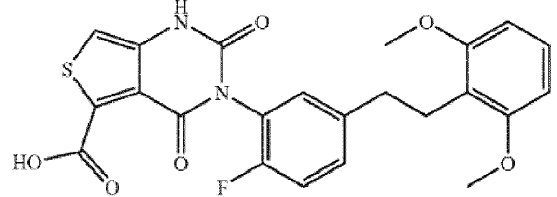
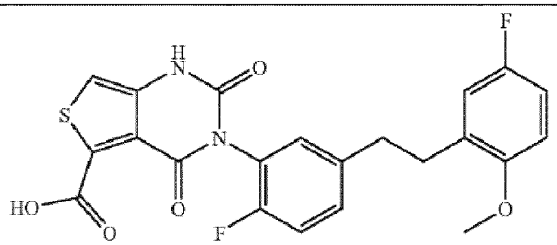
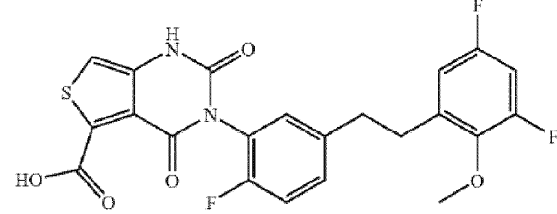
20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

164		(DMSO-d6) 2.27 (3H, s), 2.8-2.95 (4H, m), 6.95-7.1 (3H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 12.03 (1H, brs), 14.47 (1H, brs)
165		(DMSO-d6) 2.25 (3H, s), 2.8-2.95 (4H, m), 7.05-7.15 (4H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 12.03 (1H, brs), 14.35-14.6 (1H, br)
166		(DMSO-d6) 1.23 (3H, s), 1.25 (3H, s), 2.85 (2H, s), 3.67 (3H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 12.0 (1H, s), 14.55 (1H, s)
167		(DMSO-d6) 2.65-2.75 (2H, m), 2.8-2.9 (2H, m), 3.75 (6H, s), 6.55-6.7 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 12.0 (1H, s), 14.48 (1H, brs)
168		(DMSO-d6) 2.8-2.95 (4H, m), 3.77 (3H, s), 6.9-7.1 (3H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 12.01 (1H, s), 14.46 (1H, brs)
169		(DMSO-d6) 2.85-2.95 (4H, m), 3.75 (3H, s), 6.9-7.05 (1H, m), 7.05-7.2 (1H, m), 7.3-7.45 (4H, m), 12.01 (1H, s), 14.45 (1H, brs)

10

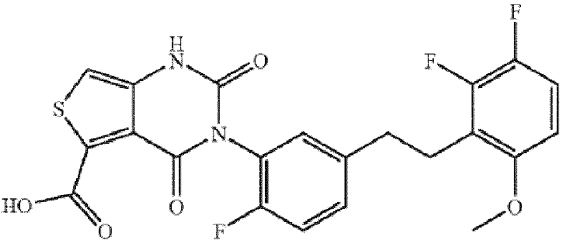
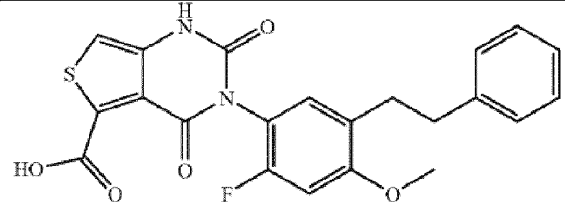
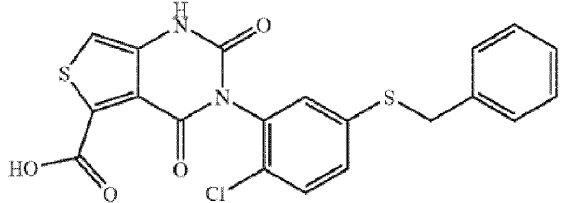
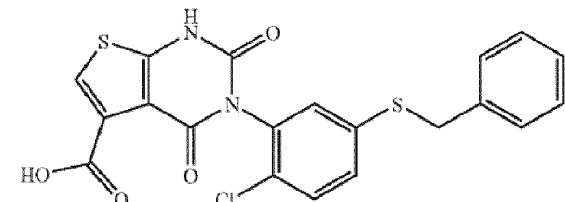
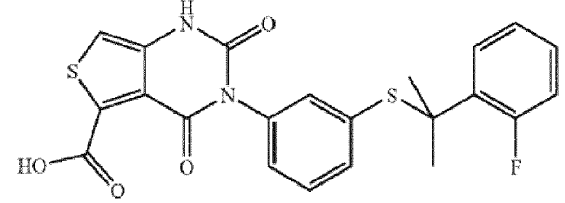
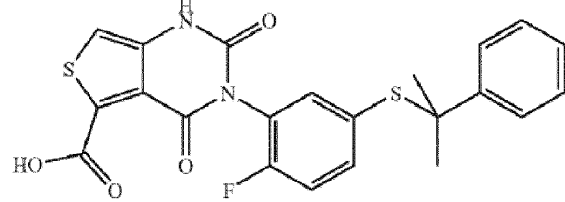
20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

170		(DMSO-d6) 2.75-2.85 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 7.15-7.35 (4H, m), 7.37 (1H, s), 11.99 (1H, s), 14.46 (1H, brs)
171		(DMSO-d6) 2.75-2.9 (4H, m), 3.86 (3H, s), 7.08 (1H, d, J = 12.2 Hz), 7.15-7.35 (6H, m), 7.38 (1H, s), 11.97 (1H, s), 14.55 (1H, brs)
172		(DMSO-d6) 4.28 (2H, s), 7.2-7.35 (3H, m), 7.35-7.5 (4H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.2 Hz), 12.06 (1H, s), 14.41 (1H, s)
173		(DMSO-d6) 4.29 (2H, s), 7.2-7.45 (6H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.94 (1H, s), 13.03 (1H, s), 13.94 (1H, s)
174		(DMSO-d6) 1.69 (6H, s), 7.0-7.2 (4H, m), 7.25-7.4 (5H, m), 11.89 (1H, s), 14.86 (1H, s)
175		(DMSO-d6) 4.24 (2H, s), 7.2-7.5 (8H, m), 7.62 (1H, dd, J = 6.7 Hz, 2.2 Hz), 12.05 (1H, s), 14.41 (1H, s)

10

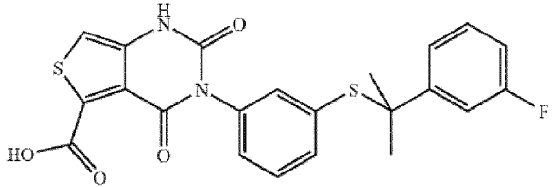
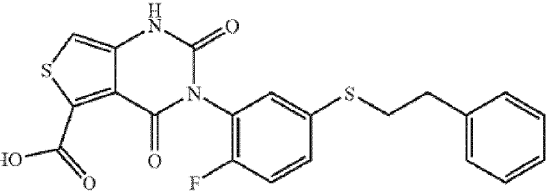
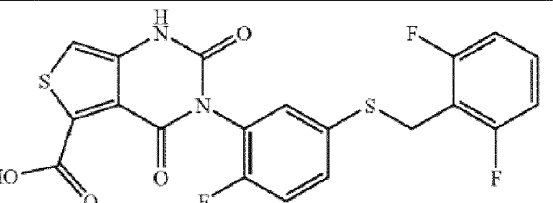
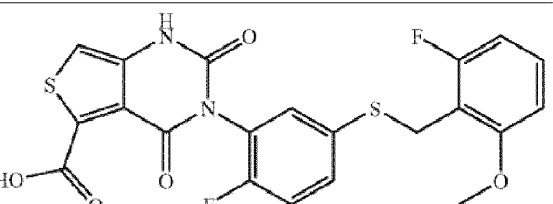
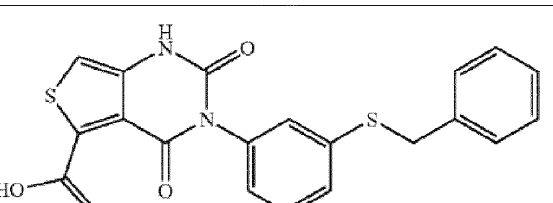
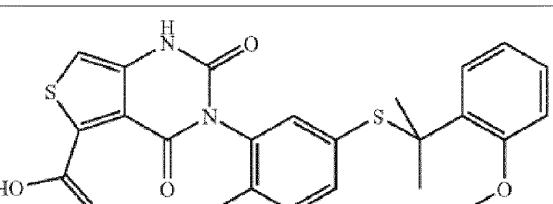
20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

176		(DMSO-d6) 1.65 (6H, s), 7.0-7.1 (1H, m), 7.1-7.45 (8H, m), 11.88 (1H, s), 14.83 (1H, s)
177		(DMSO-d6) 2.8-2.9 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 7.15-7.55 (8H, m), 7.58 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 2.3 Hz)
178		(DMSO-d6) 4.21 (2H, s), 7.0-7.15 (2H, m), 7.3-7.45 (3H, m), 7.5-7.65 (2H, m), 12.0 (1H, s), 14.37 (1H, s)
179		(DMSO-d6) 3.76 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.75-6.9 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.45-7.6 (2H, m)
180		(DMSO-d6) 4.27 (2H, s), 7.15-7.5 (10H, m), 11.93 (1H, s), 14.88 (1H, s)
181		(DMSO-d6) 1.65-1.7 (6H, m), 3.86 (3H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 7.0-7.15 (3H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 6.9 Hz, 2.2 Hz), 11.98 (1H, s), 14.38 (1H, s)

10

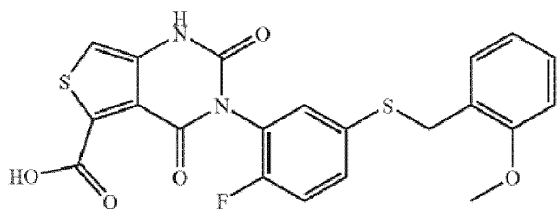
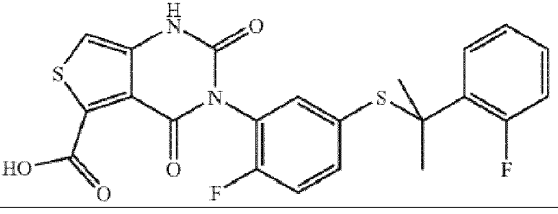
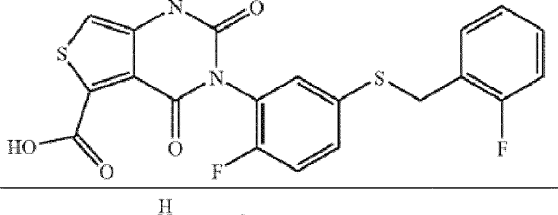
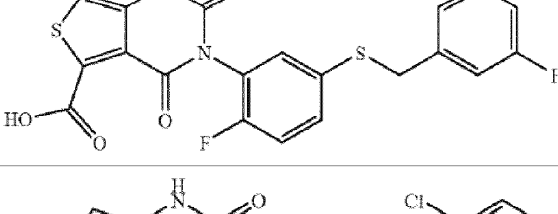
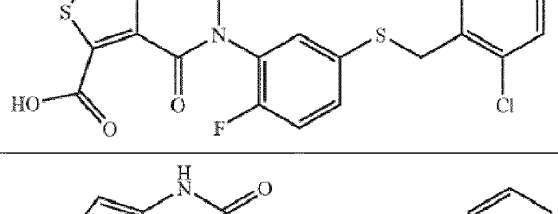
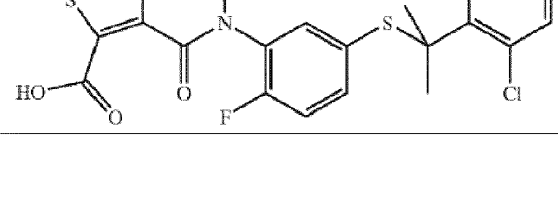
20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

182		(DMSO-d6) 3.79 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.8-6.9 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J = 7.0 Hz, 2.2 Hz), 12.02 (1H, s), 14.39 (1H, s)
183		(DMSO-d6) 1.69 (6H, s), 7.0-7.35 (6H, m), 7.37 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J = 6.7 Hz, 2.2 Hz), 11.98 (1H, s), 14.37 (1H, brs)
184		(DMSO-d6) 4.24 (2H, s), 7.05-7.25 (2H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 2.5 Hz), 12.03 (1H, s), 14.38 (1H, s)
185		(DMSO-d6) 4.25 (2H, s), 7.0-7.1 (1H, m), 7.15-7.2 (2H, m), 7.25-7.5 (4H, m), 7.62 (1H, dd, J = 6.7 Hz, 2.3 Hz), 12.03 (1H, s), 14.37 (1H, s)
186		(DMSO-d6) 4.4 (2H, s), 7.3-7.6 (6H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 12.01 (1H, s), 14.37 (1H, s)
187		(DMSO-d6) 1.75-1.8 (6H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.3 (4H, m), 7.37 (1H, s), 7.4-7.5 (2H, m), 11.97 (1H, s), 14.37 (1H, s)

10

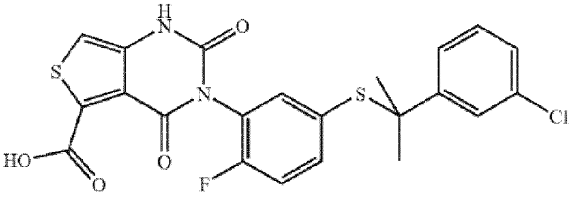
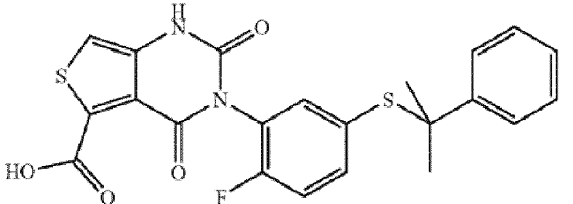
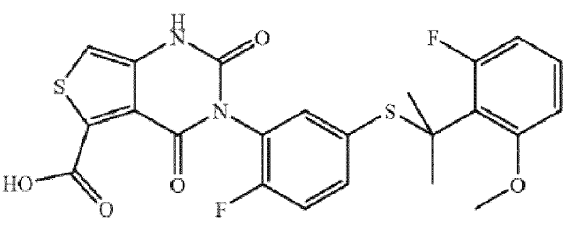
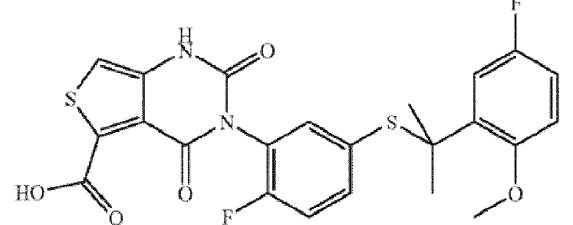
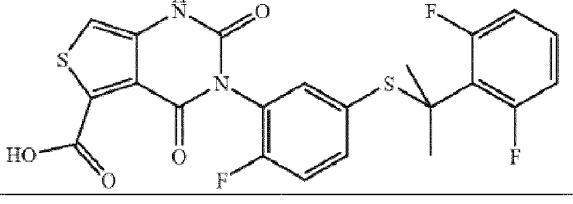
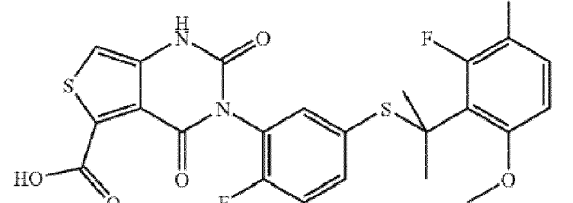
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

188		(DMSO-d6) 1.65 (6H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.25-7.45 (6H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 12.0 (1H, s), 14.38 (1H, s)
189		(DMSO-d6) 1.64 (6H, s), 7.15-7.35 (5H, m), 7.37 (1H, s), 7.4-7.45 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 7.3 Hz, 2.3 Hz), 11.99 (1H, s), 14.37 (1H, brs)
190		(DMSO-d6) 1.75-1.85 (6H, m), 3.77 (3H, s), 6.6-6.7 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.2-7.35 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.4-7.45 (1H, m), 11.97 (1H, s), 14.4 (1H, brs)
191		(DMSO-d6) 1.65-1.7 (6H, m), 3.85 (3H, s), 6.75-6.8 (1H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.4 (1H, dd, J = 7.3 Hz, 2.2 Hz), 11.98 (1H, s), 14.39 (1H, brs)
192		(DMSO-d6) 1.81 (6H, s), 6.9-7.05 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.25-7.4 (3H, m), 7.45-7.5 (1H, m), 11.97 (1H, s), 14.38 (1H, brs)
193		(DMSO-d6) 1.8-1.85 (6H, m), 3.76 (3H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 7.15-7.45 (5H, m), 11.98 (1H, s), 14.38 (1H, brs)

10

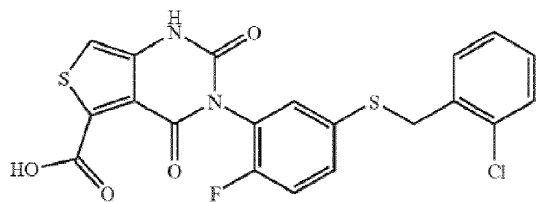
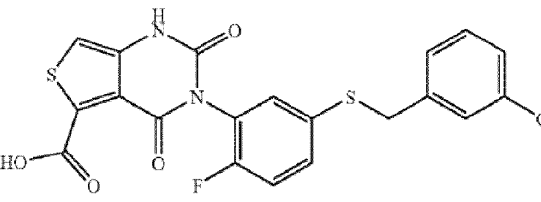
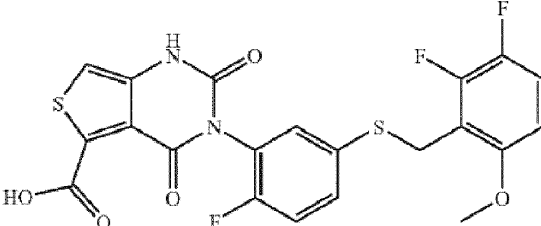
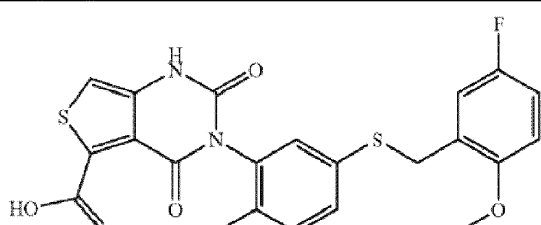
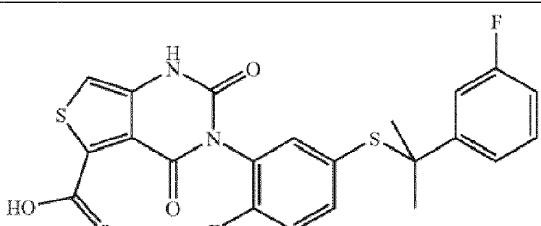
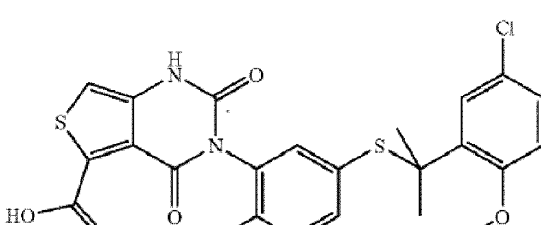
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

194		(DMSO-d6) 4.29 (2H, s), 7.2-7.35 (2H, m), 7.35-7.55 (5H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 12.02 (1H, s), 14.38 (1H, brs)
195		(DMSO-d6) 4.24 (2H, s), 7.25-7.5 (7H, m), 7.6-7.65 (1H, m), 12.03 (1H, s), 14.38 (1H, brs)
196		(DMSO-d6) 3.73 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.75- 6.85 (1H, m), 7.1-7.6 (5H, m)
197		(DMSO-d6) 3.77 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.95- 7.15 (3H, m), 7.35-7.5 (3H, m), 7.6-7.65 (1H, m), 12.06 (1H, s), 14.41 (1H, s)
198		(DMSO-d6) 1.6-1.7 (6H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.3-7.4 (3H, m), 7.5-7.55 (1H, m), 12.01 (1H, s), 14.4 (1H, s)
199		(DMSO-d6) 1.66 (3H, s), 1.67 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.0 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.1-7.2 (1H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m), 12.01 (1H, s), 14.41 (1H, brs)

10

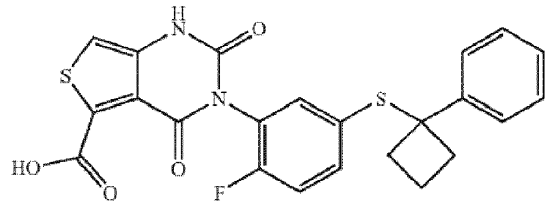
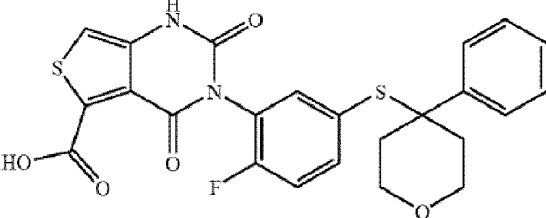
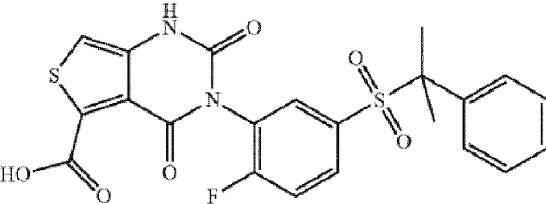
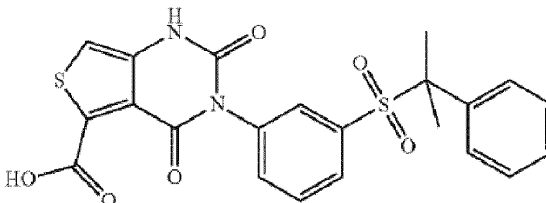
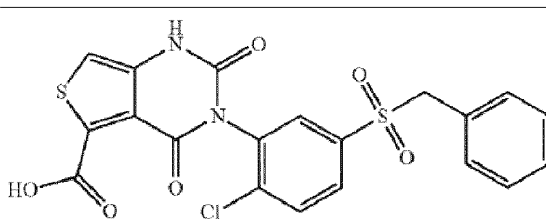
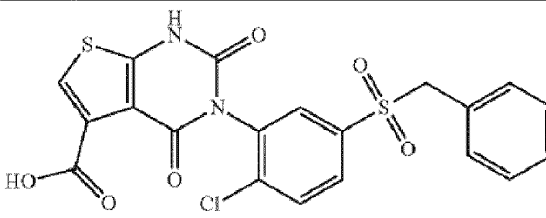
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

200		(DMSO-d6) 1.75-1.9 (1H, m), 2.15-2.3 (1H, m), 2.4-2.65 (4H, m), 7.0-7.2 (4H, m), 7.2- 7.35 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.45-7.5 (1H, m), 11.98 (1H, s), 14.41 (1H, brs)
201		(DMSO-d6) 2.05-2.25 (4H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.15-7.4 (8H, m), 11.98 (1H, s), 14.38 (1H, brs)
202		(DMSO-d6) 1.73 (6H, s), 7.3-7.4 (7H, m), 7.5- 7.6 (1H, m), 7.95 (1H, dd, J = 6.7 Hz, 2.2 Hz), 12.01 (1H, s), 14.25 (1H, s)
203		(DMSO-d6) 1.7 (6H, s), 6.89 (1H, s), 7.2-7.4 (6H, m), 7.5-7.7 (3H, m)
204		(DMSO-d6) 4.77 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 12.08 (1H, s), 14.26 (1H, s)
205		(DMSO-d6) 4.77 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.8-8.0 (3H, m), 8.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.78 (1H, s)

10

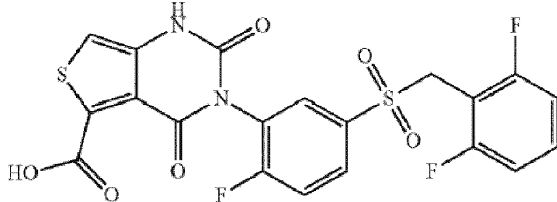
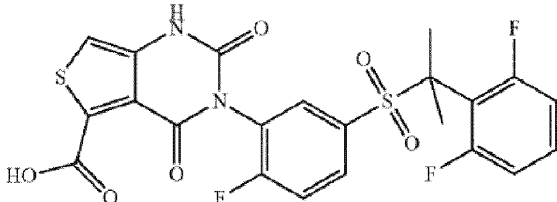
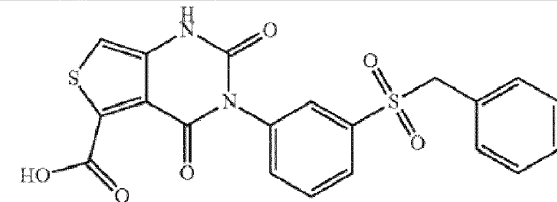
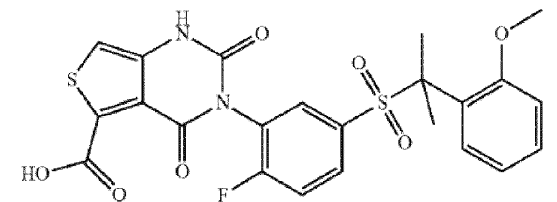
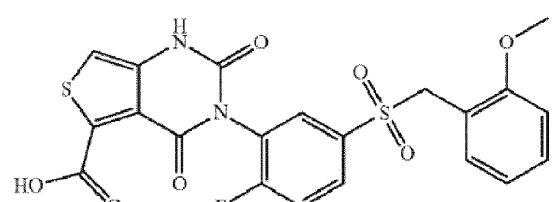
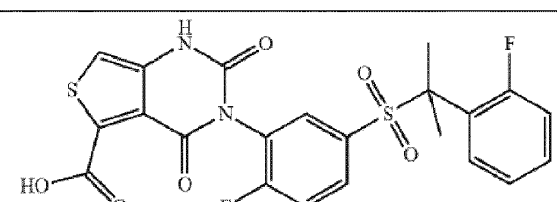
20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

206		(DMSO-d6) 4.76 (2H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.4-7.55 (1H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 7.95-8.1 (2H, m), 12.02 (1H, s), 14.26 (1H, s)
207		(DMSO-d6) 1.89 (6H, s), 7.0-7.1 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 8.0-8.1 (1H, m), 12.0 (1H, s), 14.28 (1H, s)
208		(DMSO-d6) 4.72 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.7-7.95 (4H, m), 11.97 (1H, s), 14.72 (1H, s)
209		(DMSO-d6) 1.86 (6H, s), 3.35 (3H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.9-7.0 (1H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.4-7.45 (1H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 12.0 (1H, s), 14.29 (1H, s)
210		(DMSO-d6) 3.46 (3H, s), 4.63 (2H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.2-7.35 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.6-7.75 (2H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 12.02 (1H, s), 14.26 (1H, s)
211		(DMSO-d6) 1.81 (6H, s), 7.05-7.2 (2H, m), 7.3-7.45 (3H, m), 7.5-7.65 (2H, m), 7.98 (1H, dd, J = 6.7 Hz, 2.3 Hz), 12.01 (1H, s), 14.27 (1H, s)

10

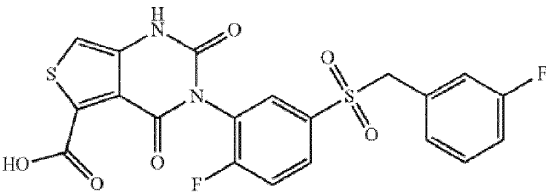
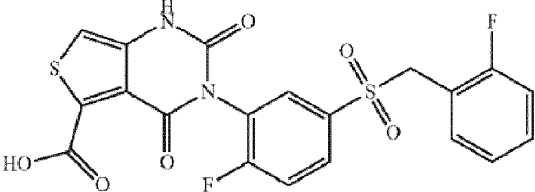
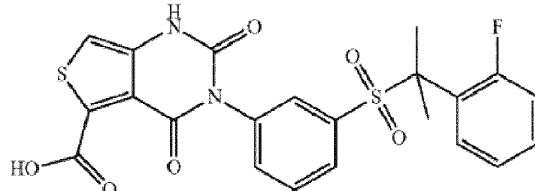
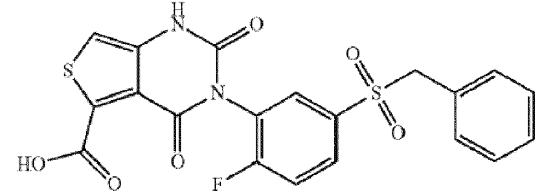
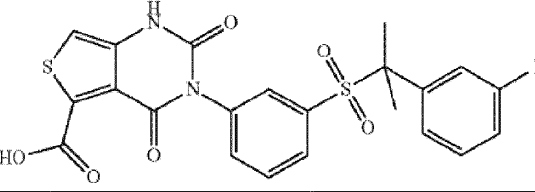
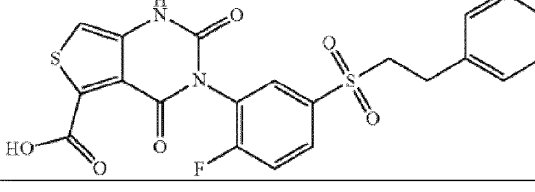
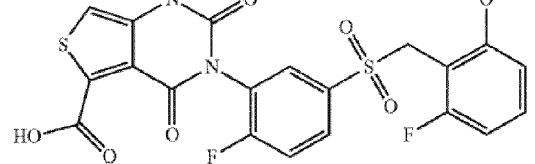
20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

212		(DMSO-d6) 4.81 (2H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.7-7.75 (1H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 2.6 Hz), 12.05 (1H, s), 14.24 (1H, s)
213		(DMSO-d6) 4.7-4.8 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 8.05 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 2.5 Hz), 12.03 (1H, s), 14.25 (1H, s)
214		(DMSO-d6) 1.75-1.85 (6H, m), 7.05-7.2 (2H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.6-7.8 (3H, m), 11.91 (1H, s), 14.72 (1H, s)
215		(DMSO-d6) 4.74 (2H, s), 7.15-7.2 (2H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.07 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 2.5 Hz), 12.04 (1H, s), 14.24 (1H, s)
216		(DMSO-d6) 1.72 (6H, s), 7.1-7.25 (3H, m), 7.3-7.45 (3H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 11.92 (1H, s), 14.7 (1H, s)
217		(DMSO-d6) 2.85-2.95 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 7.15-7.3 (5H, m), 7.37 (1H, s), 7.7-7.8 (1H, m), 8.1-8.15 (1H, m), 8.27 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 2.6 Hz), 12.05 (1H, s), 14.23 (1H, brs)
218		(DMSO-d6) 3.47 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.8-6.9 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 7.95-8.05 (1H, m), 12.0 (1H, s), 14.27 (1H, brs)

10

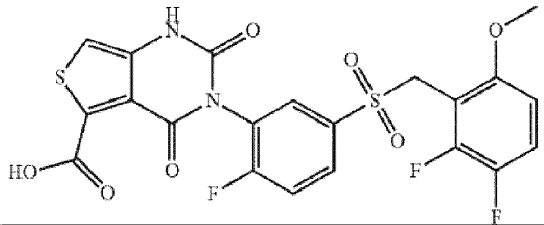
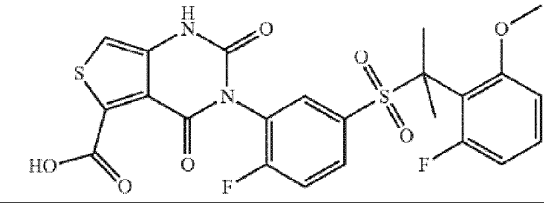
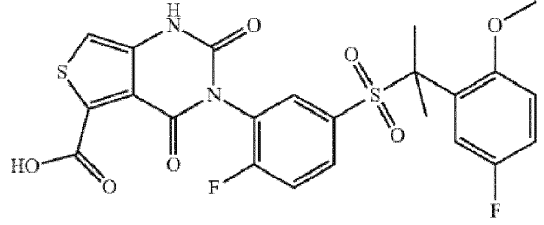
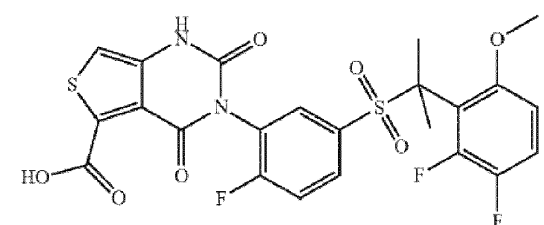
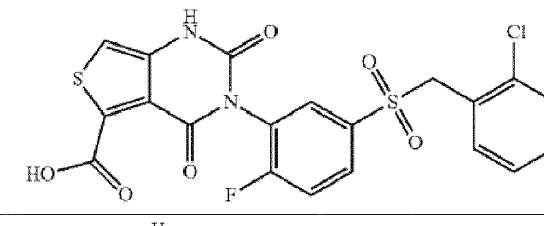
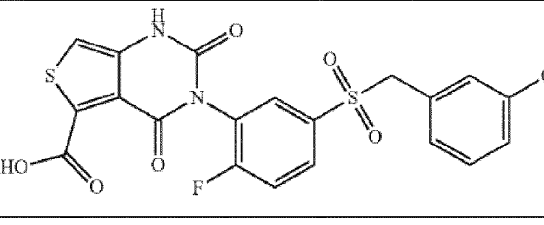
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

219		(DMSO-d6) 3.45 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.7-6.75 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.85-8.0 (2H, m), 12.01 (1H, s), 14.25 (1H, brs)
220		(DMSO-d6) 1.9-2.0 (6H, m), 3.38 (3H, s), 6.65-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.55-7.6 (1H, m), 7.95-8.0 (1H, m), 12.0 (1H, s), 14.28 (1H, brs)
221		(DMSO-d6) 1.85 (6H, s), 3.34 (3H, s), 6.84 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 5.2 Hz), 7.1-7.25 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.4-7.45 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 12.0 (1H, s), 14.29 (1H, brs)
222		(DMSO-d6) 1.9-2.0 (6H, m), 3.36 (3H, s), 6.65-6.7 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.5-7.65 (2H, m), 7.95-8.0 (1H, m), 12.0 (1H, s), 14.28 (1H, brs)
223		(DMSO-d6) 4.85 (2H, s), 7.3-7.45 (5H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.05-8.1 (1H, m), 12.03 (1H, s), 14.25 (1H, brs)
224		(DMSO-d6) 4.81 (2H, s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 8.05-8.1 (1H, m), 12.05 (1H, s), 14.24 (1H, brs)

10

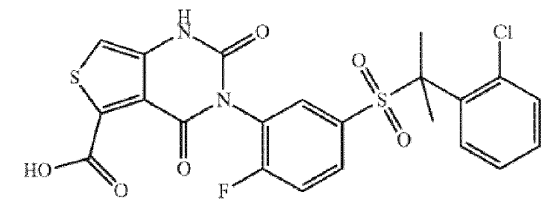
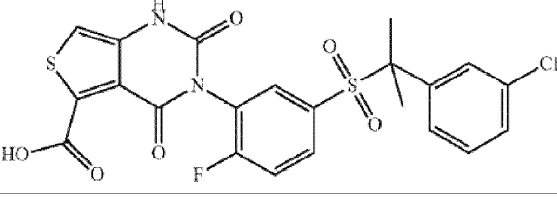
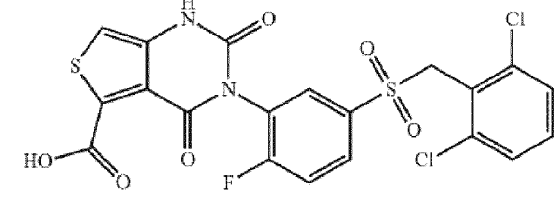
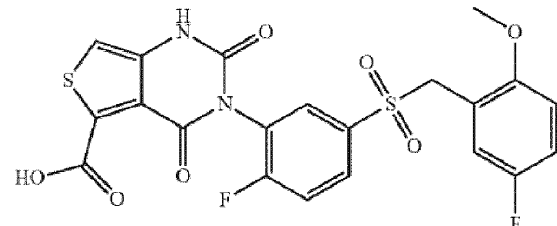
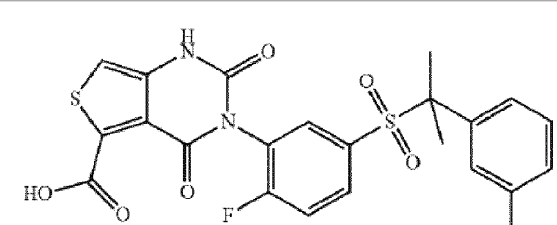
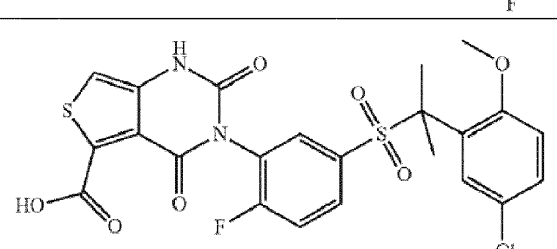
20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

225		(DMSO-d6) 1.95 (6H, s), 7.25-7.45 (5H, m), 7.5-7.65 (2H, m), 8.03 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 2.4 Hz), 12.0 (1H, s), 14.28 (1H, s)
226		(DMSO-d6) 1.72 (6H, s), 7.3-7.5 (6H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J = 6.7 Hz, 2.3 Hz), 12.02 (1H, s), 14.25 (1H, s)
227		(DMSO-d6) 4.96 (2H, s), 7.35-7.45 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.85- 7.95 (1H, m), 8.15-8.2 (1H, m), 12.05 (1H, s), 14.28 (1H, s)
228		(DMSO-d6) 3.43 (3H, s), 4.6-4.7 (2H, m), 6.85-6.9 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.65-7.7 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 7.9- 8.0 (1H, m), 12.04 (1H, s), 14.29 (1H, s)
229		(DMSO-d6) 1.72 (3H, s), 1.73 (3H, s), 7.15- 7.25 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.6 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.9-8.0 (1H, m), 12.04 (1H, s), 14.28 (1H, brs)
230		(DMSO-d6) 1.86 (6H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35-7.45 (4H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.95-8.0 (1H, m), 12.03 (1H, s), 14.3 (1H, brs)

10

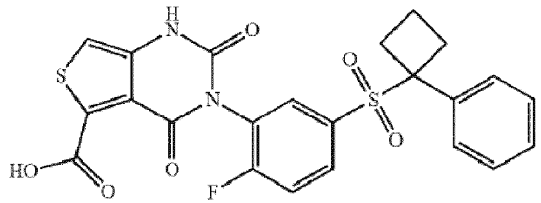
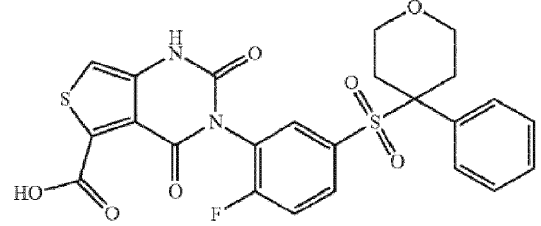
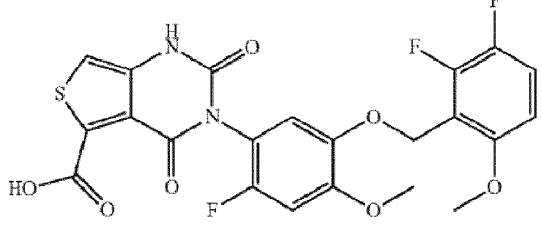
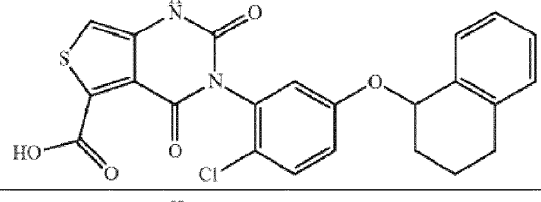
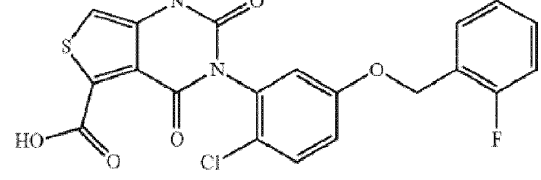
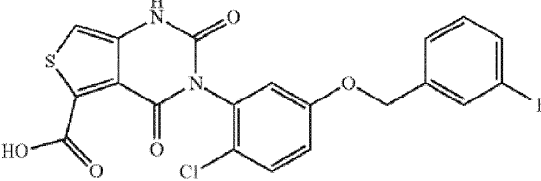
20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

231		(DMSO-d6) 1.8-1.95 (1H, m), 2.0-2.15 (1H, m), 2.55-2.7 (2H, m), 3.0-3.15 (2H, m), 6.95- 7.05 (2H, m), 7.2-7.35 (4H, m), 7.37 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 12.0 (1H, s), 14.28 (1H, brs)
232		(DMSO-d6) 2.2-2.35 (2H, m), 3.05-3.2 (2H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 7.2-7.4 (7H, m), 7.45- 7.55 (1H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 12.02 (1H, s), 14.25 (1H, brs)
233		(DMSO-d6) 3.75-3.85 (6H, m), 4.96 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.26 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.39 (1H, s), 7.4-7.55 (1H, m), 12.0 (1H, s), 14.53 (1H, s)
234		(DMSO-d6) 1.7-2.1 (4H, m), 2.65-2.9 (2H, m), 5.45-5.5 (1H, m), 7.1-7.45 (7H, m), 7.57 (1H, d, J = 9.0 Hz), 12.0-12.1 (1H, m), 14.45 (1H, s)
235		(DMSO-d6) 5.14 (2H, s), 7.15-7.5 (6H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 12.05 (1H, s), 14.43 (1H, s)
236		(DMSO-d6) 5.14 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.5 (5H, m), 7.58 (1H, d, J = 9.1 Hz), 12.05 (1H, s), 14.43 (1H, s)

10

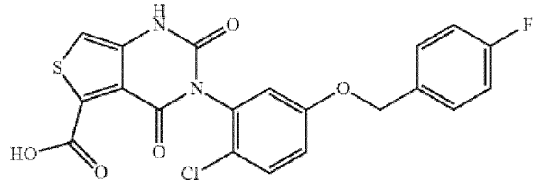
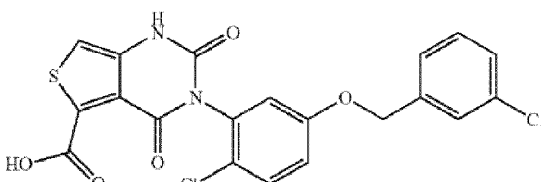
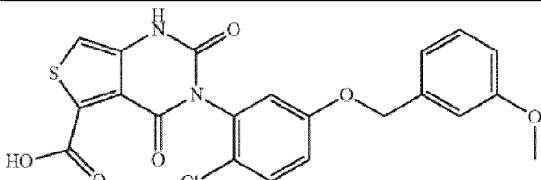
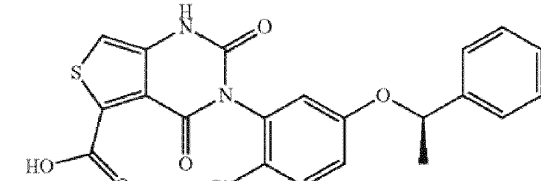
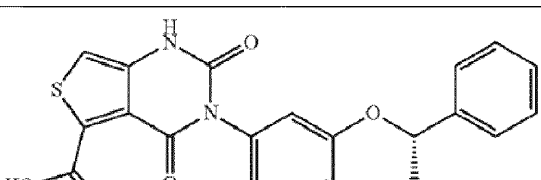
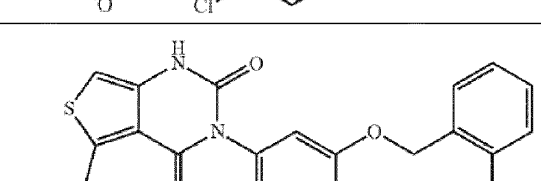
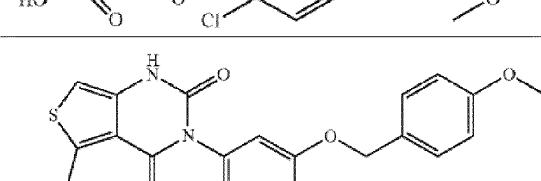
20

30

40

50

【表 1 - 4 0】

237		(DMSO-d6) 5.09 (2H, s), 7.15-7.3 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.41 (1H, s), 7.5-7.6 (3H, m), 12.04 (1H, s), 14.44 (1H, s)
238		(DMSO-d6) 5.13 (2H, s), 7.19 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.0 Hz), 7.3-7.5 (5H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 12.05 (1H, s), 14.44 (1H, s)
239		(DMSO-d6) 3.76 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.0-7.05 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.1 Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 9.1 Hz), 12.04 (1H, s), 14.44 (1H, s)
240		(DMSO-d6) 1.5-1.6 (3H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 6.1 Hz, 2.9 Hz), 7.25-7.5 (7H, m), 11.95-12.1 (1H, m), 14.42 (1H, s)
241		(DMSO-d6) 1.5-1.6 (3H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 6.1 Hz, 2.9 Hz), 7.25-7.5 (7H, m), 11.95-12.1 (1H, m), 14.42 (1H, s)
242		(DMSO-d6) 3.82 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.95-7.0 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 2.9 Hz), 7.3-7.45 (4H, m), 7.56 (1H, d, J = 9.1 Hz), 12.04 (1H, s), 14.46 (1H, s)
243		(DMSO-d6) 3.76 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.15-7.2 (1H, m), 7.3 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 9.0 Hz), 12.04 (1H, s), 14.46 (1H, s)

10

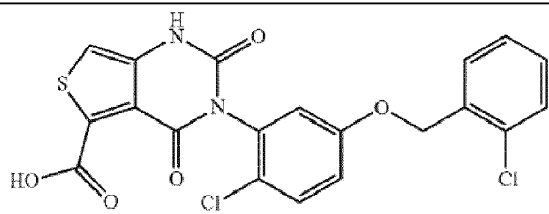
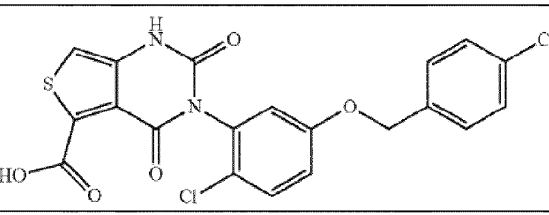
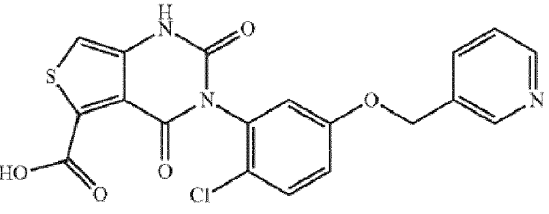
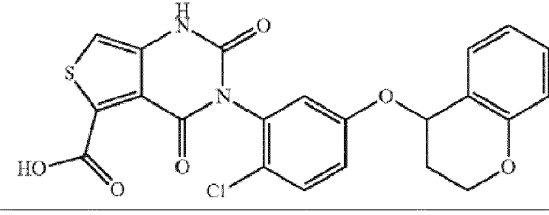
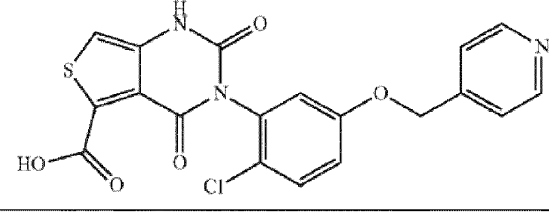
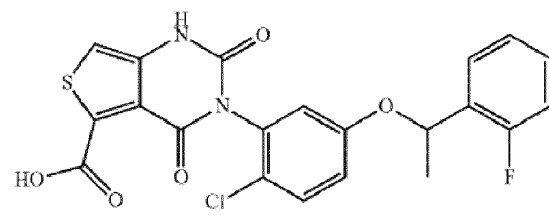
20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

244		(DMSO-d6) 5.18 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.7 Hz), 7.25-7.4 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.58 (1H, d, J = 4.5 Hz), 11.0-12.5 (1H, br)
245		(DMSO-d6) 5.11 (2H, s), 7.15-7.2 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.41 (1H, s), 7.45-7.55 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.6 Hz), 12.06 (1H, s), 14.43 (1H, s)
246		(DMSO-d6) 5.16 (2H, s), 7.1-7.25 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.4-7.5 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.85-7.95 (1H, m), 8.5-8.6 (1H, m), 8.69 (1H, s), 11.0-13.0 (1H, br)
247		(DMSO-d6) 2.1-2.25 (2H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 6.8-6.95 (2H, m), 7.2-7.35 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.7 Hz), 12.0-12.05 (1H, m), 14.42 (1H, s)
248		(DMSO-d6) 5.2 (2H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.3 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.4-7.5 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.55-8.65 (2H, m), 11.0-13.0 (1H, br)
249		(DMSO-d6) 1.6 (3H, d, J = 6.3 Hz), 5.65-5.75 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.15-7.3 (3H, m), 7.3-7.45 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 11.95-12.1 (1H, m), 14.42 (1H, s)

10

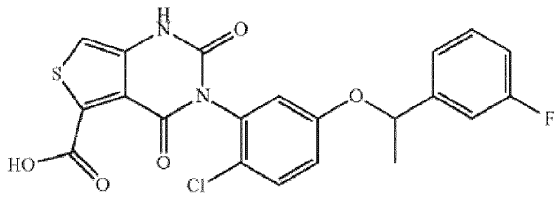
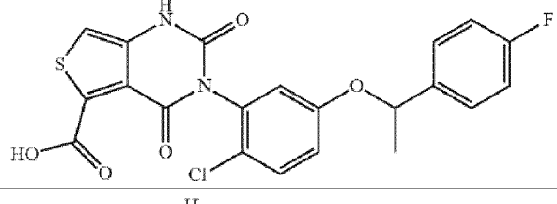
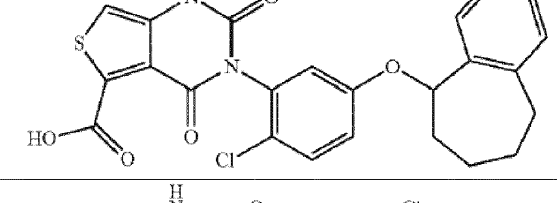
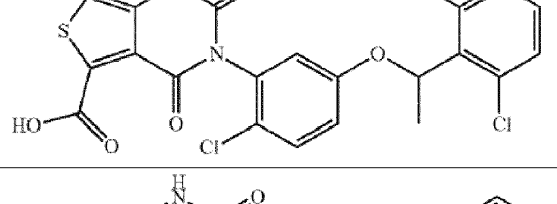
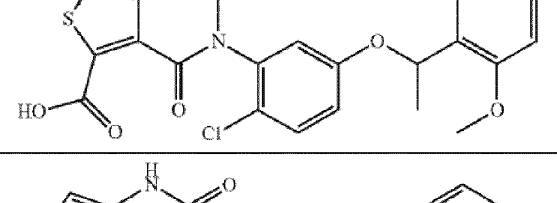
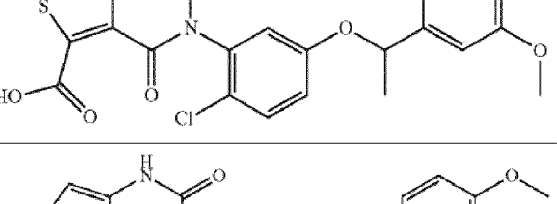
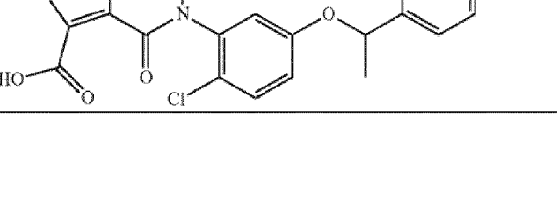
20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

250		(DMSO-d6) 1.5-1.6 (3H, m), 5.5-5.6 (1H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.2-7.3 (3H, m), 7.35- 7.55 (3H, m), 11.95-12.0 (1H, m), 14.41 (1H, s)
251		(DMSO-d6) 1.5-1.6 (3H, m), 5.45-5.6 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.4 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.45-7.55 (3H, m), 11.95- 12.05 (1H, m), 14.42 (1H, s)
252		(DMSO-d6) 1.35-1.5 (1H, m), 1.65-2.05 (5H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 5.45-5.6 (1H, m), 7.05-7.2 (4H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.8 Hz), 12.02 (1H, s), 14.43 (1H, s)
253		(DMSO-d6) 1.73 (3H, d, J = 6.6 Hz), 6.07 (1H, q, J = 6.6 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.0 Hz), 7.15-7.2 (1H, m), 7.3- 7.4 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 12.0 (1H, s), 14.4 (1H, s)
254		(DMSO-d6) 1.53 (3H, d, J = 6.2 Hz), 5.68 (1H, q, J = 6.2 Hz), 6.85-7.0 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.2 (1H, t, J = 3.2 Hz), 7.25-7.4 (3H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.3 Hz), 12.01 (1H, s), 14.45 (1H, s)
255		(DMSO-d6) 1.5-1.6 (3H, m), 3.7-3.75 (3H, m), 5.4-5.5 (1H, m), 6.8-6.9 (1H, m), 6.95- 7.1 (3H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 1.6 Hz), 11.95-12.05 (1H, m), 14.43 (1H, s)
256		(DMSO-d6) 1.5-1.6 (3H, m), 3.73 (3H, s), 5.4-5.5 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.0- 7.05 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.44 (1H, s)

10

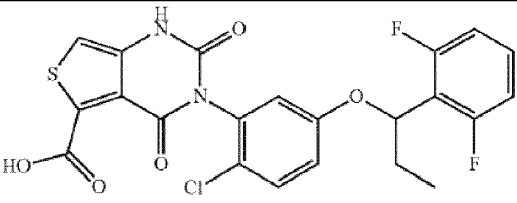
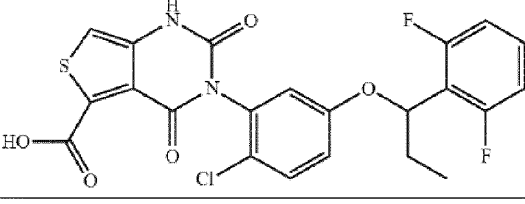
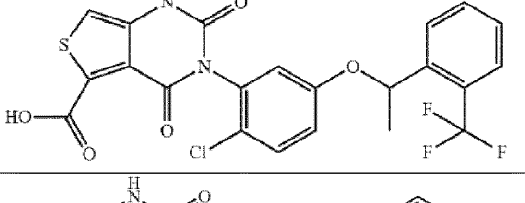
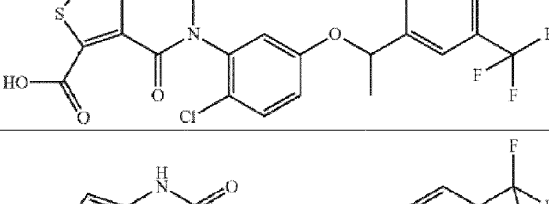
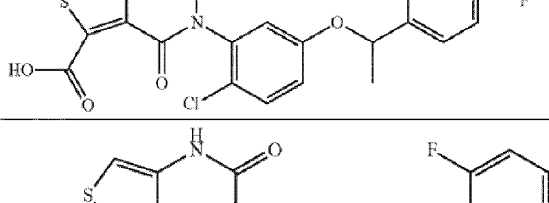
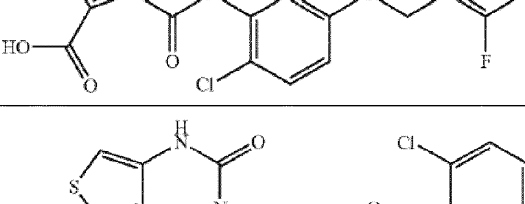
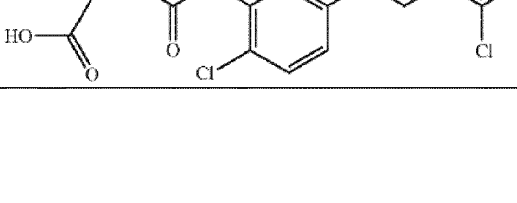
20

30

40

50

【表 1 - 4 3】

257		(DMSO-d6) 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.9-2.05 (1H, m), 2.1-2.25 (1H, m), 5.55 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.95-7.25 (4H, m), 7.35-7.5 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.95-12.05 (1H, m), 14.4 (1H, s)
258		(DMSO-d6) 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.9-2.05 (1H, m), 2.1-2.25 (1H, m), 5.5-5.6 (1H, m), 6.95-7.25 (4H, m), 7.35-7.5 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 6.7 Hz), 12.99 (1H, s), 13.8-14.0 (1H, m)
259		(DMSO-d6) 1.55-1.65 (3H, m), 5.65-5.8 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.45-7.6 (2H, m), 7.7-7.85 (3H, m), 12.03 (1H, s), 14.41 (1H, s)
260		(DMSO-d6) 1.55-1.65 (3H, m), 5.6-5.7 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.25-7.3 (1H, m), 7.4 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.45-7.55 (1H, m), 7.55-7.85 (4H, m), 11.95-12.1 (1H, m), 14.4 (1H, s)
261		(DMSO-d6) 1.55-1.65 (3H, m), 5.6-5.7 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.25 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 3.0 Hz), 7.4 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.45-7.55 (1H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 11.95-12.1 (1H, m), 14.4 (1H, s)
262		(DMSO-d6) 5.13 (2H, s), 7.15-7.3 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.4 (1H, s), 7.5-7.65 (2H, m), 12.03 (1H, s), 14.4 (1H, s)
263		(DMSO-d6) 5.24 (2H, s), 7.2-7.65 (7H, m), 12.02 (1H, s), 14.39 (1H, s)

10

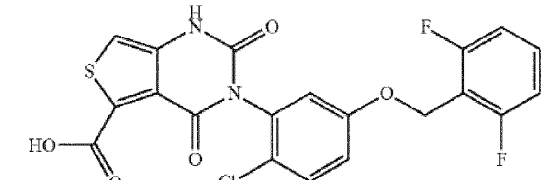
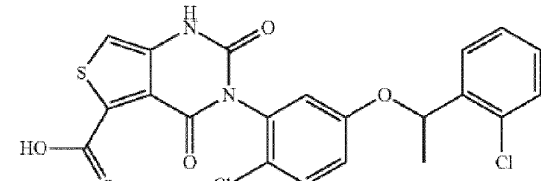
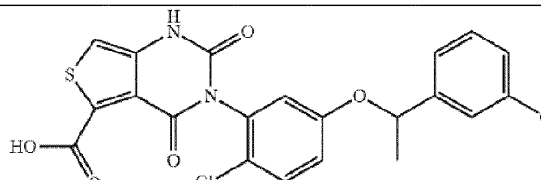
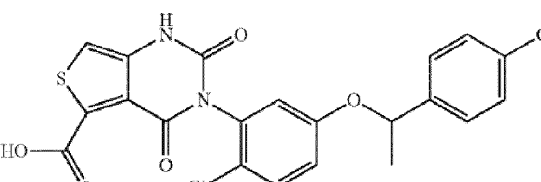
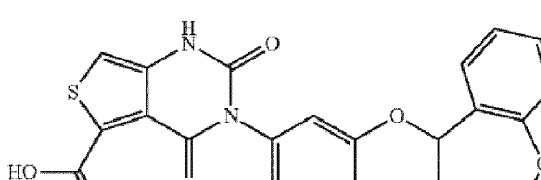
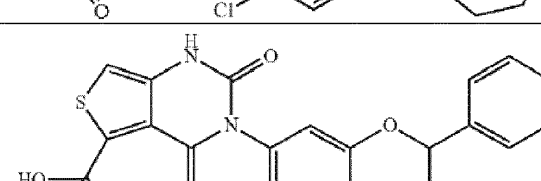
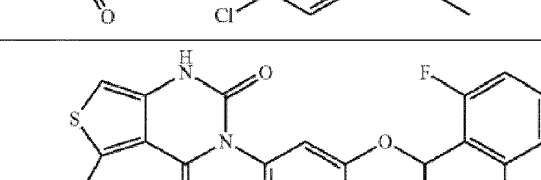
20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

264		(DMSO-d6) 5.12 (2H, s), 7.15-7.25 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.5-7.65 (2H, m), 7.94 (1H, s), 12.8-13.2 (1H, br), 13.93 (1H, s)
265		(DMSO-d6) 1.59 (3H, d, J = 6.3 Hz), 5.71 (1H, q, J = 6.3 Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.2- 7.25 (1H, m), 7.3-7.45 (3H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.39 (1H, s)
266		(DMSO-d6) 1.56 (3H, d, J = 6.2 Hz), 5.45-5.6 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.2- 7.55 (7H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.39 (1H, s)
267		(DMSO-d6) 1.5-1.6 (3H, m), 5.45-5.6 (1H, m), 7.0-7.05 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 3.0 Hz), 7.35-7.5 (6H, m), 11.9- 12.05 (1H, m), 14.39 (1H, s)
268		(DMSO-d6) 1.9-2.15 (4H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.1-4.25 (1H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 6.95-7.45 (7H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.9 Hz), 11.95-12.05 (1H, m), 14.42 (1H, s)
269		(DMSO-d6) 0.91 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.75-2.0 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.95- 7.05 (1H, m), 7.15-7.5 (8H, m), 11.95- 12.05 (1H, m), 14.39 (1H, s)
270		(DMSO-d6) 1.71 (3H, d, J = 6.5 Hz), 5.81 (1H, q, J = 6.5 Hz), 7.0-7.15 (3H, m), 7.2- 7.25 (1H, m), 7.35-7.5 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 9.2 Hz), 11.95-12.05 (1H, m), 14.41 (1H, s)

10

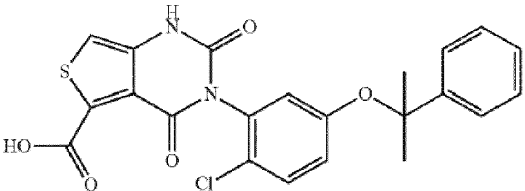
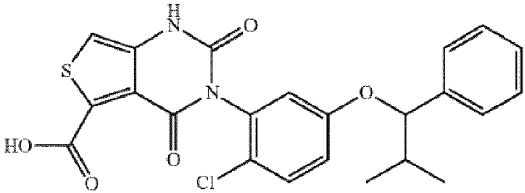
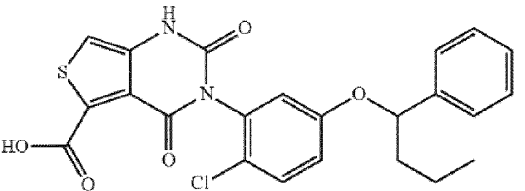
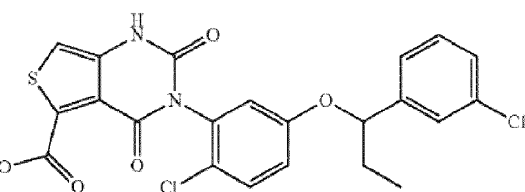
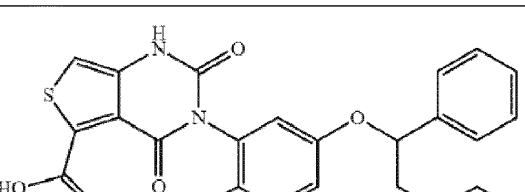
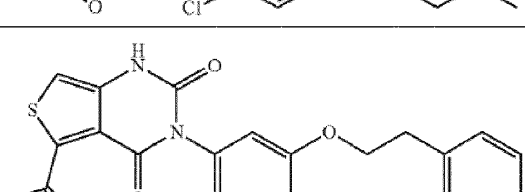
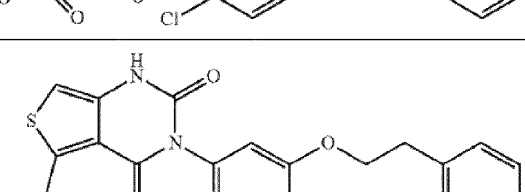
20

30

40

50

【表 1 - 4 5】

271		(DMSO-d6) 1.65-1.75 (6H, m), 6.64 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.25-7.5 (7H, m), 11.97 (1H, s), 14.42 (1H, s)
272		(DMSO-d6) 0.82 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.95- 1.05 (3H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.15-7.5 (8H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.4 (1H, s)
273		(DMSO-d6) 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.25-1.5 (2H, m), 1.7-1.8 (1H, m), 1.85-2.0 (1H, m), 5.3-5.35 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.15- 7.5 (8H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.41 (1H, brs)
274		(DMSO-d6) 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.75-2.0 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.2-7.25 (1H, m), 7.3-7.55 (6H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.4 (1H, s)
275		(DMSO-d6) 0.85 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.2-1.45 (4H, m), 1.7-1.85 (1H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.15- 7.5 (8H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.41 (1H, s)
276		(DMSO-d6) 3.05 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.19 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.2- 7.35 (6H, m), 7.4 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 9.2 Hz), 12.03 (1H, s), 14.45 (1H, s)
277		(DMSO-d6) 3.09 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.19 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.05-7.35 (5H, m), 7.35- 7.45 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.9 Hz), 12.03 (1H, s), 14.45 (1H, s)

10

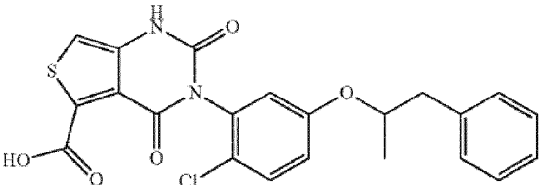
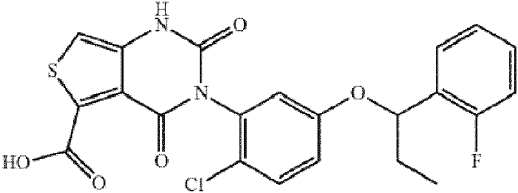
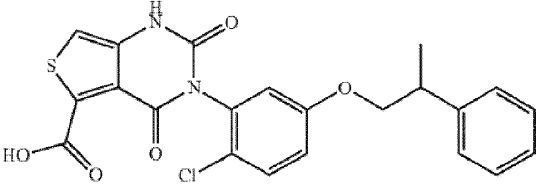
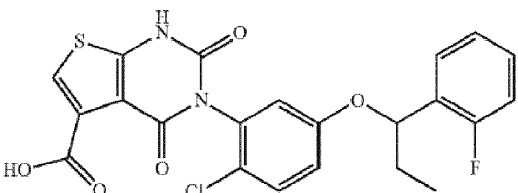
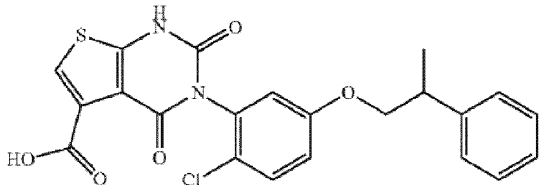
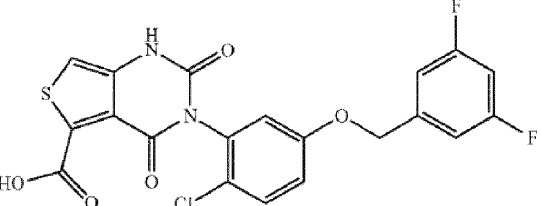
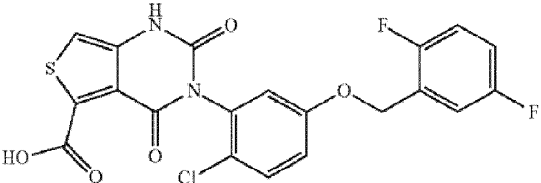
20

30

40

50

【表 1 - 4 6】

278		(DMSO-d6) 1.22 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.8-2.9 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.6-4.75 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.0 Hz), 7.15-7.35 (6H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 12.02 (1H, s), 14.46 (1H, s)
279		(DMSO-d6) 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.8-2.05 (2H, m), 5.47 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.3-7.55 (4H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.35-14.45 (1H, m)
280		(DMSO-d6) 1.32 (3H, d, J = 6.9 Hz), 3.15-3.3 (1H, m), 4.0-4.15 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 3.1 Hz), 7.15-7.45 (7H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.9 Hz), 12.02 (1H, s), 14.45 (1H, s)
281		(DMSO-d6) 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.8-2.05 (2H, m), 5.48 (1H, t, J = 6.5 Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.55 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 3.4 Hz), 12.98 (1H, s), 13.93 (1H, s)
282		(DMSO-d6) 1.32 (3H, d, J = 6.9 Hz), 3.15-3.3 (1H, m), 4.0-4.15 (2H, m), 7.05-7.1 (1H, m), 7.15-7.4 (6H, m), 7.52 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.95 (1H, s), 13.0 (1H, s), 13.98 (1H, s)
283		(DMSO-d6) 5.15 (2H, s), 7.15-7.3 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.46 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.8 Hz), 12.19 (1H, s)
284		(DMSO-d6) 5.14 (2H, s), 7.2-7.5 (6H, m), 7.6 (1H, d, J = 8.7 Hz), 12.11 (1H, s), 14.44 (1H, s)

10

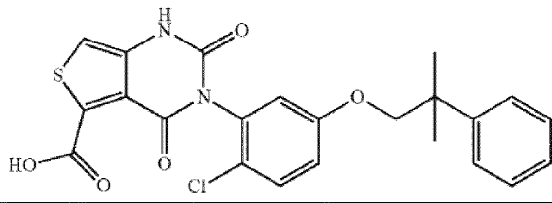
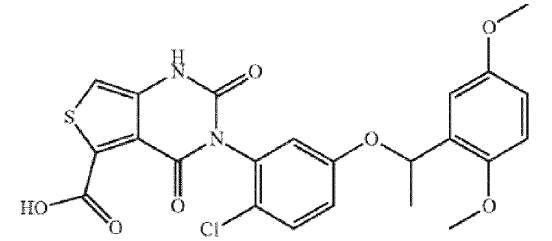
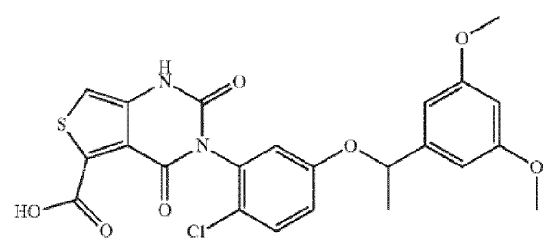
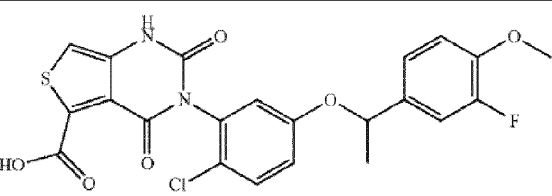
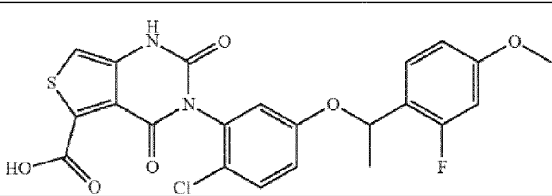
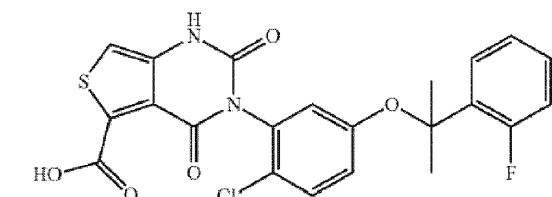
20

30

40

50

【表 1 - 4 7】

285		(DMSO-d6) 1.4 (6H, s), 4.01 (2H, s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.35 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.4-7.5 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 12.0 (1H, s), 14.44 (1H, s)
286		(DMSO-d6) 1.52 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.67 (3H, s), 3.75-3.85 (3H, m), 5.65 (1H, q, J = 6.3 Hz), 6.8-7.0 (4H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.9 Hz), 11.99 (1H, s), 14.42 (1H, s)
287		(DMSO-d6) 1.55 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.31 (3H, s), 3.7-3.75 (3H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 6.35-6.45 (1H, m), 6.5-6.6 (2H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.45-7.5 (1H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.41 (1H, s)
288		(DMSO-d6) 1.5-1.6 (3H, m), 3.81 (3H, s), 5.4-5.5 (1H, m), 7.0-7.3 (5H, m), 7.4 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 1.6 Hz), 11.95-12.05 (1H, m), 14.41 (1H, s)
289		(DMSO-d6) 1.58 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.75 (3H, s), 5.55-5.7 (1H, m), 6.75-6.9 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.15-7.55 (4H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.42 (1H, s)
290		(DMSO-d6) 1.75 (6H, s), 6.78 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.0 Hz), 7.0-7.55 (7H, m), 11.91 (1H, brs), 14.0-14.8 (1H, br)

10

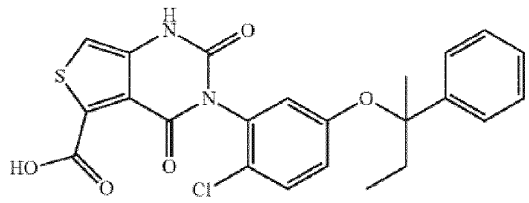
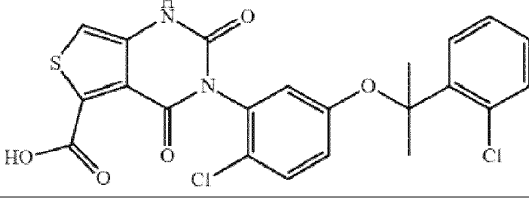
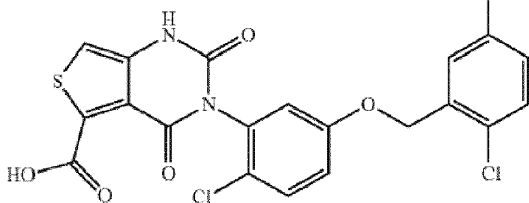
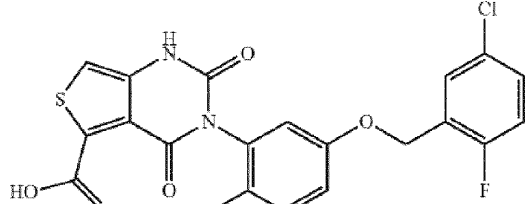
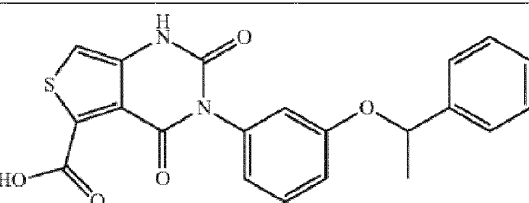
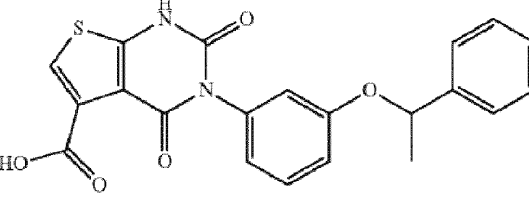
20

30

40

50

【表 1 - 4 8】

291		(DMSO-d6) 0.8 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.65-1.7 (3H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 3.0 Hz), 7.25-7.45 (7H, m), 11.97 (1H, s), 14.43 (1H, s)
292		(DMSO-d6) 1.83 (6H, s), 6.69 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.1 Hz), 7.06 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.3-7.5 (5H, m), 7.61 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 1.8 Hz), 11.96 (1H, s), 14.42 (1H, s)
293		(DMSO-d6) 5.15 (2H, s), 7.15-7.75 (7H, m), 12.03 (1H, s), 14.41 (1H, s)
294		(DMSO-d6) 5.14 (2H, s), 7.23 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 3.2 Hz), 7.3-7.45 (3H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.65-7.7 (1H, m), 12.03 (1H, s), 14.41 (1H, s)
295		(DMSO-d6) 1.56 (3H, d, J = 6.3 Hz), 5.45-5.55 (1H, m), 6.85-6.9 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.25-7.45 (7H, m), 11.9 (1H, s)
296		(DMSO-d6) 1.56 (3H, d, J = 6.4 Hz), 5.5 (1H, q, J = 6.4 Hz), 6.85-6.9 (1H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.25-7.4 (4H, m), 7.4-7.45 (2H, m), 7.99 (1H, s), 12.86 (1H, s), 14.43 (1H, s)

10

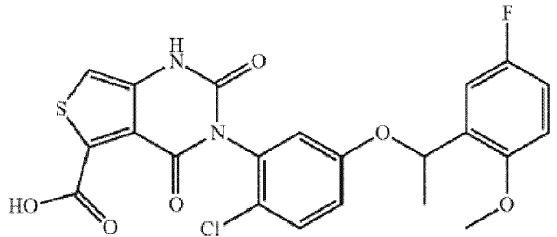
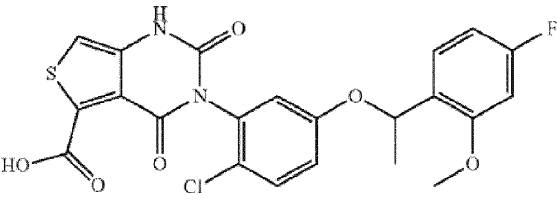
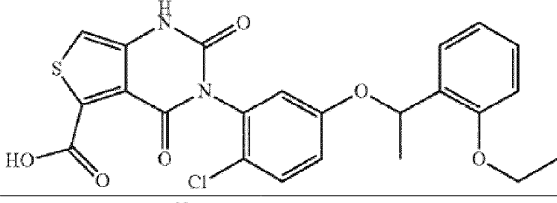
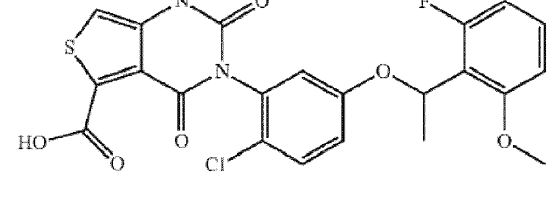
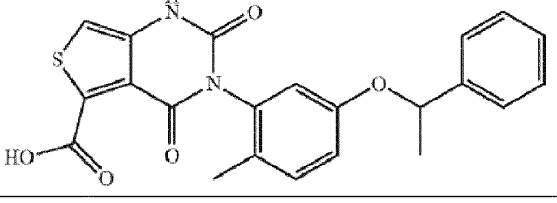
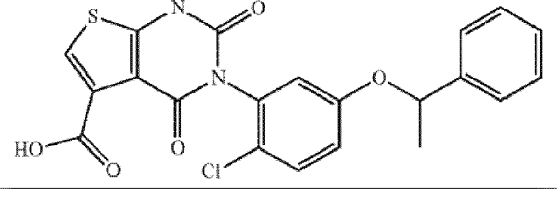
20

30

40

50

【表 1 - 4 9】

297		(DMSO-d6) 1.52 (3H, d, J = 6.0 Hz), 3.84 (3H, s), 5.6-5.7 (1H, m), 6.85-7.55 (7H, m), 11.99 (1H, s), 14.42 (1H, s)
298		(DMSO-d6) 1.52 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.85-3.9 (3H, m), 5.6-5.7 (1H, m), 6.75- 6.8 (1H, m), 6.85-7.0 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.3- 7.45 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 12.0 (1H, s), 14.44 (1H, s)
299		(DMSO-d6) 1.3-1.4 (3H, m), 1.54 (3H, d, J = 6.3 Hz), 4.05-4.2 (2H, m), 5.65-5.75 (1H, m), 6.85-7.0 (2H, m), 7.0-7.05 (1H, m), 7.15-7.35 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 9.1 Hz), 11.95- 12.05 (1H, m), 14.42 (1H, s)
300		(DMSO-d6) 1.66 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.85-3.9 (3H, m), 5.8-5.9 (1H, m), 6.75- 6.85 (1H, m), 6.85-7.0 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.25-7.4 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.6 Hz), 12.0 (1H, s), 14.42 (1H, s)
301		(DMSO-d6) 1.5-1.6 (3H, m), 1.95 (3H, s), 5.4-5.5 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 5.8 Hz, 2.6 Hz), 7.15- 7.45 (7H, m), 11.85-11.95 (1H, m), 14.76 (1H, s)
302		(DMSO-d6) 1.56 (3H, d, J = 6.3 Hz), 5.52 (1H, q, J = 6.3 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.0 Hz), 7.15-7.5 (7H, m), 7.9- 8.0 (1H, m), 12.99 (1H, brs), 13.95 (1H, s)

10

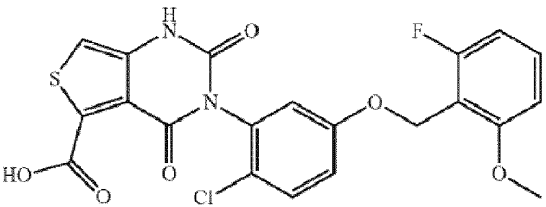
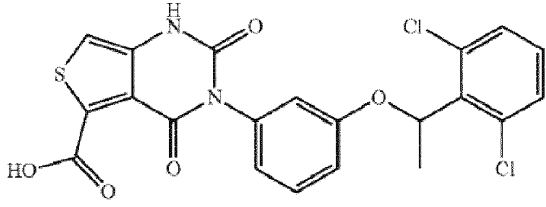
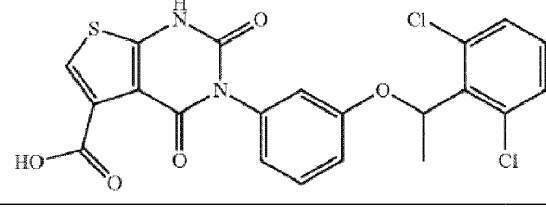
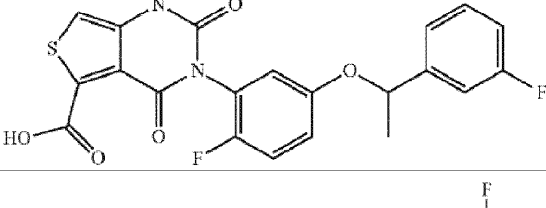
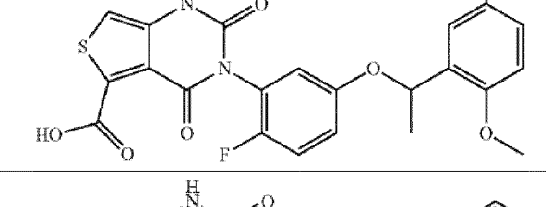
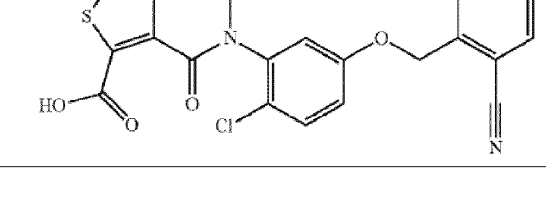
20

30

40

50

【表 1 - 5 0】

303		(DMSO-d6) 3.85 (3H, s), 5.03 (2H, s), 6.85- 7.0 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 3.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.4-7.5 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.9 Hz), 12.06 (1H, s), 14.43 (1H, s)
304		(DMSO-d6) 1.73 (3H, d, J = 6.7 Hz), 6.0-6.1 (1H, m), 6.8-6.85 (1H, m), 6.9-7.0 (2H, m), 7.3-7.4 (3H, m), 7.45-7.5 (2H, m), 11.89 (1H, s), 14.86 (1H, s)
305		(DMSO-d6) 1.73 (3H, d, J = 6.7 Hz), 6.05 (1H, q, J = 6.7 Hz), 6.8-7.0 (3H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.45-7.5 (2H, m), 7.99 (1H, s), 12.92 (1H, s), 14.43 (1H, s)
306		(DMSO-d6) 1.56 (3H, d, J = 5.7 Hz), 5.45- 5.55(1H, m), 7.0-7.5 (8H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.4 (1H, brs)
307		(DMSO-d6) 1.52 (3H, d, J = 6.2 Hz), 3.84 (3H, s), 5.55-5.65 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.35-7.4 (1H, m), 11.98 (1H, s), 14.4 (1H, s)
308		(DMSO-d6) 5.2-5.35 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.41 (1H, s), 7.55-7.65 (2H, m), 7.75-7.8 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 7.7 Hz), 12.05 (1H, s), 14.43 (1H, s)

10

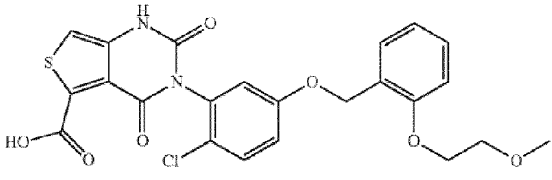
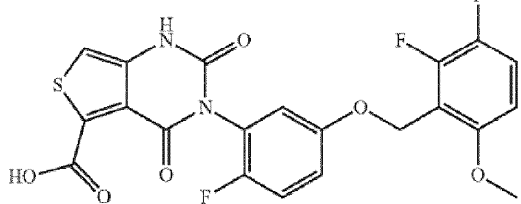
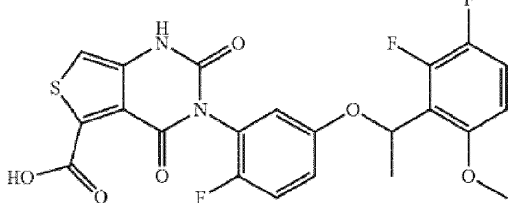
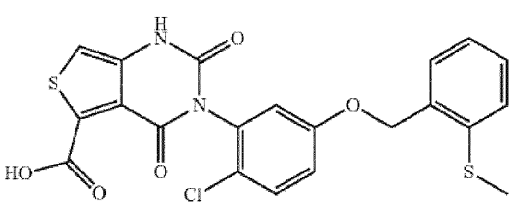
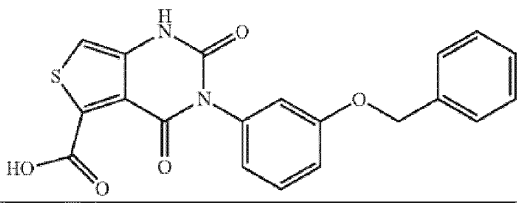
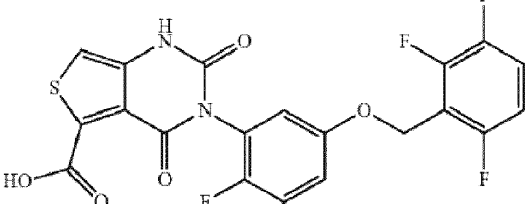
20

30

40

50

【表 1 - 5 1】

309		(DMSO-d6) 3.26 (3H, s), 3.6-3.7 (2H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.95-7.0 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15-7.2 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.45 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 9.3 Hz), 12.04 (1H, s), 14.46 (1H, s)
310		(DMSO-d6) 3.83 (3H, s), 5.0-5.1 (2H, m), 6.9-6.95 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 12.02 (1H, s), 14.4 (1H, s)
311		(DMSO-d6) 1.66 (3H, d, J = 6.5 Hz), 3.8-3.9 (3H, m), 5.75-5.85 (1H, m), 6.8-7.0 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.2-7.4 (3H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.39 (1H, s)
312		(DMSO-d6) 2.48 (3H, s), 5.09 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.49 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 9.0 Hz), 12.04 (1H, s), 14.45 (1H, s)
313		(DMSO-d6) 5.1 (2H, s), 6.95-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.3-7.5 (7H, m), 11.88 (1H, s), 14.89 (1H, s)
314		(DMSO-d6) 5.14 (2H, s), 7.2-7.3 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 12.02 (1H, s), 14.38 (1H, s)

10

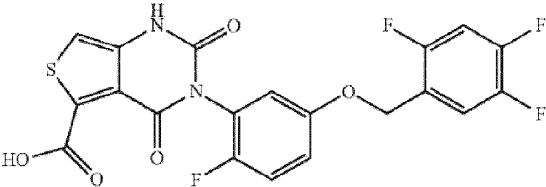
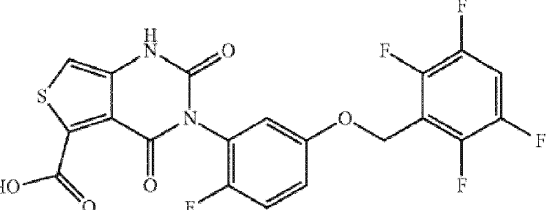
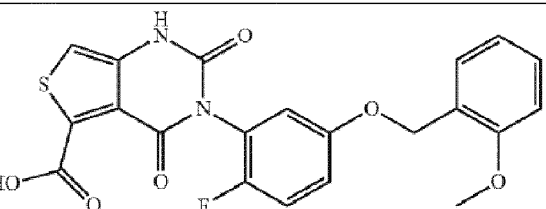
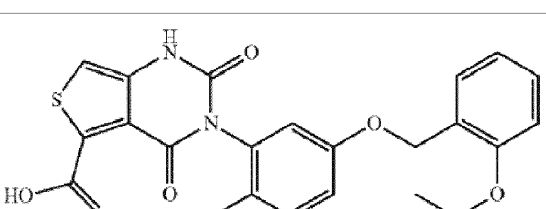
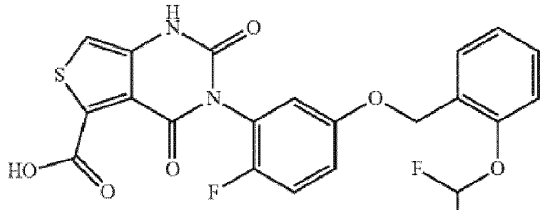
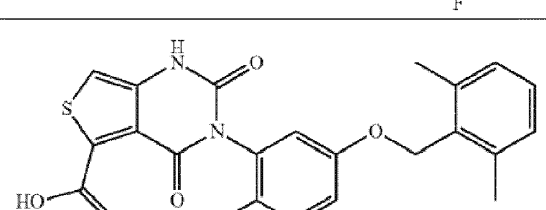
20

30

40

50

【表 1 - 5 2】

315		(DMSO-d6) 5.08 (2H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.25-7.3 (1H, m), 7.35-7.4 (2H, m), 7.55-7.7 (1H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 12.0 (1H, s), 14.4 (1H, s)
316		(DMSO-d6) 5.2 (2H, s), 7.2-7.3 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.95-8.05 (1H, m), 12.02 (1H, s), 14.38 (1H, s)
317		(DMSO-d6) 3.82 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.95- 7.0 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.1-7.2 (1H, m), 7.24 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 3.2 Hz), 7.3-7.45 (4H, m), 12.01 (1H, s), 14.44 (1H, s)
318		(DMSO-d6) 1.31 (3H, t, J = 6.9 Hz), 4.09 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.03 (2H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.1-7.2 (1H, m), 7.2-7.25 (1H, m), 7.3-7.45 (4H, m), 12.01 (1H, s), 14.43 (1H, s)
319		(DMSO-d6) 5.08 (2H, s), 7.05-7.5 (7H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 12.01 (1H, s), 14.42 (1H, s)
320		(DMSO-d6) 2.34 (6H, s), 5.03 (2H, s), 7.0- 7.45 (7H, m), 12.0 (1H, s), 14.4 (1H, s)

10

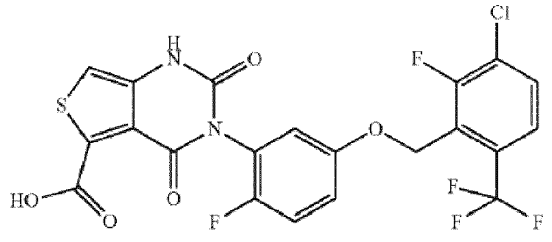
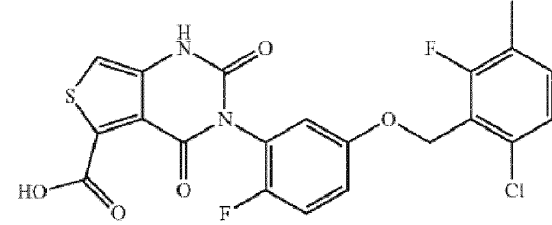
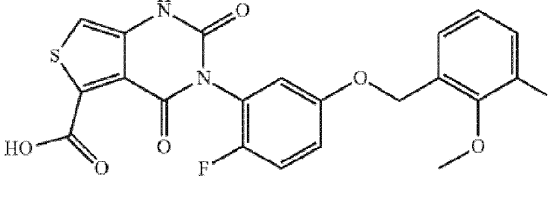
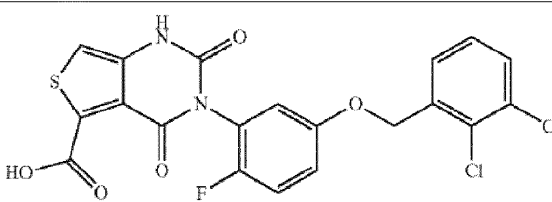
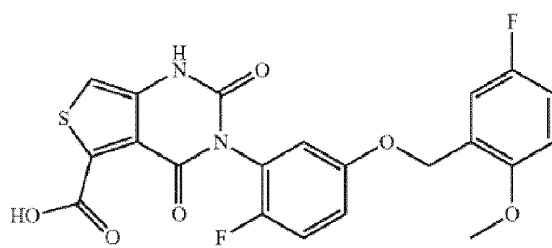
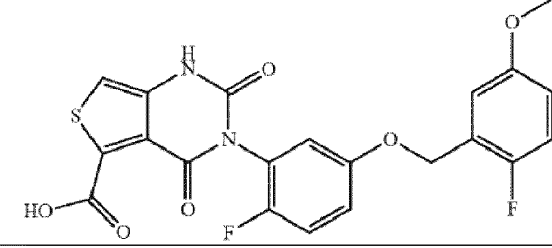
20

30

40

50

【表 1 - 5 3】

321		(DMSO-d6) 5.17 (2H, s), 7.2-7.3 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.9-8.0 (1H, m), 12.02 (1H, s), 14.38 (1H, s)
322		(DMSO-d6) 2.2-2.3 (3H, m), 5.05-5.15 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 12.02 (1H, s), 14.39 (1H, s)
323		(DMSO-d6) 3.85-3.95 (3H, m), 5.07 (2H, s), 7.1-7.4 (7H, m), 12.01 (1H, s), 14.42 (1H, s)
324		(DMSO-d6) 5.18 (2H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.5 (3H, m), 7.55-7.7 (2H, m), 12.01 (1H, s), 14.41 (1H, s)
325		(DMSO-d6) 3.81 (3H, s), 5.02 (2H, s), 7.0-7.1 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.4 (4H, m), 12.01 (1H, s), 14.42 (1H, s)
326		(DMSO-d6) 3.75 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.1-7.25 (3H, m), 7.27 (1H, dd, J = 6.1 Hz, 3.2 Hz), 7.3-7.4 (2H, m), 12.02 (1H, s), 14.41 (1H, s)

10

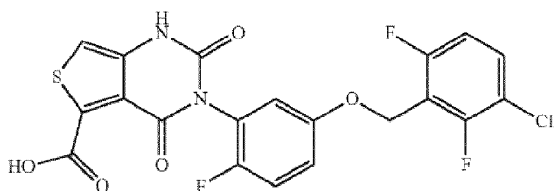
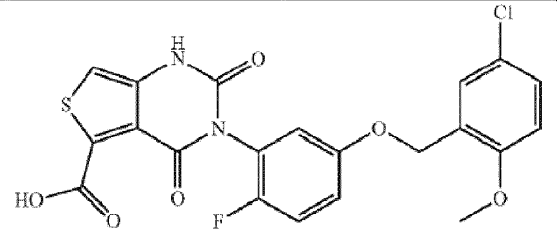
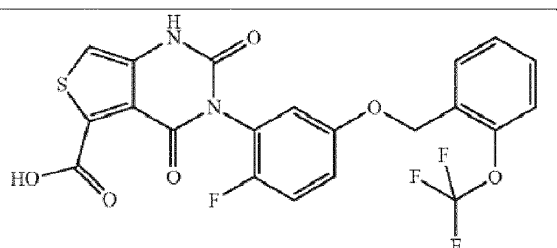
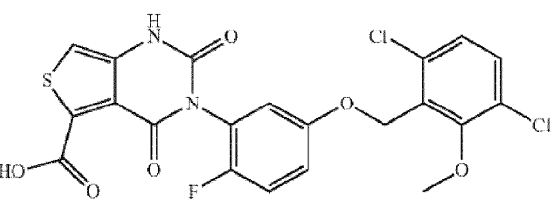
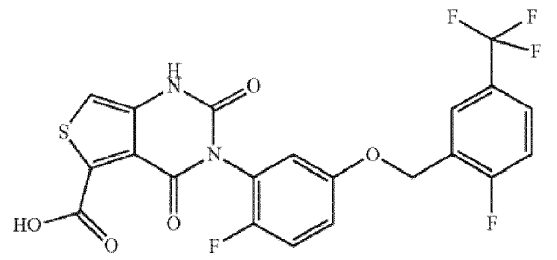
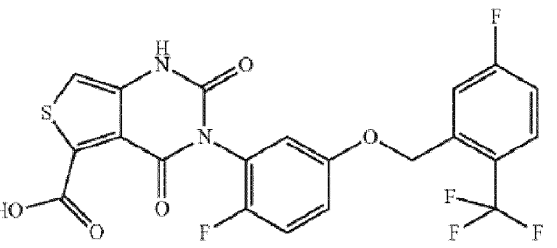
20

30

40

50

【表 1 - 5 4】

327		(DMSO-d6) 5.14 (2H, s), 7.15-7.35 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 12.02 (1H, s), 14.39 (1H, s)
328		(DMSO-d6) 3.83 (3H, s), 5.01 (2H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.15-7.2 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.3-7.45 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 12.02 (1H, s), 14.43 (1H, s)
329		(DMSO-d6) 5.12 (2H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 3.2 Hz), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.7 (1H, dd, J = 7.4 Hz, 1.6 Hz), 12.01 (1H, s), 14.41 (1H, s)
330		(DMSO-d6) 3.85 (3H, s), 5.1 (2H, s), 7.2-7.35 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 12.01 (1H, s), 14.38 (1H, s)
331		(DMSO-d6) 5.21 (2H, s), 7.2-7.35 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.53 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.8-7.9 (1H, m), 8.02 (1H, d, J = 6.1 Hz), 12.02 (1H, s), 14.4 (1H, s)
332		(DMSO-d6) 5.21 (2H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.3 (1H, dd, J = 5.8 Hz, 3.0 Hz), 7.35-7.5 (3H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 5.4 Hz), 12.01 (1H, s), 14.4 (1H, s)

10

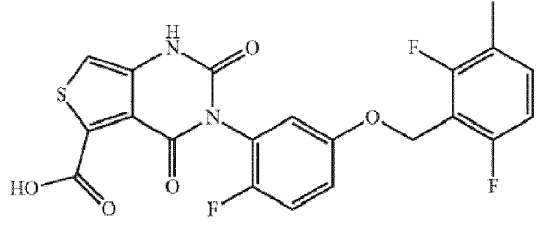
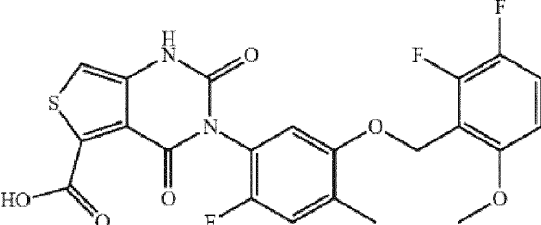
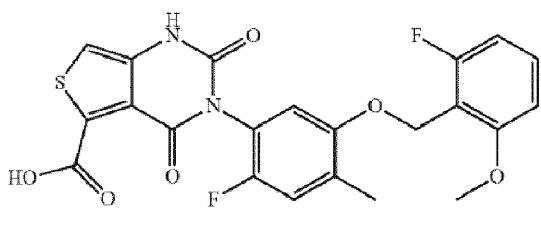
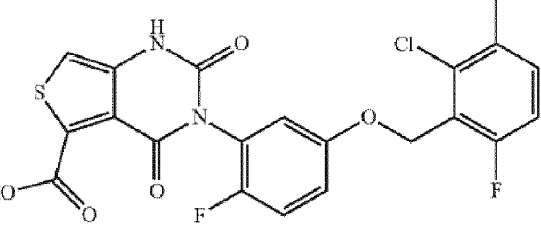
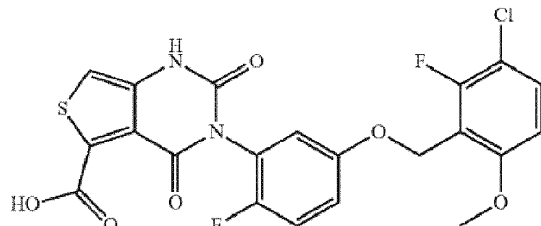
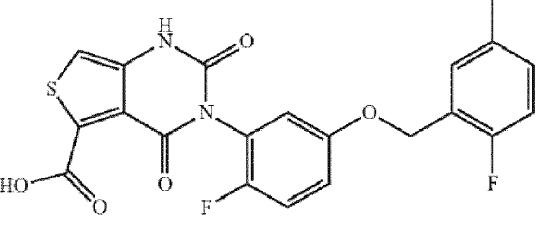
20

30

40

50

【表 1 - 5 5】

333		(DMSO-d6) 2.24 (3H, s), 5.08 (2H, s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.3 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 12.02 (1H, s), 14.4 (1H, s)
334		(DMSO-d6) 2.13 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.0 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.25 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.39 (1H, s), 7.4-7.55 (1H, m), 12.01 (1H, s), 14.47 (1H, s)
335		(DMSO-d6) 2.12 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.96 (2H, s), 6.8-7.0 (2H, m), 7.24 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.35-7.5 (2H, m), 12.04 (1H, s), 14.48 (1H, s)
336		(DMSO-d6) 2.36 (3H, s), 5.1-5.15 (2H, m), 7.2-7.3 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.5 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 6.2 Hz), 12.03 (1H, s), 14.4 (1H, s)
337		(DMSO-d6) 3.86 (3H, s), 5.04 (2H, s), 7.0 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 12.03 (1H, s), 14.41 (1H, s)
338		(DMSO-d6) 2.3 (3H, s), 5.06 (2H, s), 7.1-7.45 (7H, m), 12.03 (1H, s), 14.43 (1H, s)

10

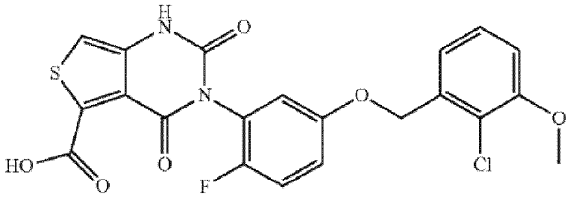
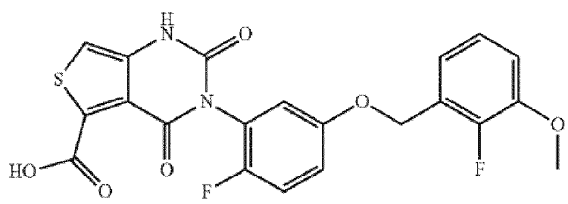
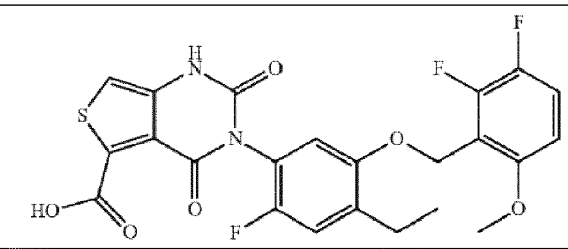
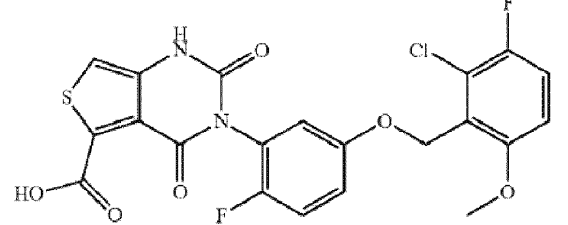
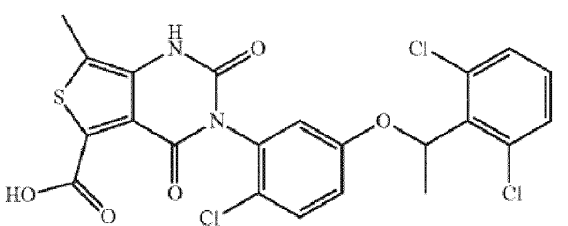
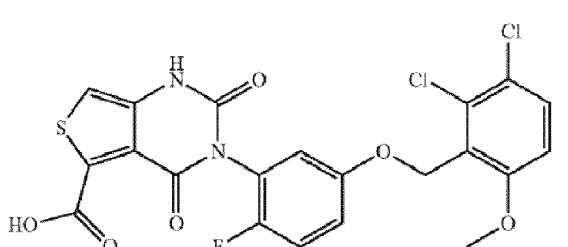
20

30

40

50

【表 1 - 5 6】

339		(DMSO-d6) 3.88 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.15- 7.25 (3H, m), 7.27 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 3.2 Hz), 7.3-7.4 (3H, m), 12.02 (1H, s), 14.42 (1H, s)
340		(DMSO-d6) 3.85 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.05- 7.3 (5H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 12.02 (1H, s), 14.42 (1H, s)
341		(DMSO-d6) 1.1 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.45- 2.6 (2H, m), 3.82 (3H, s), 5.0 (2H, s), 6.9-6.95 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.34 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.39 (1H, s), 7.4-7.55 (1H, m), 12.03 (1H, s), 14.47 (1H, s)
342		(DMSO-d6) 3.84 (3H, s), 5.1 (2H, s), 7.13 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 4.0 Hz), 7.15- 7.3 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 12.03 (1H, s)
343		(DMSO-d6) 1.73 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.5-2.55 (3H, m), 6.07 (1H, q, J = 6.7 Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.15-7.2 (1H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 11.89 (1H, s), 14.37 (1H, s)
344		(DMSO-d6) 3.86 (3H, s), 5.12 (2H, s), 7.1- 7.3 (3H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 12.03 (1H, s), 14.41 (1H, s)

10

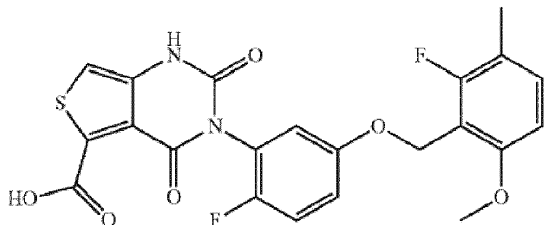
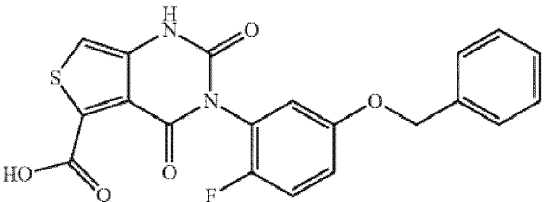
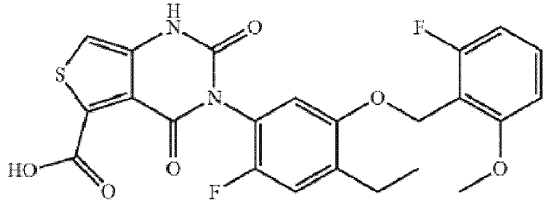
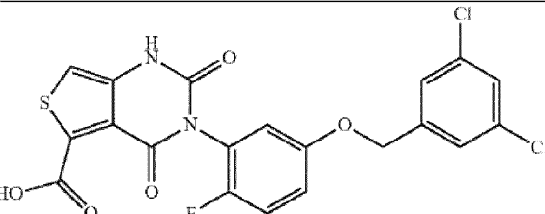
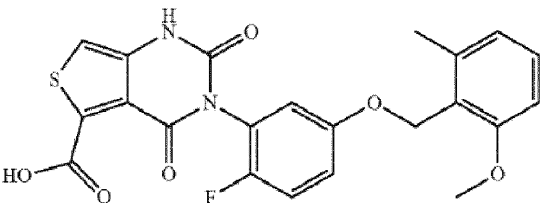
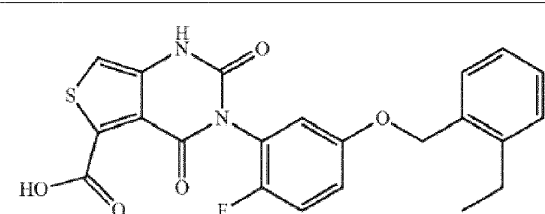
20

30

40

50

【表 1 - 5 7】

345		(DMSO-d6) 2.15-2.2 (3H, m), 3.81 (3H, s), 5.0 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.15- 7.25 (2H, m), 7.25-7.4 (3H, m), 12.03 (1H, s), 14.42 (1H, s)
346		(DMSO-d6) 5.08 (2H, s), 7.1-7.5 (9H, m), 12.01 (1H, s), 14.42 (1H, s)
347		(DMSO-d6) 1.1 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.45- 2.55 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.97 (2H, s), 6.85-7.0 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.35-7.5 (2H, m), 12.02 (1H, s), 14.47 (1H, brs)
348		(DMSO-d6) 5.11 (2H, s), 7.1-7.3 (2H, m), 7.3-7.45 (2H, m), 7.5-7.65 (3H, m), 12.0 (1H, brs), 14.41 (1H, brs)
349		(DMSO-d6) 2.33 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.8-6.95 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 12.01 (1H, s), 14.42 (1H, brs)
350		(DMSO-d6) 1.19 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.68 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.07 (2H, s), 7.15-7.4 (7H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 12.0 (1H, brs), 14.3-14.55 (1H, br)

10

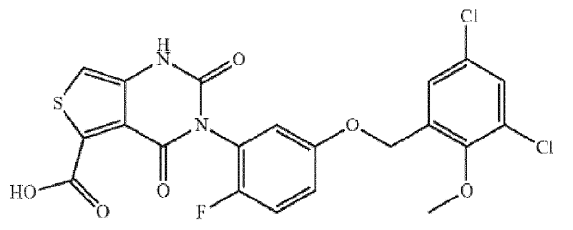
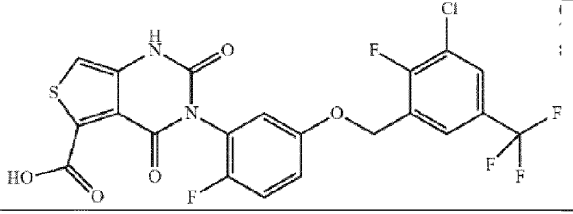
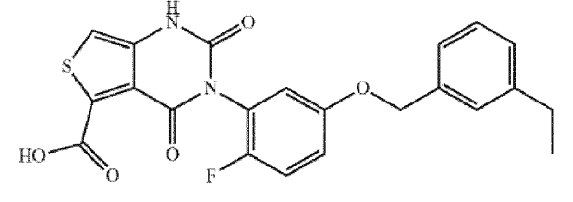
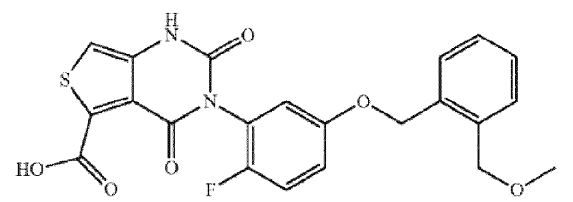
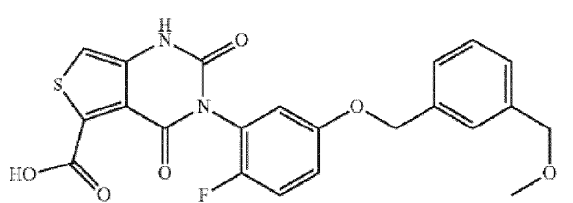
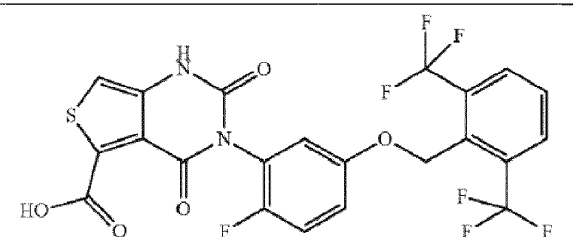
20

30

40

50

【表 1 - 5 8】

351		(DMSO-d6) 3.84 (3H, s), 5.09 (2H, s), 7.2- 7.25 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.7 Hz), 12.01 (1H, brs), 14.41 (1H, brs)
352		(DMSO-d6) 5.25 (2H, s), 7.2-7.35 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.95-8.05 (1H, m), 8.1- 8.2 (1H, m), 12.01 (1H, brs), 14.4 (1H, brs)
353		(DMSO-d6) 1.19 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.62 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.05 (2H, s), 7.1-7.4 (8H, m), 12.01 (1H, brs), 14.43 (1H, brs)
354		(DMSO-d6) 3.3 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.1-7.3 (2H, m), 7.3-7.45 (5H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 12.01 (1H, brs), 14.42 (1H, brs)
355		(DMSO-d6) 3.29 (3H, s), 4.43 (2H, s), 5.09 (2H, s), 7.1-7.2 (1H, m), 7.2-7.45 (7H, m), 12.01 (1H, brs), 14.42 (1H, brs)
356		(DMSO-d6) 5.19 (2H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.25-7.3 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.92 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.21 (2H, d, J = 28.0 Hz), 12.01 (1H, s), 14.38 (1H, brs)

10

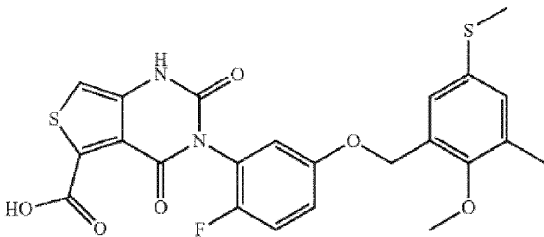
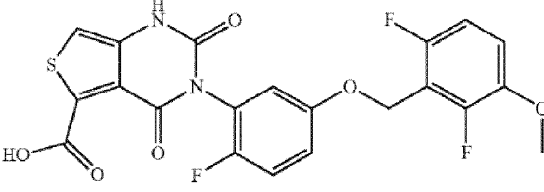
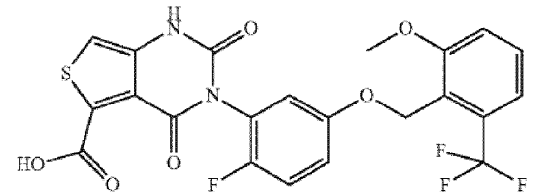
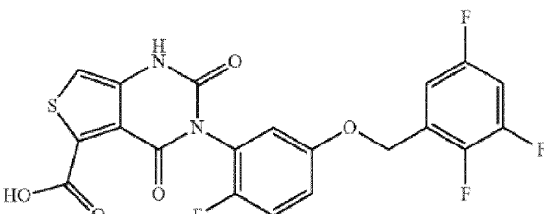
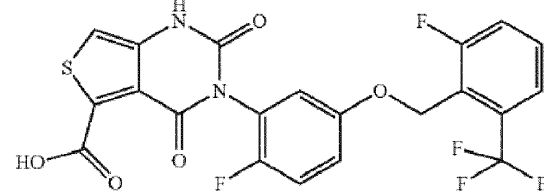
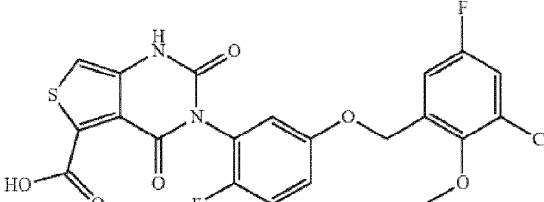
20

30

40

50

【表 1 - 5 9】

357		(DMSO-d6) 2.25 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.7 (3H, s), 5.02 (2H, s), 7.1-7.25 (3H, m), 7.25-7.3 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 12.01 (1H, brs), 14.3-14.55 (1H, br)
358		(DMSO-d6) 3.85 (3H, s), 5.09 (2H, s), 7.05- 7.35 (4H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 12.02 (1H, brs), 14.39 (1H, brs)
359		(DMSO-d6) 3.89 (3H, s), 5.07 (2H, s), 7.15- 7.3 (2H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.6- 7.7 (1H, m), 12.01 (1H, s), 14.4 (1H, brs)
360		(DMSO-d6) 5.18 (2H, s), 7.2-7.45 (5H, m), 7.5-7.65 (1H, m), 12.02 (1H, s), 14.4 (1H, brs)
361		(DMSO-d6) 5.14 (2H, s), 7.15-7.3 (2H, m), 7.3-7.45 (2H, m), 7.6-7.8 (3H, m), 12.02 (1H, s), 14.39 (1H, s)
362		(DMSO-d6) 3.82 (3H, s), 5.1(2H, s), 7.15- 7.45 (5H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 12.01 (1H, s), 14.4 (1H, s)

10

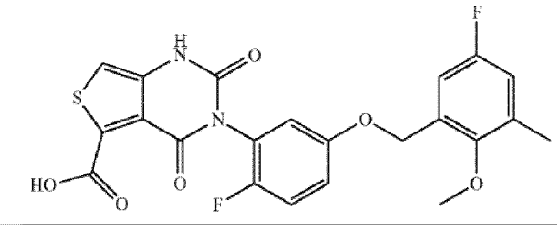
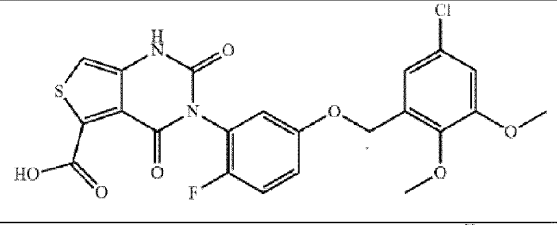
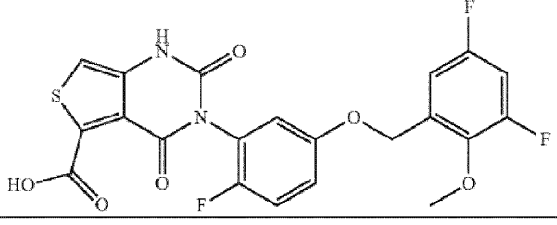
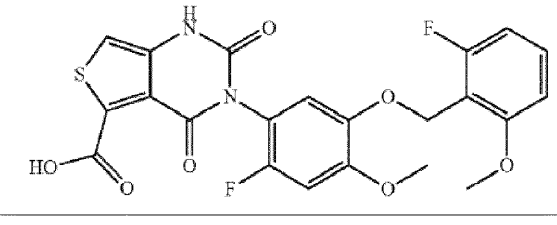
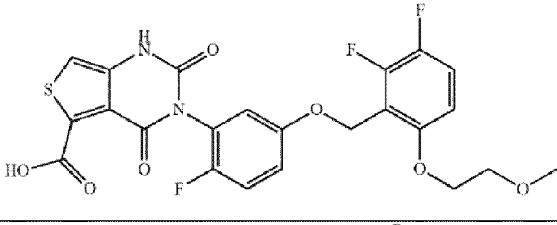
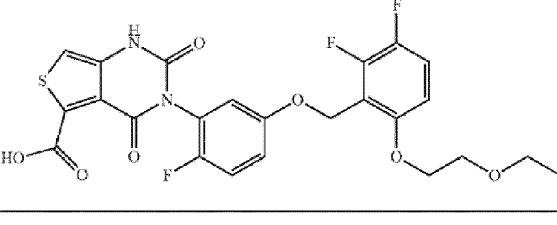
20

30

40

50

【表 1 - 6 0】

363		(DMSO-d6) 2.27 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.05 (2H, s), 7.05-7.25 (3H, m), 7.25-7.3 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 12.02 (1H, s), 14.42 (1H, brs)
364		(DMSO-d6) 3.76 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.03 (2H, s), 7.05-7.3 (4H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 12.02 (1H, brs), 14.42 (1H, brs)
365		(DMSO-d6) 3.8-3.9 (3H, m), 5.08 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 12.02 (1H, brs), 14.41 (1H, brs)
366		(DMSO-d6) 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.8-7.0 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.27 (1H, d, J = 27.6 Hz), 7.38 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m), 11.99 (1H, brs), 14.55 (1H, brs)
367		(DMSO-d6) 3.23 (3H, s), 3.55-3.65 (2H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.15-7.3 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 12.03 (1H, brs), 14.42 (1H, brs)
368		(DMSO-d6) 1.02 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.43 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.6-3.7 (2H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 5.08 (2H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 12.02 (1H, s), 14.42 (1H, brs)

10

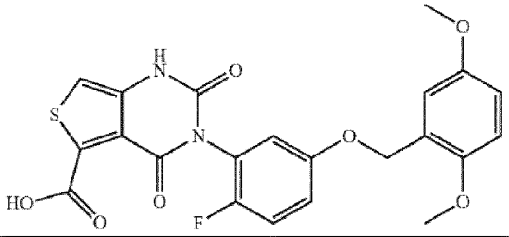
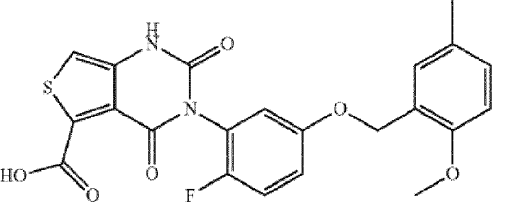
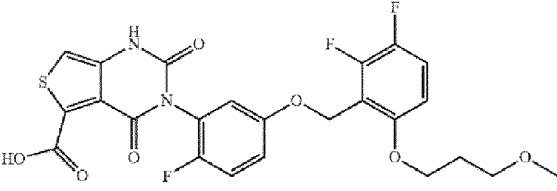
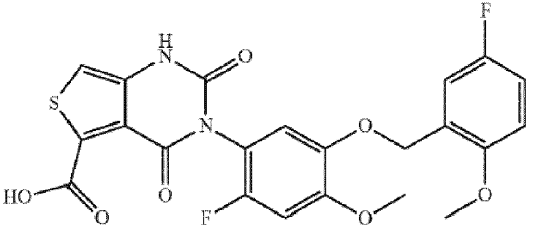
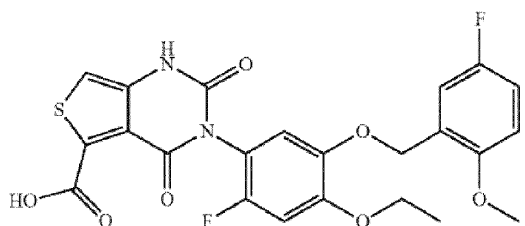
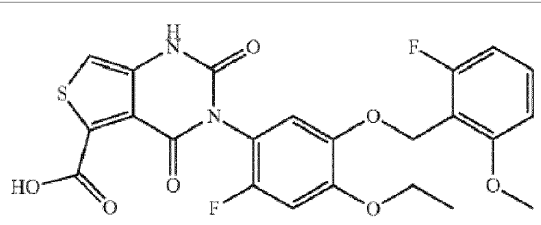
20

30

40

50

【表 1 - 6 1】

369		(DMSO-d6) 3.71 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 12.01 (1H, s), 14.44 (1H, brs)
370		(DMSO-d6) 2.25 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.98 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 12.01 (1H, brs), 14.45 (1H, brs)
371		(DMSO-d6) 1.85-1.95 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.39 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.08 (2H, t, J = 6.2 Hz), 5.06 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.15-7.3 (2H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 12.03 (1H, s), 14.42 (1H, brs)
372		(DMSO-d6) 3.78 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.0-7.1 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.35 (2H, m), 7.36 (1H, s), 11.96 (1H, brs), 14.56 (1H, brs)
373		(DMSO-d6) 1.36 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.78 (3H, s), 4.13 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.96 (2H, s), 7.0-7.1 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.35 (2H, m), 7.37 (1H, s), 11.97 (1H, brs), 14.56 (1H, brs)
374		(DMSO-d6) 1.3 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.82 (3H, s), 4.08 (2H, q, J = 27.0 Hz), 4.94 (2H, s), 6.8-7.0 (2H, m), 7.1 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.26 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35-7.5 (2H, m), 11.99 (1H, s), 14.55 (1H, brs)

10

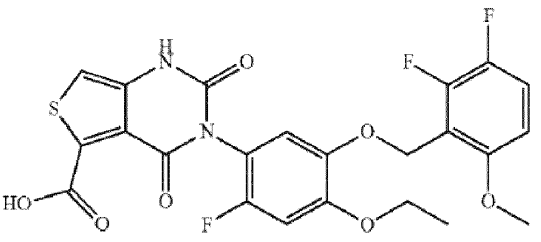
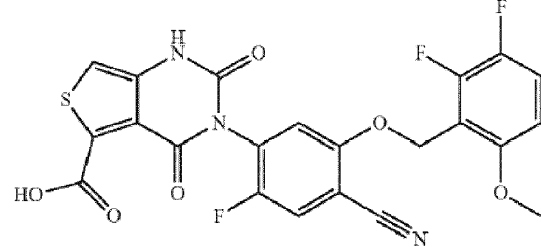
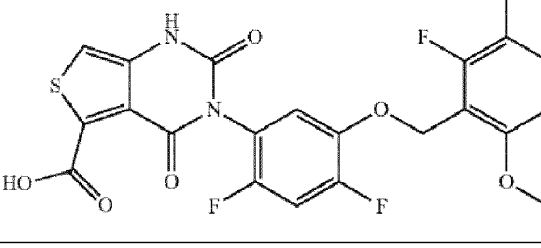
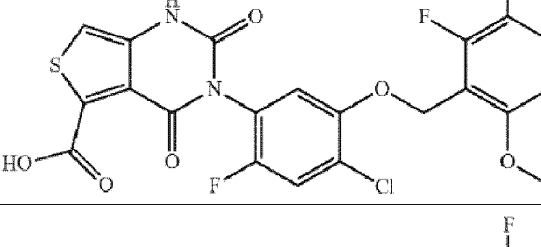
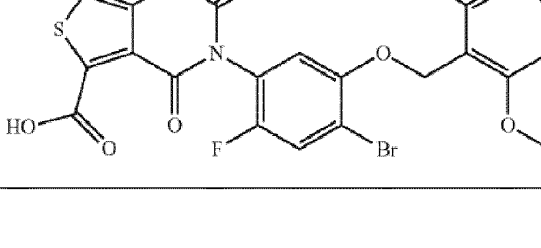
20

30

40

50

【表 1 - 6 2】

375		(DMSO-d6) 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.79 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.95-5.05 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 11.7 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.38 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m), 11.99 (1H, s), 14.54 (1H, brs)
376		(DMSO-d6) 3.83 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.9- 7.0 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.45-7.6 (1H, m), 7.7-7.85 (1H, m), 8.0-8.1 (1H, m), 12.08 (1H, s), 14.16 (1H, brs)
377		(DMSO-d6) 3.81 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.9- 6.95 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 12.06 (1H, s), 14.37 (1H, brs)
378		(DMSO-d6) 3.82 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.9- 7.0 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.45-7.6 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.73 (1H, d J = 9.1 Hz), 12.07 (1H, s), 14.33 (1H, brs)
379		(DMSO-d6) 3.82 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.9- 7.0 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 12.07 (1H, s), 14.33 (1H, s)

10

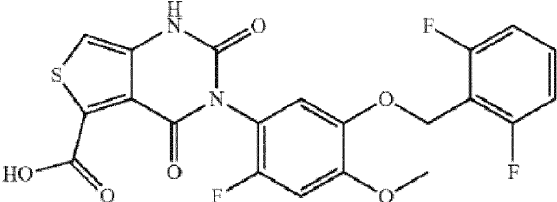
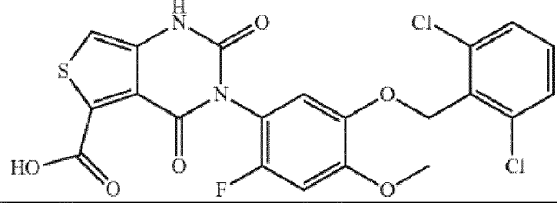
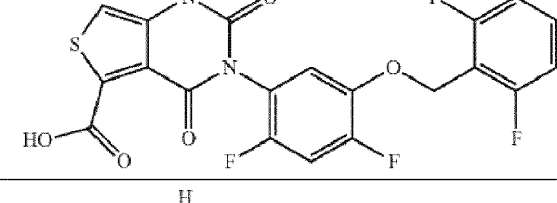
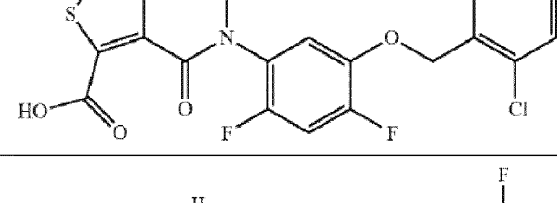
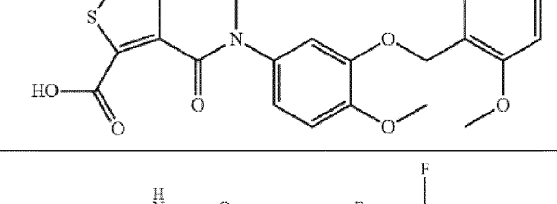
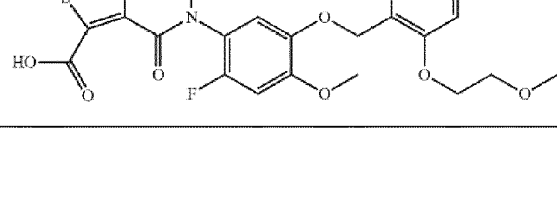
20

30

40

50

【表 1 - 6 3】

380		(DMSO-d6) 3.81 (3H, s), 5.0 (2H, s), 7.1- 7.25 (3H, m), 7.29 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.39 (1H, s), 7.45-7.6 (1H, m), 12.01 (1H, s), 14.54 (1H, s)
381		(DMSO-d6) 3.82 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.39 (1H, s), 7.45-7.6 (3H, m), 12.01 (1H, s), 14.54 (1H, s)
382		(DMSO-d6) 5.12 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.5-7.7 (3H, m), 12.06 (1H, s), 14.36 (1H, brs)
383		(DMSO-d6) 5.24 (2H, s), 7.39 (1H, s), 7.45- 7.55 (1H, m), 7.55-7.75 (4H, m), 12.06 (1H, s), 14.36 (1H, brs)
384		(DMSO-d6) 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.96 (2H, s), 6.85-7.0 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.37 (1H, s), 7.4-7.55 (1H, m), 11.87 (1H, s), 14.97 (1H, s)
385		(DMSO-d6) 3.2 (3H, s), 3.5-3.6 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 5.01 (2H, s); 6.85-6.95 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.39 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m), 11.99 (1H, s), 14.52 (1H, s)

10

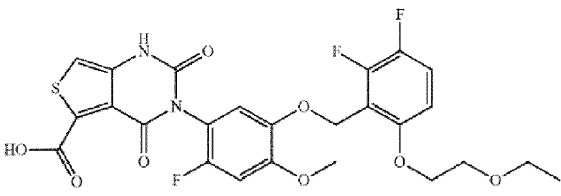
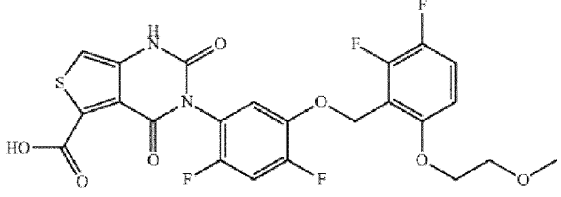
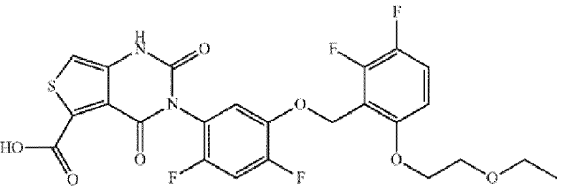
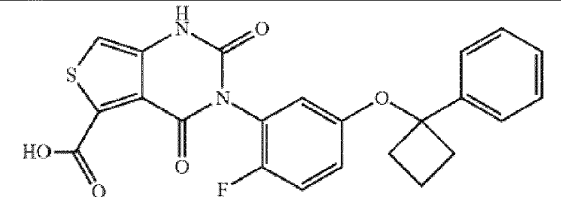
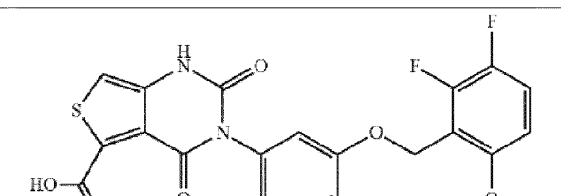
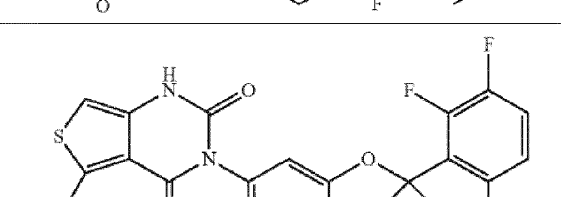
20

30

40

50

【表 1 - 6 4】

386		(DMSO-d6) 1.0 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.4 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.55-3.65 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 5.0 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.38 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m), 11.99 (1H, s), 14.53 (1H, brs)
387		(DMSO-d6) 3.19 (3H, s), 3.5-3.65 (2H, m), 4.05-4.2 (2H, m), 5.13 (2H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.4-7.65 (3H, m), 12.03 (1H, s), 14.34 (1H, brs)
388		(DMSO-d6) 0.99 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.4 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.55-3.7 (2H, m), 4.05-4.2 (2H, m), 5.11 (2H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.4-7.65 (3H, m), 12.03 (1H, s), 14.35 (1H, brs)
389		(DMSO-d6) 1.75-1.9 (1H, m), 1.9-2.05 (1H, m), 2.5-2.7 (4H, m), 6.55-6.6 (1H, m), 6.9-6.95 (1H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 11.96 (1H, s), 14.41 (1H, s)
390		(DMSO-d6) 3.82 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.55 (2H, m), 11.91 (1H, brs), 14.82 (1H, brs)
391		(DMSO-d6) 1.8-1.95 (1H, m), 2.25-2.4 (1H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 3.6 (3H, s), 6.65-6.75 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.35-7.5 (1H, m), 11.7-12.2 (1H, br), 14.1-14.8 (1H, br)

10

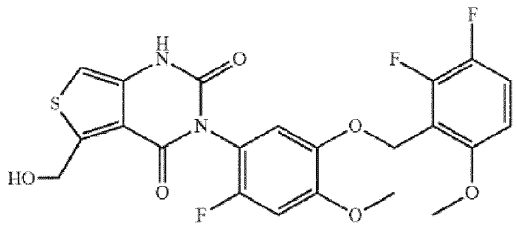
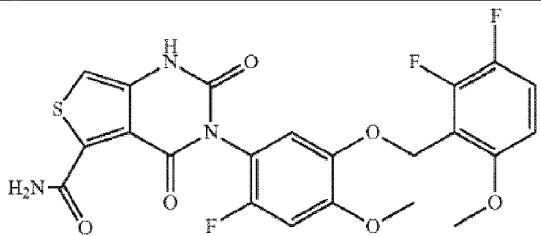
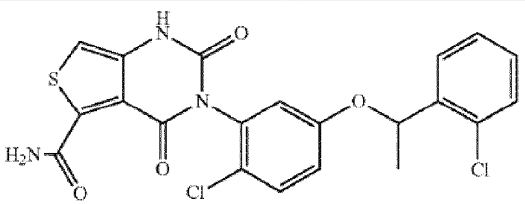
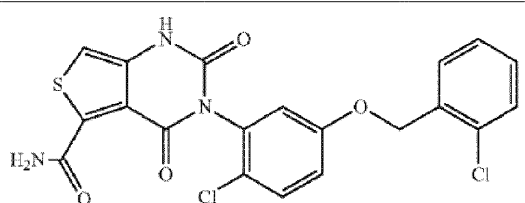
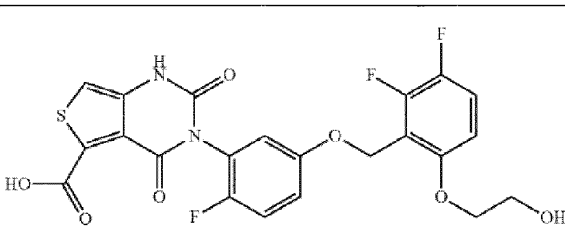
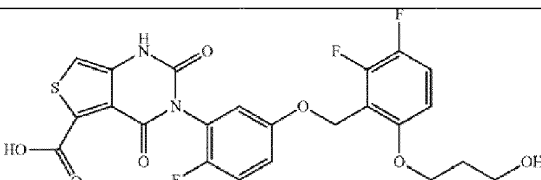
20

30

40

50

【表 1 - 6 5】

392		(DMSO-d6) 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.9- 5.1 (4H, m), 5.95 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.71 (1H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.4-7.55 (1H, m), 11.32 (1H, s)
393		(DMSO-d6) 3.8 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.95 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.1 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.55 (1H, m), 8.05-8.15 (1H, m), 9.65-9.75 (1H, m), 11.77 (1H, s)
394		(DMSO-d6) 1.58 (3H, d, J = 6.4 Hz), 5.65- 5.75 (1H, m), 6.85-6.9 (1H, m), 7.2-7.25 (2H, m), 7.3-7.45 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 8.05-8.15 (1H, m), 9.6-9.7 (1H, m), 11.7-11.8 (1H, m)
395		(DMSO-d6) 5.16 (2H, s), 7.19 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 3.2 Hz), 7.24 (1H, s), 7.35-7.45 (3H, m), 7.5-7.7 (3H, m), 8.11 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.65-9.7 (1H, m), 11.8 (1H, s)
396		(DMSO-d6) 3.6-3.75 (2H, m), 4.04 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.8-4.95 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.9-6.95 (1H, m), 7.15-7.3 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 12.01 (1H, s), 14.4 (1H, brs)
397		(DMSO-d6) 1.75-1.9 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 4.1 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.9-5.0 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.15- 7.25 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 12.02 (1H, s), 14.4 (1H, brs)

10

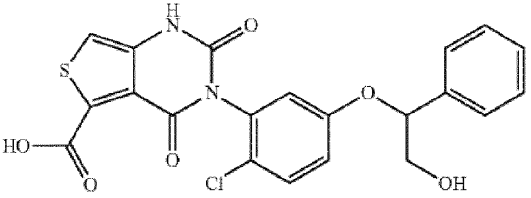
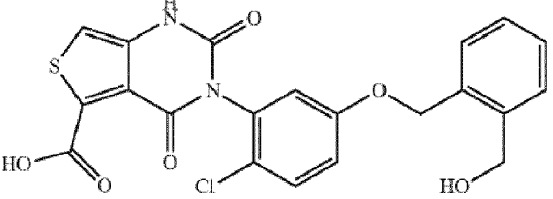
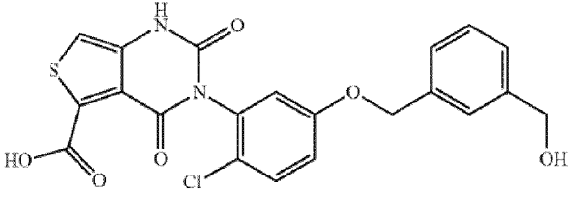
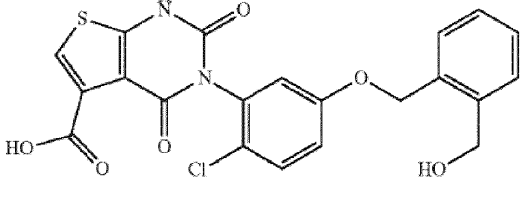
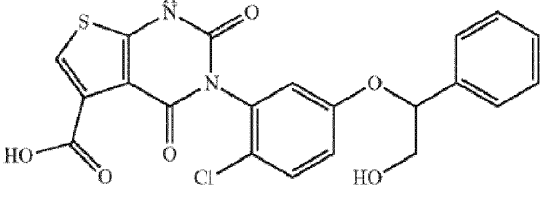
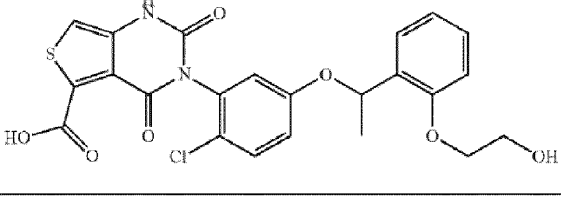
20

30

40

50

【表 1 - 6 6】

398		(DMSO-d6) 3.55-3.65 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 7.0-7.05 (1H, m), 7.2-7.5 (8H, m), 11.95- 12.05 (1H, m), 14.42 (1H, s)
399		(DMSO-d6) 4.61 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.21 (1H, brs), 7.15-7.5 (7H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.6 Hz), 12.0 (1H, s)
400		(DMSO-d6) 4.51 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.1 (2H, s), 5.22 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.15-7.2 (1H, m), 7.25-7.45 (6H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.6 Hz), 12.03 (1H, s), 14.44 (1H, s)
401		(DMSO-d6) 4.61 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.15- 7.5 (6H, m), 7.57 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.95 (1H, s), 13.95 (1H, s)
402		(DMSO-d6) 3.55-3.65 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 5.0-5.4 (2H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.15- 7.5 (7H, m), 7.95 (1H, d, J = 5.9 Hz), 12.98 (1H, brs), 13.95 (1H, s)
403		(DMSO-d6) 1.55 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.6-3.8 (2H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 4.85-4.95 (1H, m), 5.75-5.9 (1H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.15-7.5 (5H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.43 (1H, s)

10

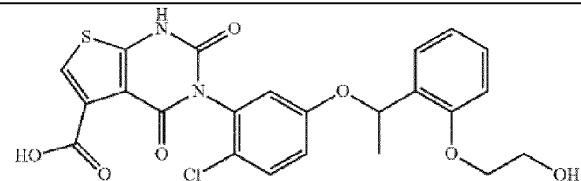
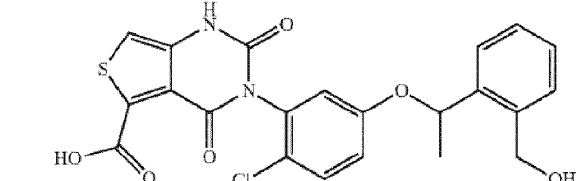
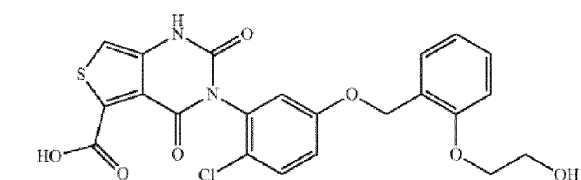
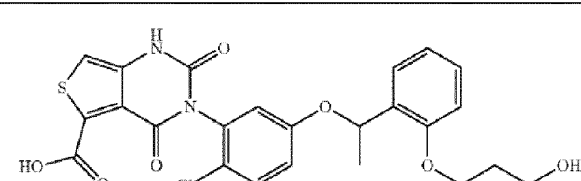
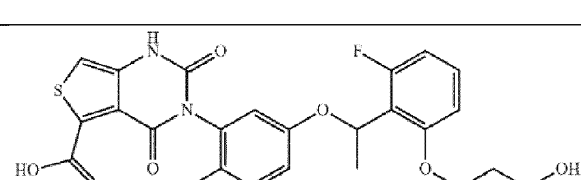
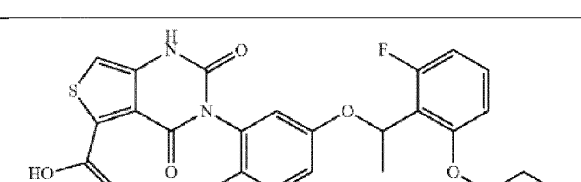
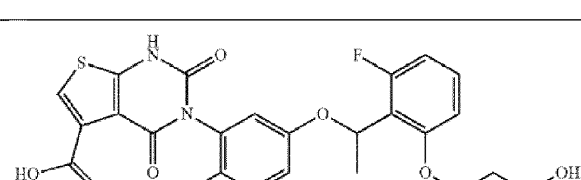
20

30

40

50

【表 1 - 6 7】

404		(DMSO-d6) 1.55 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.6-3.8 (2H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 4.8-5.0 (1H, br), 5.75-5.85 (1H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.15-7.35 (3H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.9-8.0 (1H, m), 12.8-13.2 (1H, br), 13.99 (1H, s)
405		(DMSO-d6) 1.57 (3H, d, J = 6.2 Hz), 4.55- 4.65 (1H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 5.3-5.35 (1H, m), 5.7-5.8 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.2-7.5 (7H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.42 (1H, s)
406		(DMSO-d6) 3.65-3.75 (2H, m), 4.0-4.1 (2H, m), 4.87 (1H, brs), 5.12 (2H, s), 6.95-7.0 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.0 Hz), 7.25-7.45 (4H, m), 7.56 (1H, d, J = 9.0 Hz), 12.04 (1H, s), 14.46 (1H, s)
407		(DMSO-d6) 1.54 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.85- 1.95 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 4.05-4.2 (2H, m), 4.54 (1H, brs), 5.65-5.75 (1H, m), 6.85-7.0 (2H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.15-7.2 (1H, m), 7.2-7.35 (2H, m), 7.4 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.95- 12.05 (1H, m), 14.42 (1H, s)
408		(DMSO-d6) 1.66 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.85- 1.95 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 4.05-4.2 (2H, m), 5.75-5.85 (1H, m), 6.7-7.1 (4H, m), 7.2- 7.4 (3H, 7), 11.95-12.05 (1H, m), 14.35- 14.45 (1H, m)
409		(DMSO-d6) 1.66 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.55-3.8 (2H, m), 3.85-4.0 (1H, m), 4.05-4.2 (1H, m), 4.9-5.05 (1H, m), 5.9-6.0 (1H, m), 6.7- 6.9 (2H, m), 7.0-7.4 (5H, m), 11.95-12.05 (1H, m), 14.44 (1H, s)
410		(DMSO-d6) 1.66 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.8-1.95 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 4.0-4.2 (2H, m), 5.8 (1H, q, J = 6.4 Hz), 6.7-6.8 (1H, m), 6.8- 7.0 (2H, m), 7.0-7.05 (1H, m), 7.2-7.35 (2H, m), 7.9-7.95 (1H, m), 13.93 (1H, s)

10

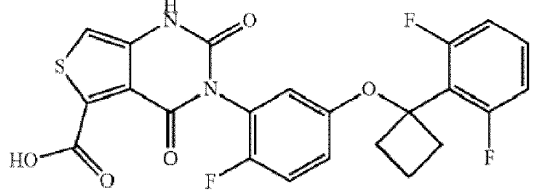
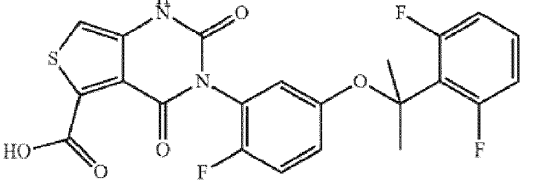
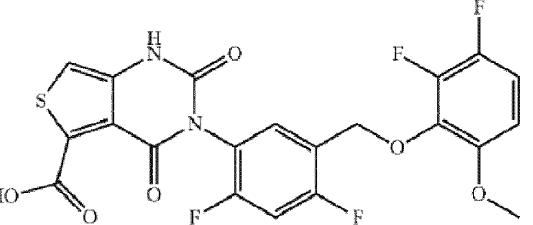
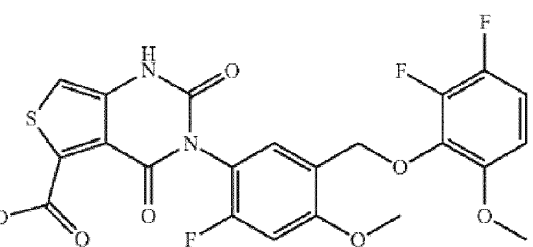
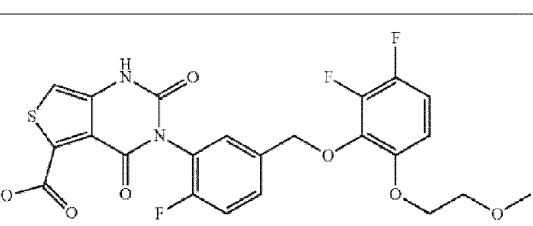
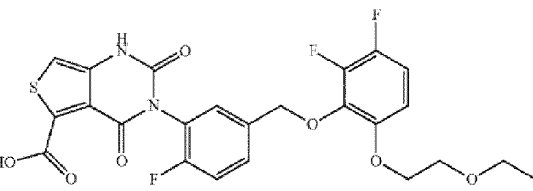
20

30

40

50

【表 1 - 6 8】

411		(DMSO-d6) 1.85-2.0 (1H, m), 2.2-2.35 (1H, m), 2.65-2.85 (4H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 7.0-7.1 (3H, m), 7.24 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.3- 7.45 (2H, m), 11.97 (1H, brs), 13.5-15.0 (1H, br)
412		(DMSO-d6) 1.820 (3H, s), 1.823 (3H, s), 6.75-6.8 (1H, m), 6.95-7.1 (3H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.3- 7.45 (2H, m), 11.96 (1H, brs), 14.43 (1H, brs)
413		(DMSO-d6) 3.79 (3H, s), 5.05-5.2 (2H, m), 6.8-6.9 (1H, m), 7.05-7.2 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.5-7.6 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 12.02 (1H, s), 14.35 (1H, s)
414		(DMSO-d6) 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.0-5.1 (2H, m), 6.8-6.9 (1H, m), 7.05- 7.2 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 11.98 (1H, s), 14.54 (1H, brs)
415		(DMSO-d6) 3.27 (3H, s), 3.6-3.7 (2H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 5.13 (2H, s), 6.85- 6.95 (1H, m), 7.05- 7.2 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 12.05 (1H, s), 14.42 (1H, s)
416		(DMSO-d6) 1.05 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.46 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.65-3.75 (2H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 5.14 (2H, s), 6.85- 6.95 (1H, m), 7.05- 7.2 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m), 7.55-7.7 (2H, m), 12.05 (1H, s), 14.41 (1H, s)

10

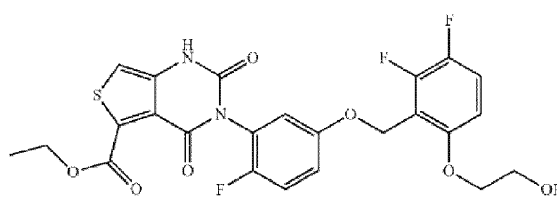
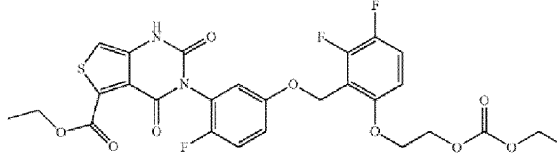
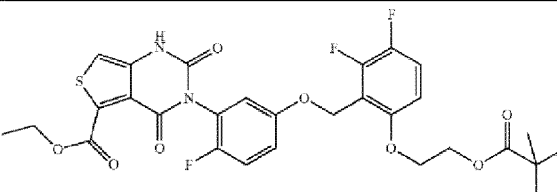
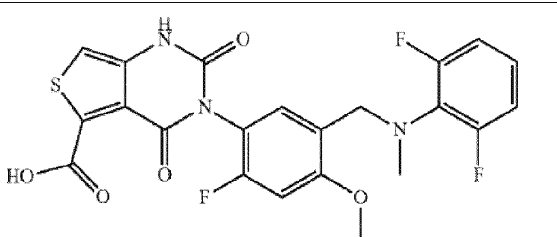
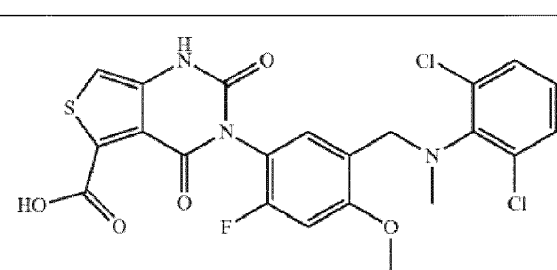
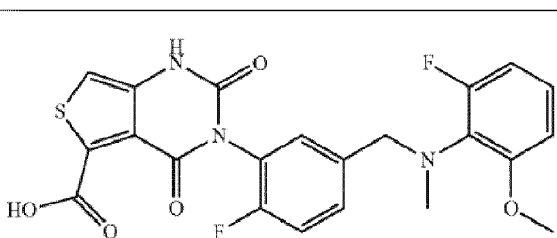
20

30

40

50

【表 1 - 6 9】

417		(DMSO-d6) 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.68 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.05 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.3 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.12 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.1-7.25 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 11.63 (1H, s)
418		(DMSO-d6) 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.03 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.25-4.35 (4H, m), 4.35-4.45 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.4-7.55 (1H, m), 11.63 (1H, s)
419		(DMSO-d6) 1.04 (9H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.2-4.35 (6H, m), 5.05 (2H, s), 6.9-7.05 (1H, m), 7.05-7.2 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.4-7.55 (1H, m), 11.63 (1H, s)
420		(DMSO-d6) 2.7-2.75 (3H, m), 3.71 (3H, s), 4.1-4.25 (2H, m), 6.95-7.15 (4H, m), 7.38 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.6 Hz), 11.95 (1H, s), 14.57 (1H, brs)
421		(DMSO-d6) 2.73 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.15-4.25 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.15-7.2 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.4-7.45 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.96 (1H, brs), 14.61 (1H, brs)
422		(DMSO-d6) 2.68 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.7-6.85 (2H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 11.98 (1H, s), 14.45 (1H, s)

10

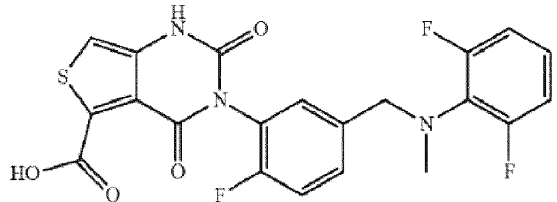
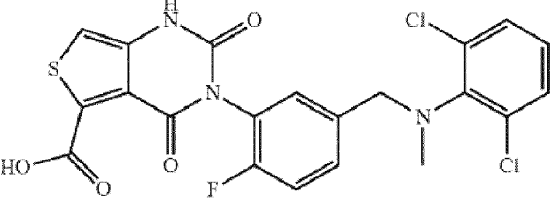
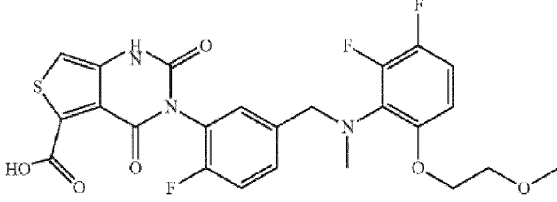
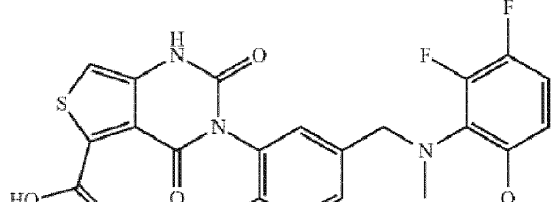
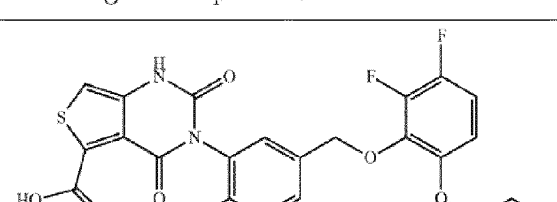
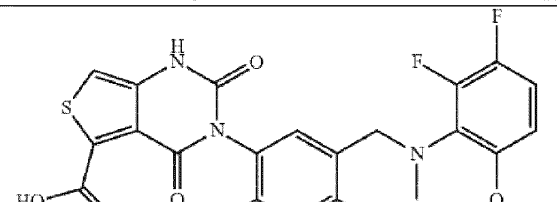
20

30

40

50

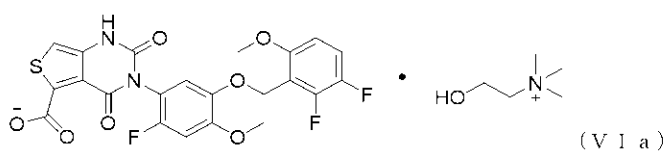
【表 1 - 7 0】

423		(DMSO-d6) 2.75 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.95-7.15 (3H, m), 7.35- 7.45 (2H, m), 7.45-7.5 (2H, m), 12.02 (1H, s)
424		(DMSO-d6) 2.72 (3H, s), 4.3 (2H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.35-7.5 (4H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 12.03 (1H, s)
425		(DMSO-d6) 2.7-2.75 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.6-3.7 (2H, m), 4.05-4.1 (2H, m), 4.22 (2H, s), 6.7-6.8 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 12.03 (1H, s), 14.46 (1H, brs)
426		(DMSO-d6) 2.7-2.75 (3H, m), 3.79 (3H, s), 4.2 (2H, s), 6.7-6.8 (1H, m), 7.0-7.15 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 12.02 (1H, s), 14.47 (1H, brs)
427		(DMSO-d6) 3.7-3.8 (2H, m), 4.04 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.85-4.95 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 12.05 (1H, s), 14.44 (1H, s)
428		(DMSO-d6) 2.7-2.75 (3H, m), 3.7- 3.8 (6H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 6.7- 6.75 (1H, m), 6.95-7.1 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.95 (1H, s), 14.57 (1H, s)

【 0 2 7 7】

例えば、GnRHアンタゴニストは、3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-5-カルボン酸、またはその薬学的に許容される塩であり得る。塩は、例えば、以下の式(VIa)によって表されるそのコリン塩であり得る。

【化 4 7】



10

20

30

40

50

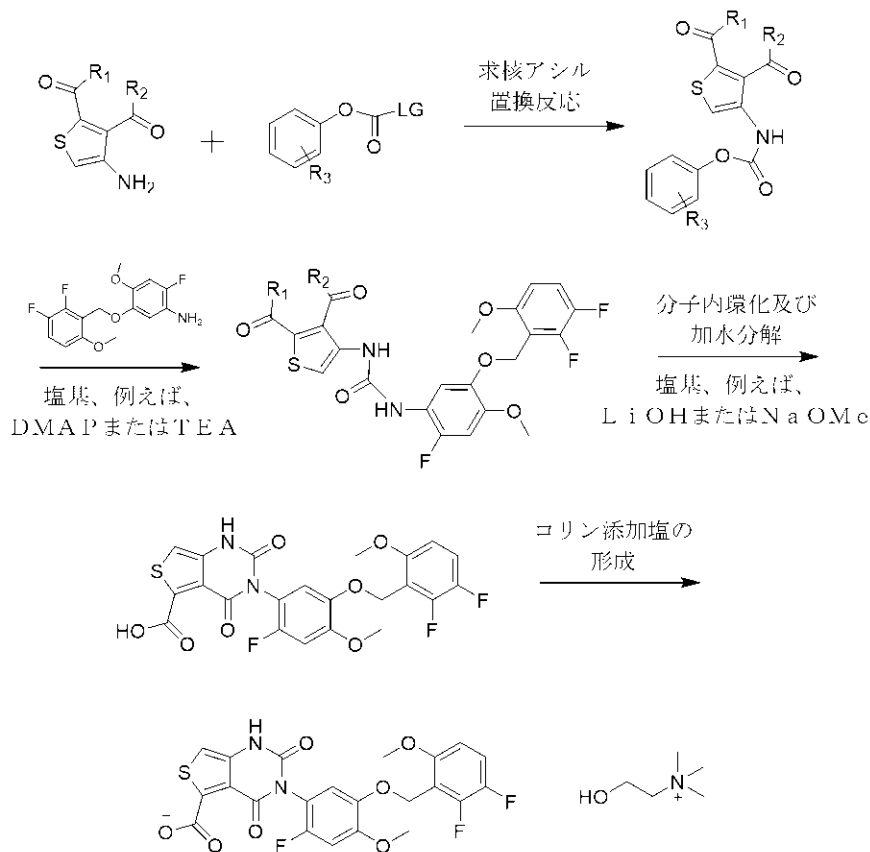
【0278】

化合物(VI)及びその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩(化合物(VIa))は、例えば、WO2014/042176に記載の方法論を用いて合成することができる。その開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。化合物(VI)及びそのコリン塩の調製に使用され得る例示的な合成スキームは、以下のスキーム1に示される。

【0279】

スキーム1. 化合物(VI)及びそのコリン塩の例示的な調製

【化48】



式中、R₁及びR₂は各々独立して、C₁～C₆アルコキシ基であり；LGは、とりわけ、塩素または臭素などの離核性脱離基であり；R₃は、ハロゲン、アシル基、C₁～C₆アルキル基、またはニトロ置換基などの任意の置換基を表し；DMA Pは、N-ジメチルアミノピリジンを示し；T E Aは、トリメチルアミンを示す。

【0280】

結晶化合物(VIa)は、例えば、米国特許第9,169,266号に分光学的に特徴付けられており、その開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。前述の結晶形態は、約7.1°2θ、約11.5°2θ、約19.4°2θ、約21.5°2θ、約22.0°2θ、約22.6°2θ、約23.5°2θ、及び約26.2°2θで特徴的X線粉末回折ピークを呈することを示している。さらに、この結晶形態は、約55.5 ppm、約57.1 ppm、約58.7 ppm、約69.8 ppm、約98.1 ppm、約110.3 ppm、約111.6 ppm、約113.7 ppm、約118.0 ppm、約145.3 ppm、約149.8 ppm、及び約155.8 ppmを中心にした¹³C固体状態核磁気共鳴(NMR)ピークを呈する。この結晶形態は、約-151.8 ppm、-145.2 ppm、及び-131.6 ppmを中心にした¹⁹F固体状態NMRピークをさらに呈する。

【0281】

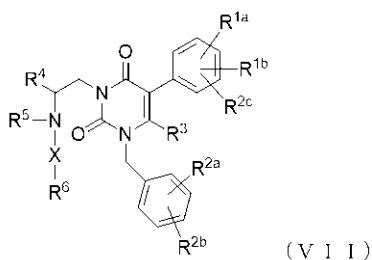
化合物（V I）、並びにその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩は、ヒト G n R H 受容体（27.4 nM）に対する高親和性を呈する。本明細書に記載の組成物及び方法を用いて、エストロゲン依存性疾患（例えば、本明細書に記載のものの中で特に子宮筋腫、子宮内膜症、例えば、直腸子宮内膜症、及び／または腺筋症）を示すかまたは有すると診断された患者は、式（V I）の化合物またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩を投与して、疾患を治療し得るかまたは疾患の1つ以上の症状を改善し得る。化合物（V I）及びその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩の例示的な用量としては、25 mg／日～500 mg／日の用量、例えば、100 mg／日及び200 mg／日の用量が挙げられる。さらなる投与情報を以下に提供する。

【0282】

3-アミノアルキルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて使用され得るさらなる G n R H アンタゴニストには、任意に置換された3-アミノアルキルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン誘導体、例えば、式（V I I）

【化49】



によって表される化合物、

式中、R1a、R1b及びR1cは、同じかまたは異なり、かつ、各々独立して、水素、ハロゲン、C1-4アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシであり、またはR1a及びR1bは一緒になって、-OCH2O-または-OCH2CH2-を形成し；

R2a及びR2bは、同じかまたは異なり、かつ、各々独立して、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノまたは-SO2CH3であり；

R3は、水素またはメチルであり；

R4は、フェニルまたはC3-7アルキルであり；

R5は、水素またはC1-4アルキルであり；

R6は、-COOHまたは酸同配体であり；及び

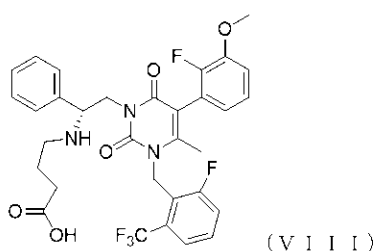
Xは、1～3個のC1-6アルキル基で任意に置換されたC1-6アルカンジイルであり；

またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0283】

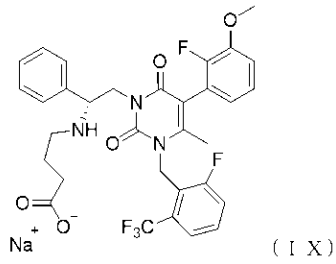
例えば、G n R H アンタゴニストは、式（V I I I）

【化50】



によって表されるエラゴリクスの共役酸またはその薬学的に許容される塩であり得る。いくつかの実施形態では、G n R H アンタゴニストは、式（V I I I）によって表される化合物のナトリウム塩であり、これは、以下の式（I X）によって表される。

【化 5 1】



(IX)

10

【0284】

化合物 (IX) は、4-({(1R)-2-[5-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-{[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル]-1-フェニルエチル}アミノ)ブタン酸ナトリウムとも呼ばれ、エラゴリクスとして知られている。本開示の組成物及び方法に従って、エストロゲン依存性疾患の治療のために使用され得るこの化学的分類の他の GnRH アンタゴニストとしては、米国特許第 7,056,927 号に記載の化合物が挙げられ、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。本開示に従って、エストロゲン依存性疾患の治療のために使用され得るこの化学的分類の例示的な GnRH アンタゴニストとしては、以下の表 2 に記載の化合物が挙げられる。

20

【0285】

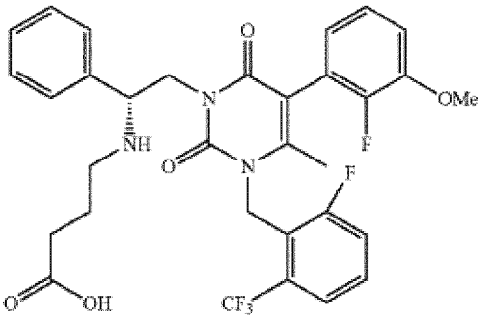
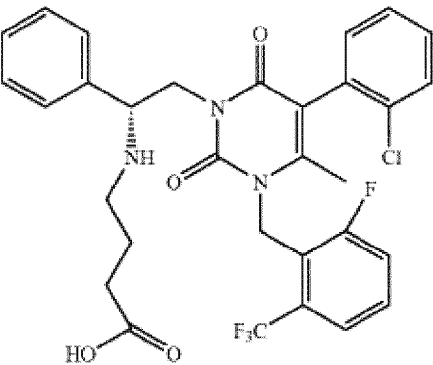
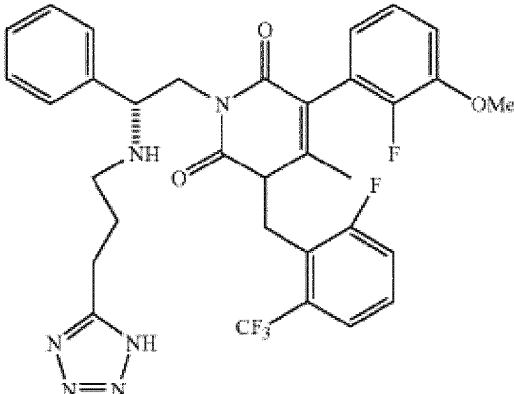
30

40

50

【表 2 - 1】

表 2. エストロゲン依存性疾患の治療に有用な例示的な
3-アミノアルキルピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンG n RHアンタゴニスト

番号	化合物	報告されたスペクトル特性
1		HPLC-MS (CI) m/z 632.2 (MH ⁺), tR = 26.45
2		MS (CI) m/z 618.2 (MH ⁺) tR=1.005
3		HPLC-MS (CI) m/z 656.2 (MH ⁺), tR=2.128 min

10

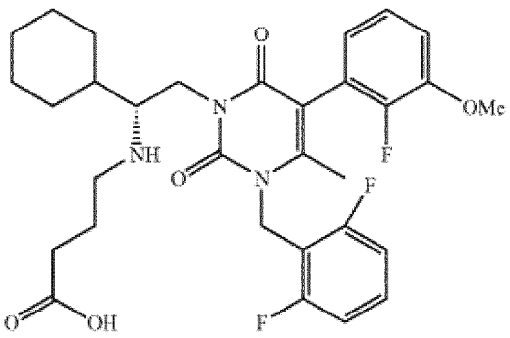
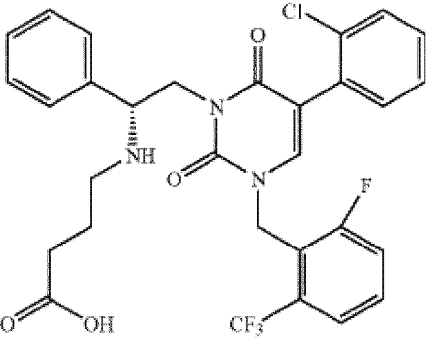
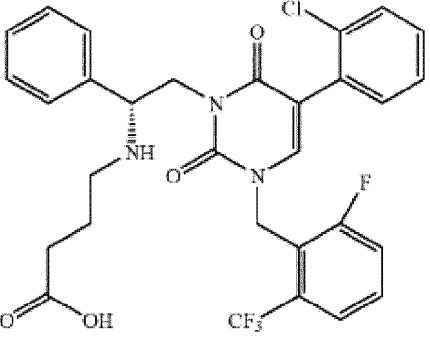
20

30

40

50

【表 2 - 2】

4		MS (CI) m/z 588.3 (MH ⁺)
5		HPLC-MS (CI) m/z 604.1, 606.1 (MH ⁺), tR=2.511
6		HPLC-MS (CI) m/z 604.1, 606.1 (MH ⁺), tR=26.98

10

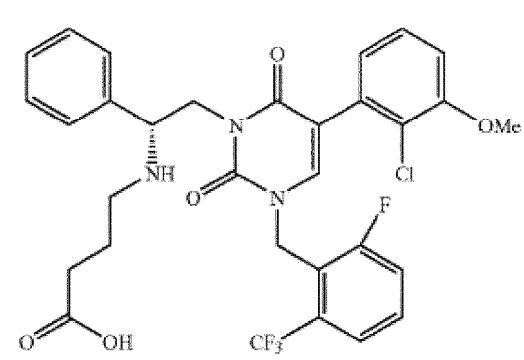
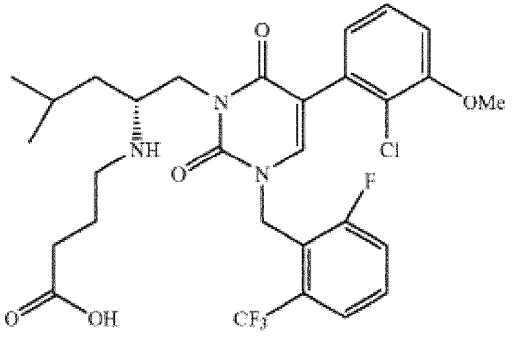
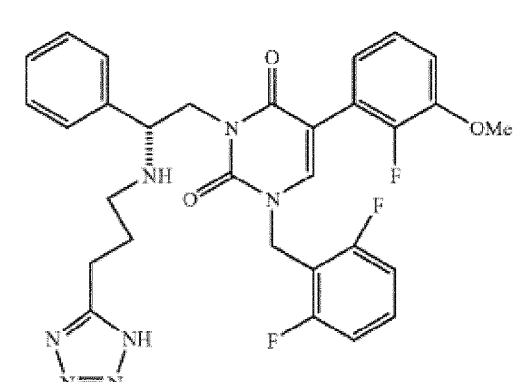
20

30

40

50

【表 2 - 3】

7		HPLC-MS (CI) m/z 634.2, 636.2 (MH ⁺), tR=24.925
8		MS (CI) m/z 614.1, 616.1 (MH ⁺), tR=6.550 min
9		HPLC-MS (CI) m/z 592.3 (MH ⁺), tR=2.150

10

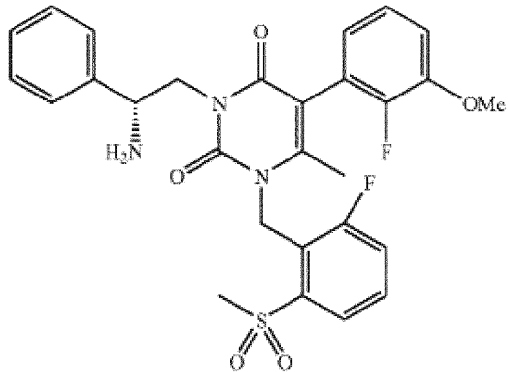
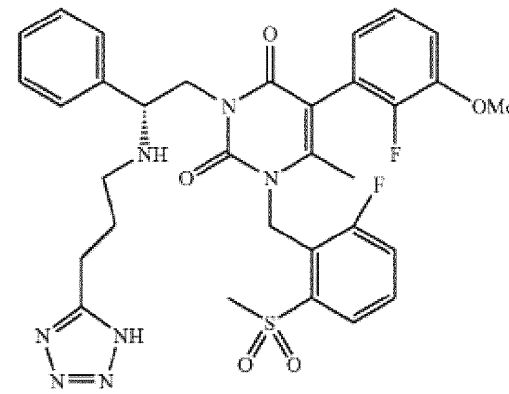
20

30

40

50

【表 2 - 4】

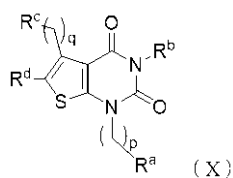
10		HPLC-MS (CI) m/z= 556.2 (M+H ⁺), tR= 2.354
11		

【0286】

チエノ [2, 3 d] ピリミジン

本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて使用され得るさらなる G n R H アンタゴニストには、任意に置換されたチエノ [2, 3 d] ピリミジン誘導体、例えば、例えば、式 (X)

【化 5 2】



によって表される化合物、

式中、R^aは、水素原子、任意に置換されたアリール基（例えば、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、エステル化またはアミド化され得るカルボキシル基、アルケレンジオキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、及びアルキルスルホニルから選択される1～5個の置換基を有し得るアリール基）、任意に置換されたシクロアルキル基、または任意に置換された複素環式基であり；

R^bは、任意に置換された窒素含有複素環式基であり；

R^cは、任意に置換されたアミノ基であり；

R^dは、任意に置換されたアリール基であり；

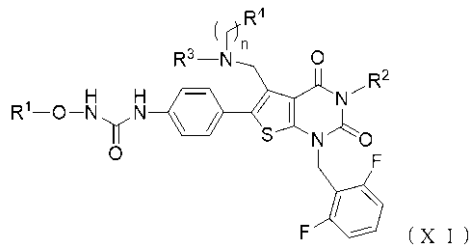
pは、0～3の整数であり；及び

qは、0～3の整数であり；

またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0287】

いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、式(XI)
【化53】



10

によって表されるチエノ[2,3d]ピリミジン化合物、
式中、R1は、C1-4アルキルであり；

R2は、(1) (1') ヒドロキシ基、(2') C1-4アルコキシ、(3') C1-4アルコキシ-カルボニル、(4') ジ-C1-4アルキル-カルバモイル、(5') 5~7員の窒素含有複素環式基、(6') C1-4アルキル-カルボニル、及び(7') ハロゲンからなる群から選択される置換基を有し得るC1-6アルキル、(2) (1') ヒドロキシ基または(2') モノ-C1-4アルキル-カルボニルアミノを有し得るC3-8シクロアルキル、(3) (1') ハロゲン、(2') ヒドロキシ基、(3') C1-4アルキル、及び(4') C1-4アルコキシからなる群から選択される置換基を有し得る5~7員の窒素含有複素環式基、(4) (1') ハロゲン、(2') C1-4アルコキシ-C1-4アルキル、(3') モノ-C1-4アルキル-カルバモイル-C1-4アルキル、(4') C1-4アルコキシ、及び(5') モノ-C1-4アルキルカルバモイル-C1-4アルコキシからなる群から選択される置換基を有し得るフェニル、または(5) C1-4アルコキシであり；

20

R3は、C1-4アルキルであり；

R4は、(1) 水素、(2) C1-4アルコキシ、(3) C6-10アリール、(4) N-C1-4アルキル-N-C1-4アルキルスルホニルアミノ、(5) ヒドロキシル、または(6) (1') オキソ、(2') C1-4アルキル、(3') ヒドロキシ-C1-4アルキル、(4') C1-4アルコキシ-カルボニル、(5') モノ-C1-4アルキル-カルバモイル、及び(6') C1-4アルキルスルホニルからなる群から選択される置換基を有し得る5~7員の窒素含有複素環式基であり；及び

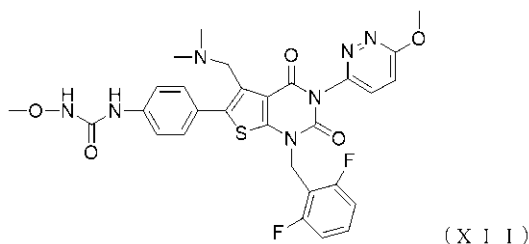
30

nは、1~4の整数であり；

任意選択で、但し、R2が、置換基を有し得るフェニルである場合、R4は、(1) オキソ、(2) ヒドロキシ-C1-4アルキル、(3) C1-4アルコキシ-カルボニル、(4) モノ-C1-4アルキル-カルバモイル、及び(5) C1-4アルキルスルホニルからなる群から選択される置換基を有し得る5~7員の窒素含有複素環式基であり；

またはその薬学的に許容される塩である。例えば、GnRHアンタゴニストは、以下の式(XII)

【化54】



40

によって表される化合物であり得る。

【0288】

化合物(XII)は、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-(ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ

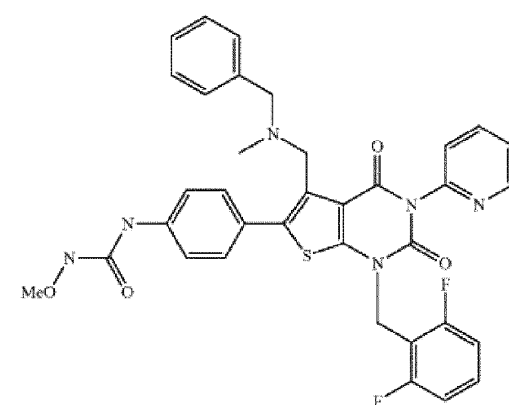
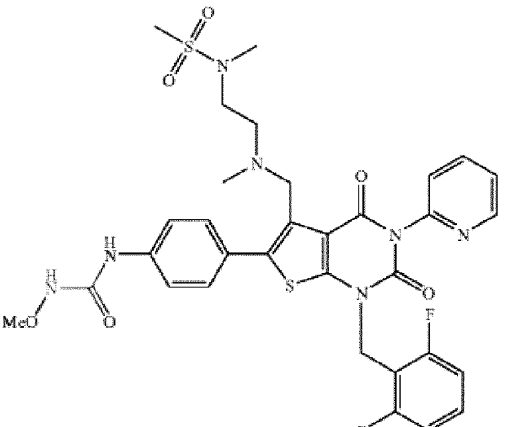
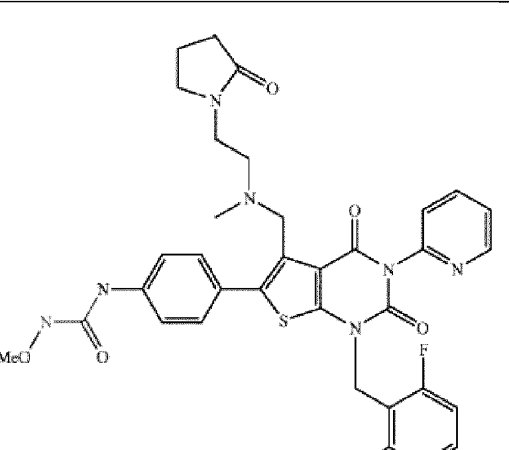
50

ー１，２，３，４－テトラヒドロチエノ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）フェニル）－Ｎ'－メトキシ尿素とも呼ばれ、レルゴリクスとして知られている。本開示の組成物及び方法に従って、エストロゲン依存性疾患の治療のために使用され得るこの化学的分類の他のＧｎＲＨアンタゴニストとしては、米国特許第７，３００，９３５号に記載の化合物が挙げられ、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。本開示に従って、エストロゲン依存性疾患の治療のために使用され得るこの化学的分類の例示的なＧｎＲＨアンタゴニストとしては、以下の表３に記載の化合物が挙げられる。

【０２８９】

【表３－１】

表３．エストロゲン依存性疾患の治療に有用な例示的なチエノ〔２，３ｄ〕ピリミジンＧｎＲＨアンタゴニスト

番号	化合物	報告されたスペクトル特性
1		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.89 (2H, s), 5.34 (2H, brs), 6.91 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 7.1-7.45 (9H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.75 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.91 (1H, dt, $J=2.0, 7.7$ Hz), 8.7-8.75 (1H, m).
2		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.11 (3H, s), 2.45-2.6 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.1-3.25 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.83 (3H, s), 5.36 (2H, brs), 6.93 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 7.14 (1H, s), 7.2-7.6 (7H, m), 7.65 (1H, s), 7.85-7.95 (1H, m), 8.65-8.75 (1H, m).
3		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.7-1.85 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.15-2.3 (2H, m), 2.5-2.6 (2H, m), 3.15 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.2-3.4 (2H, m), 3.76 (2H, s), 3.83 (3H, s), 5.36 (2H, brs), 6.93 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.2-7.7 (8H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.65-8.75 (1H, m).

10

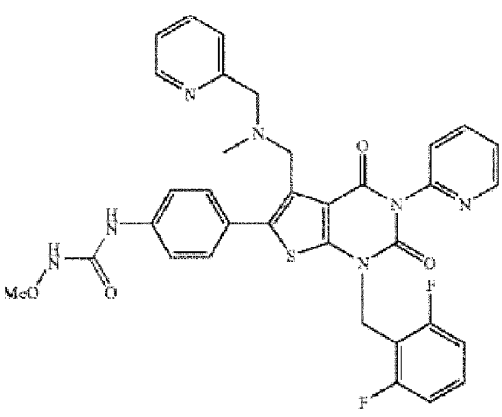
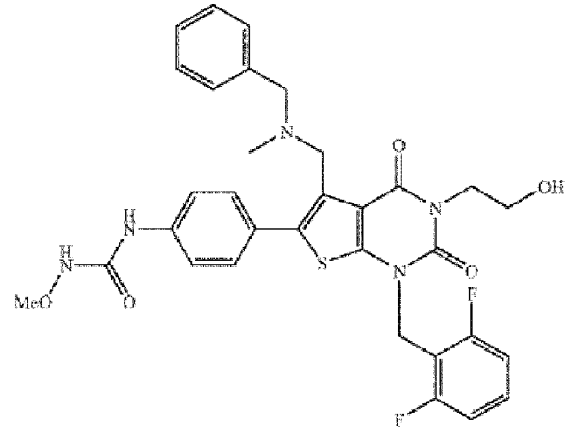
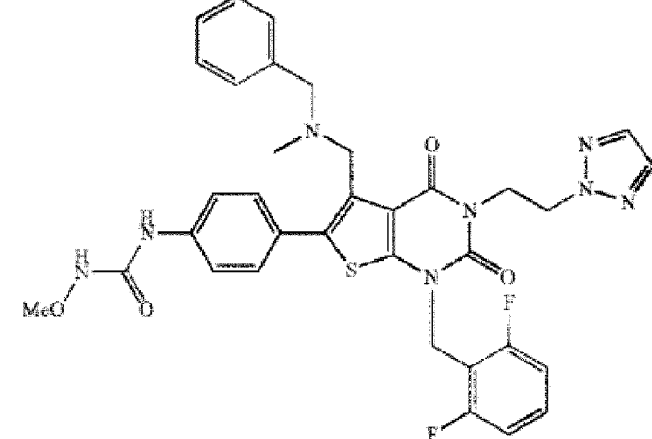
20

30

40

50

【表 3 - 2】

4		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.10 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.34 (2H, brs), 6.85-7.7 (14H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.4-8.5 (1H, m), 8.65-8.75 (1H, m).
5		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.04 (3H, s), 2.5-2.65 (1H, m), 3.58 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.91 (2H, s), 3.9-4.0 (2H, m), 4.37 (2H, t, J=5.0 Hz), 5.34 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.1-7.4 (7H, m), 7.54 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.6-7.7 (1H, m).
6		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.04 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.86 (2H, s), 4.57 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.81 (2H, t, J=6.2 Hz), 5.28 (2H, s), 6.91 (2H, t, J=8.4 Hz), 7.15-7.35 (6H, m), 7.46 (2H, s), 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.62 (1H, s), 7.70 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.75 (1H, s).

10

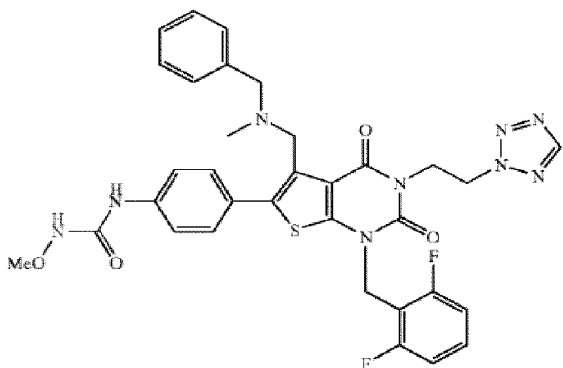
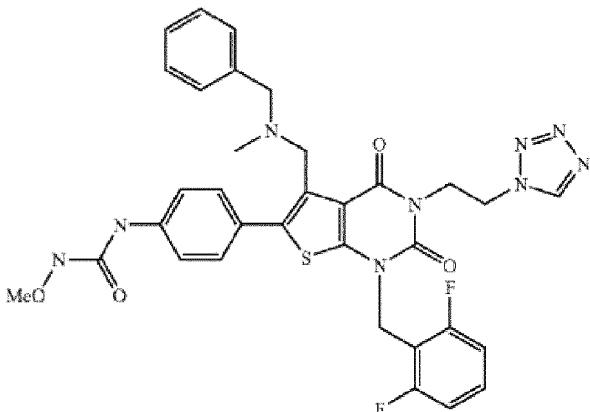
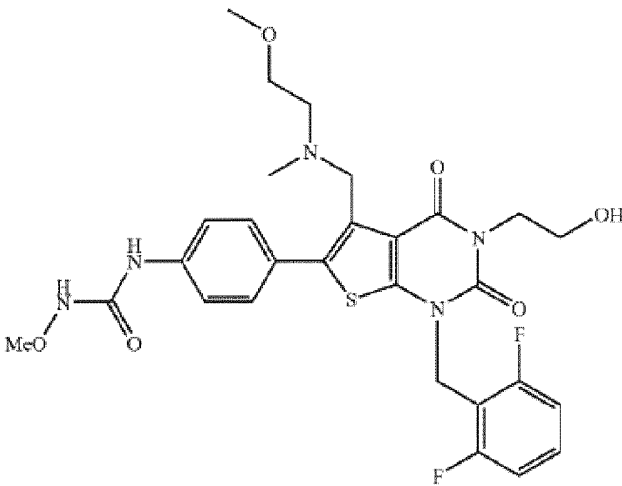
20

30

40

50

【表 3 - 3】

7	 	2-yl 形態 (1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.02 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.83 (5H, s), 4.6-4.7 (2H, m), 5.0-5.1 (2H, m), 5.28 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.12 (1H, s), 7.2-7.75 (11H, m), 8.38 (1H, s). 1-yl 形態 (2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.01 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.8-4.0 (2H, m), 4.6-4.7 (2H, m), 4.8-4.9 (2H, m), 5.30 (2H, s), 6.65-6.75 (1H, m), 6.85-7.0 (2H, m), 7.1-7.7 (11H, m), 8.68 (1H, s).
8		¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.11 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.30 (3H, s), 3.46 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.82 (5H, s), 3.9-4.0 (2H, m), 4.35 (2H, t, J=5.2 Hz), 5.34 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.14 (1H, s), 7.2-7.35 (1H, m), 7.5-7.65 (5H, m).

10

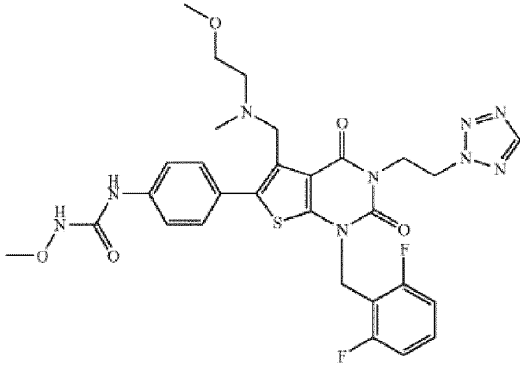
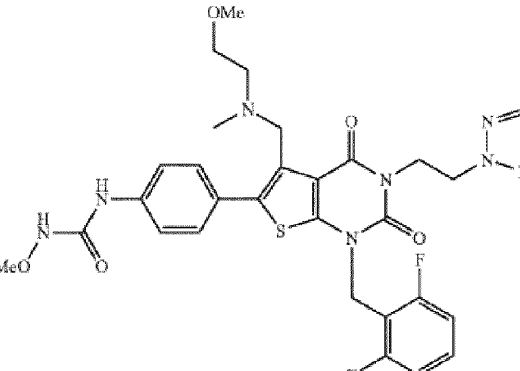
20

30

40

50

【表 3 - 4】

9		2-yl 形態 (1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.10 (3H, brs), 2.55-2.65 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.4-3.5 (2H, m), 3.76 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.62 (2H, t, J=5.8 Hz), 5.02 (2H, t, J=5.8 Hz), 5.27 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.13 (1H, s), 7.25-7.4 (1H, m), 7.5-7.65 (5H, m), 8.43 (1H, s).
10		1-yl 形態 (2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.07 (3H, s), 2.55-2.65 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.4-3.5 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.55-4.65 (2H, m), 4.8-4.9 (2H, m), 5.30 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.10 (1H, s), 7.2-7.4 (1H, m), 7.5-7.65 (5H, m), 8.69 (1H, s).

10

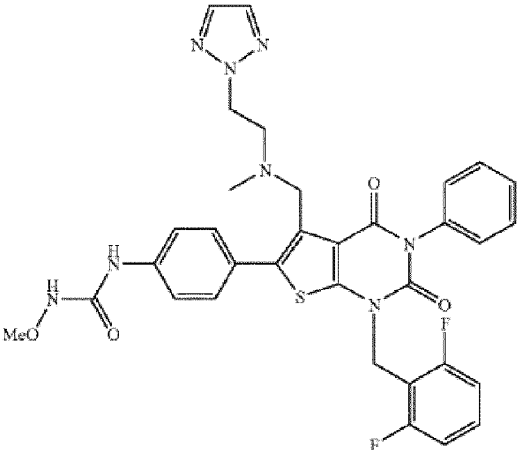
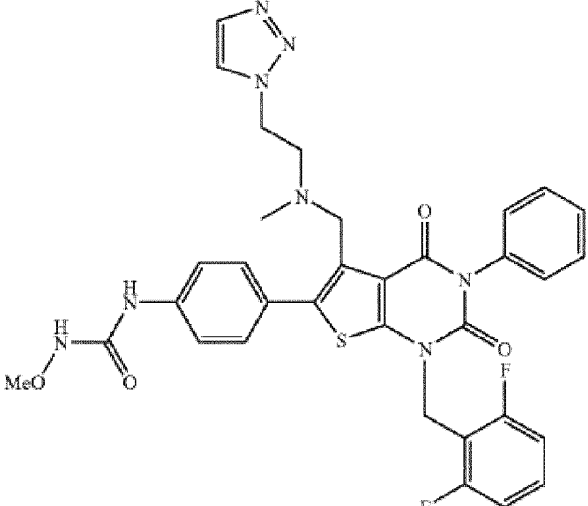
20

30

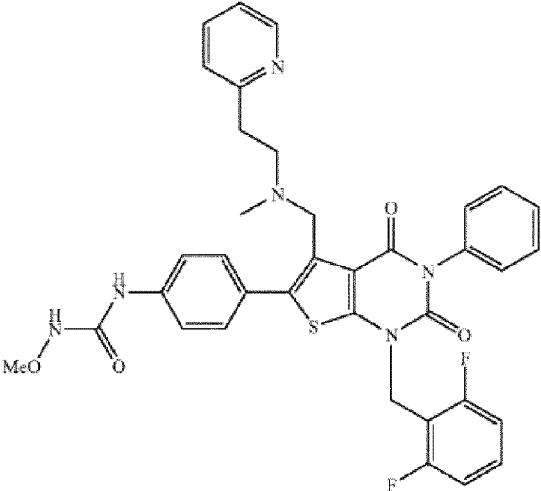
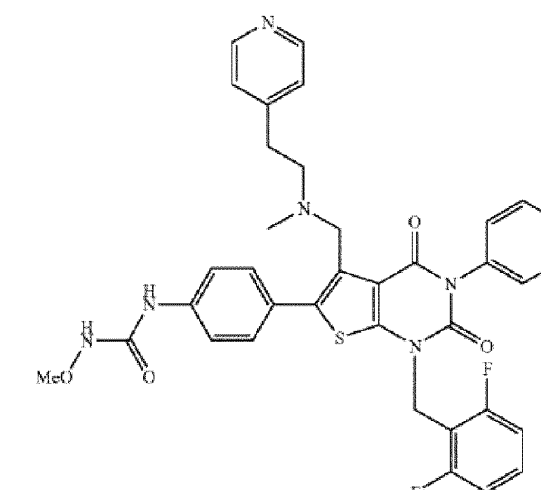
40

50

【表 3 - 5】

11		2-yl 形態 (1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.23 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.78 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.45 (2H, t, J=6.3 Hz), 5.37 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.2-7.6 (12H, m).
		1-yl 形態 (2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.14 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.80 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, t, J=6.0 Hz), 5.37 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.2-7.55 (11H, m), 7.63 (1H, s).

【表 3 - 6】

12		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.20 (3H, s), 2.85 (4H, s), 3.82 (5H, s), 5.37 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=8.2 Hz), 6.95-7.1 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.2-7.55 (11H, m), 7.60 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=4.0 Hz).
13		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.68 (4H, s), 3.83 (5H, s), 5.37 (2H, s), 6.85-7.0 (5H, m), 7.16 (1H, s), 7.2-7.65 (10H, m), 8.35-8.4 (2H, m).

10

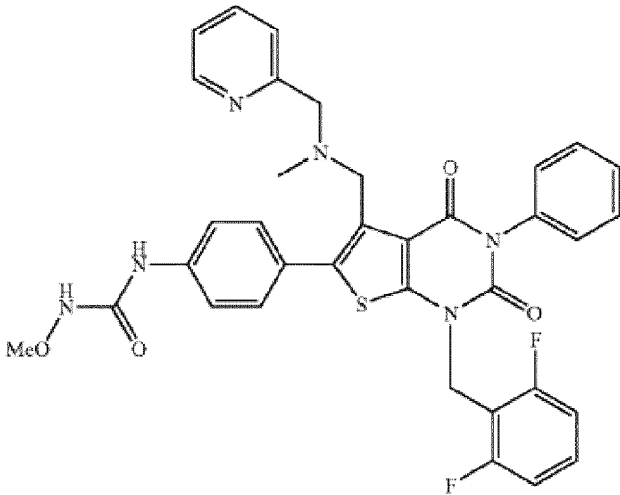
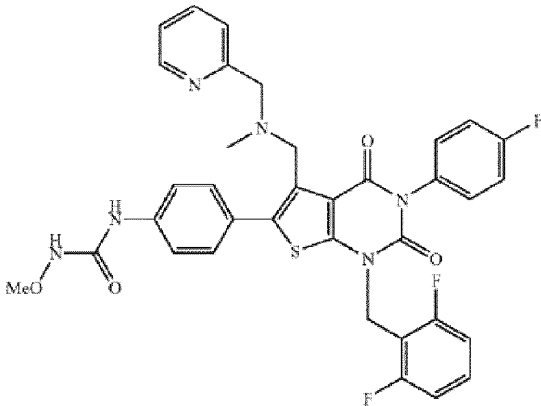
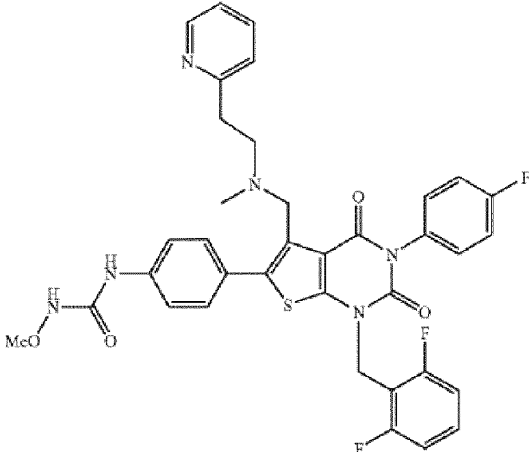
20

30

40

50

【表 3 - 7】

14		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.10 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.99 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.0-7.1 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.2-7.35 (4H, m), 7.4-7.65 (9H, m), 8.4-8.5 (1H, m).
15		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.10 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.97 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.0-7.7 (14H, m), 8.4-8.5 (1H, m).
16		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.85 (4H, s), 3.82 (5H, s), 5.36 (2H, s), 6.9-7.55 (13H, m), 7.60 (1H, s), 8.4-8.45 (1H, m).

10

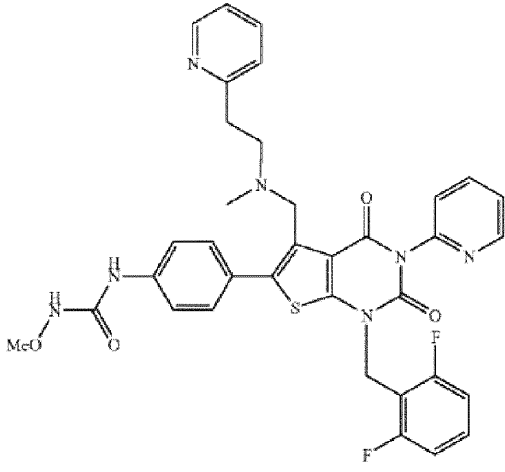
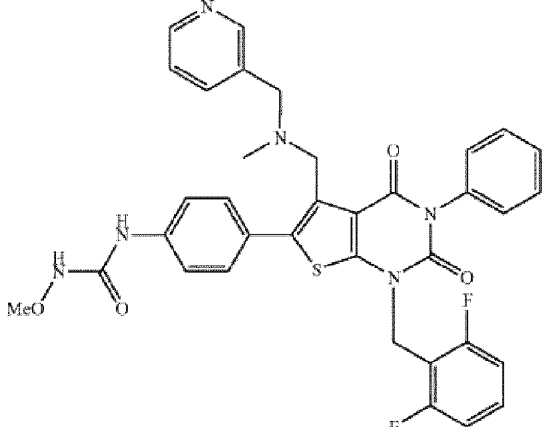
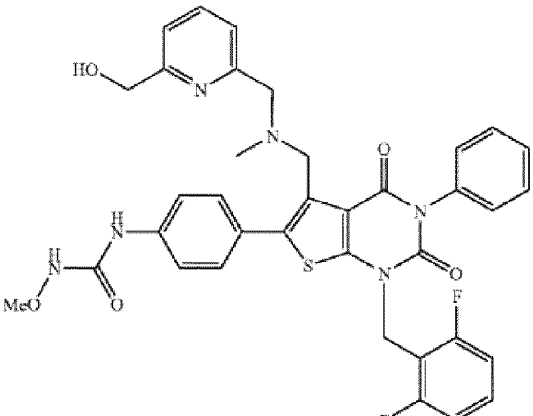
20

30

40

50

【表 3 - 8】

17		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.21 (3H, s), 2.8-2.9 (4H, m), 3.82 (5H, s), 5.34 (2H, brs), 6.85-7.75 (13H, m), 7.60 (1H, s), 7.85-7.95 (1H, m), 8.4-8.5 (1H, m), 8.65-8.75 (1H, m).
18		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.04 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.92 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.05-7.7 (14H, m), 8.35-8.45 (2H, m).
19		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.13 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.05-4.1 (1H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=8.2 Hz), 6.9-7.05 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.7 (12H, m).

10

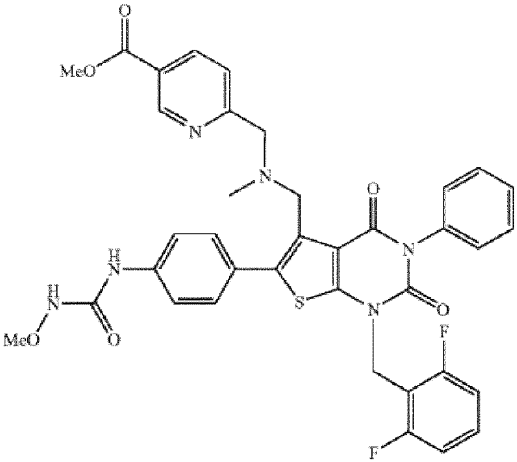
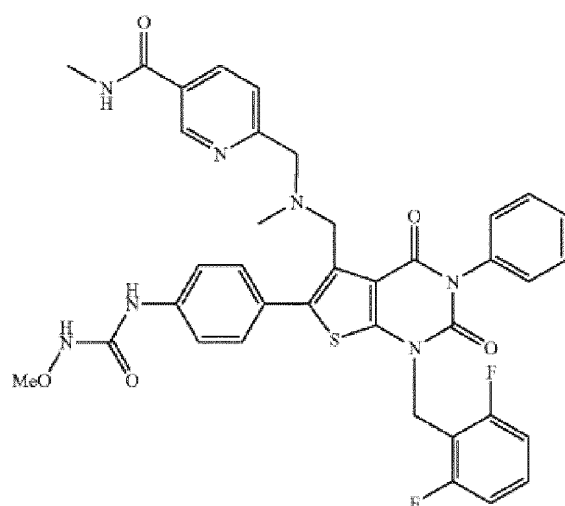
20

30

40

50

【表 3 - 9】

20		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.09 (3H, s), 3.76 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.99 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.26 (1H, s), 7.2-7.6 (11H, m), 7.64 (1H, s), 8.05-8.15 (1H, m), 9.0-9.05 (1H, s).
21		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.21(3H, s), 3.00 (3H, d, J=4.6 Hz), 3.74 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.92 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.5-6.65 (1H, m), 6.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.15-7.6 (12H, m), 7.71 (1H, s), 7.9-8.0 (1H, m), 8.80-8.85 (1H, m).

10

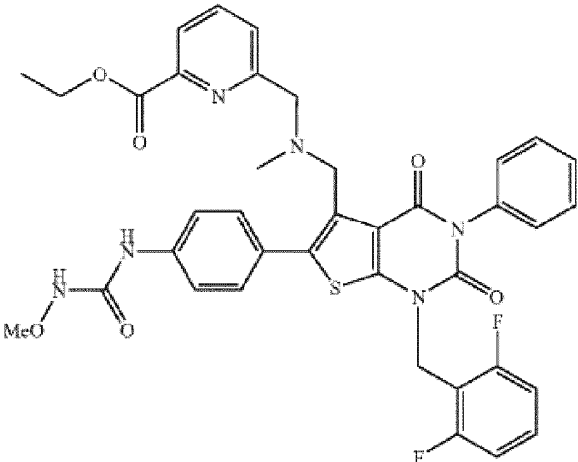
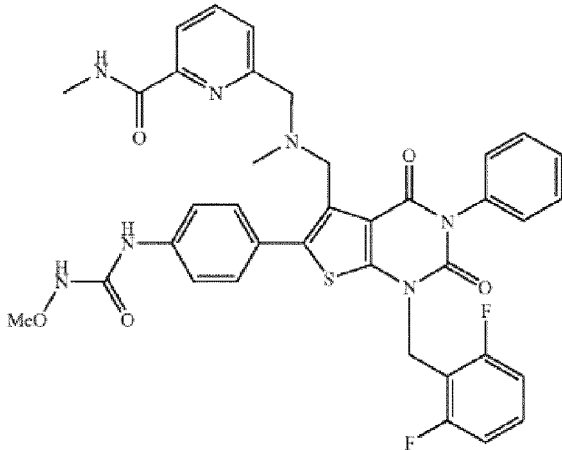
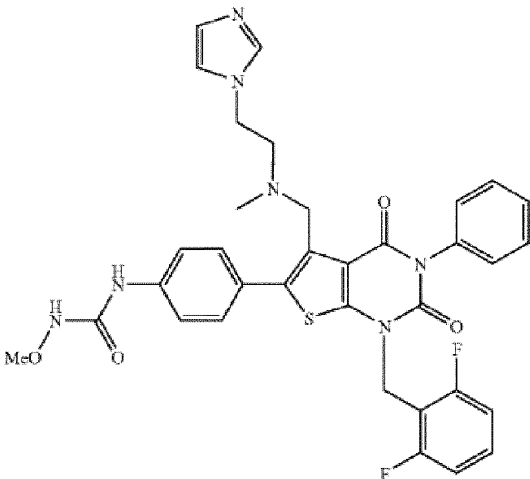
20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

22		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.40 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.10 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.43 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.35 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.15 (1H, s), 7.2-7.7 (13H, m), 7.88 (1H, d, J=7.4 Hz).
23		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.13 (3H, s), 2.95 (3H, d, J=5.2 Hz), 3.74 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.99 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.15-7.7 (13H, m), 7.9-8.1 (3H, m).
24		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.17 (3H, s), 2.6-2.8 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.9-4.0 (2H, m), 5.38 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.85-7.0 (3H, m), 7.2-7.6 (12H, m), 7.71 (1H, s).

10

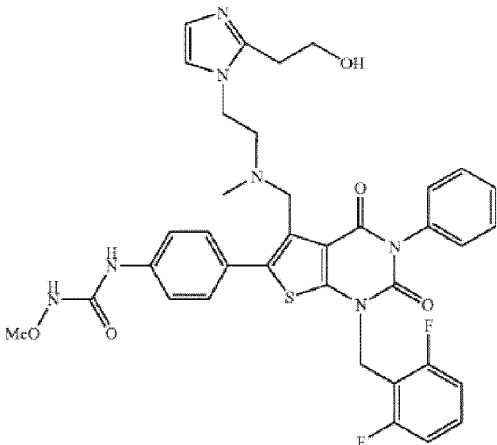
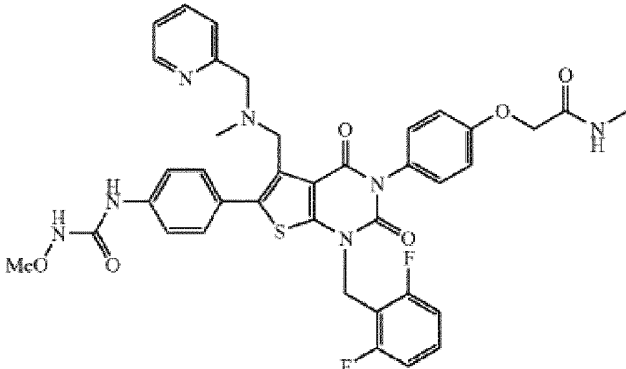
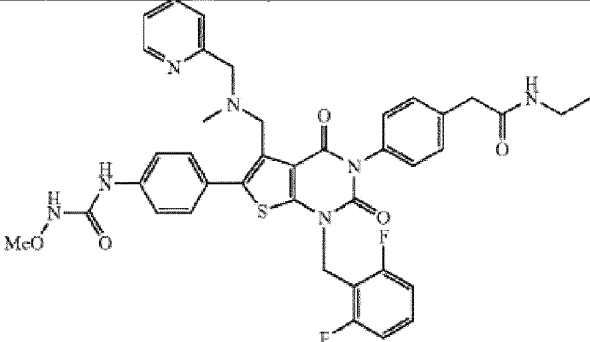
20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

25		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.9-2.1 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.6-2.8 (4H, m), 3.78 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.9-4.0 (2H, m), 5.38 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.94 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.2-7.6 (11H, m), 7.73 (1H, s).
26		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.09 (3H, s), 2.93 (3H, d, J=4.8 Hz), 3.72 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.55 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.55-6.65 (1H, m), 6.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.0-7.65 (14H, m), 8.44 (1H, d, J=6.0 Hz).
27		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.10 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.10 (3H, s), 3.2-3.4 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.72 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.98 (2H, s), 5.36 (2H, s), 5.45-5.55 (1H, m), 6.93 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.0-7.1 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.25-7.7 (12H, m), 8.44 (1H, d, J=4.0 Hz).

10

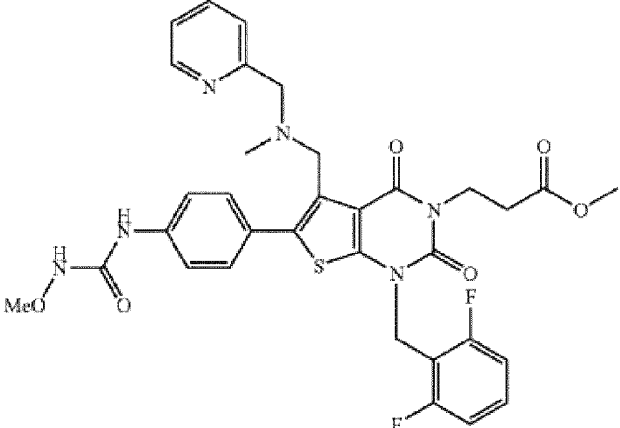
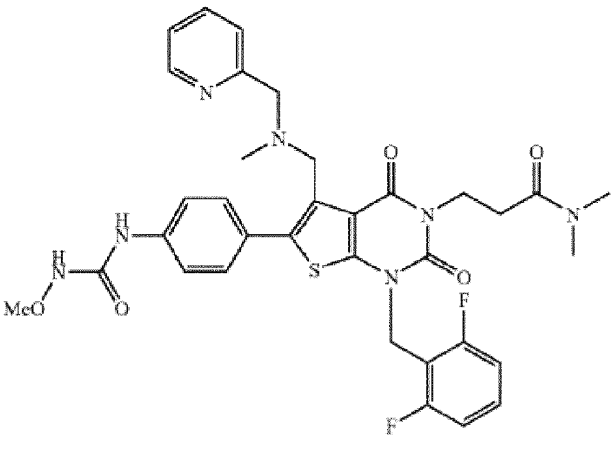
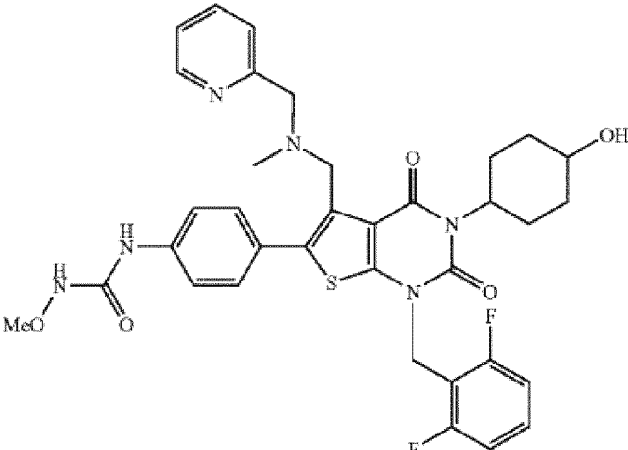
20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

28		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.10 (3H, s), 2.65-2.8 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.3-4.5 (2H, m), 5.31 (2H, s), 6.91 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.0-7.4 (5H, m), 7.45-7.65 (5H, m), 8.4-8.5 (1H, m).
29		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.09 (3H, s), 2.75 (3H, d, J=7.8 Hz), 2.94 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.73 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.40 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.33 (2H, s), 6.91 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.0-7.35 (5H, m), 7.5-7.65 (5H, m), 8.45 (1H, d, J=4.0 Hz).
30		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.4-1.8 (4H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.55-2.75 (2H, m), 3.73 (2H, s), 3.7-3.8 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.9-5.1 (1H, brm), 5.29 (2H, s), 6.91 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.0-7.4 (7H, m), 7.45-7.65 (5H, m), 8.45 (1H, d, J=4.8 Hz).

10

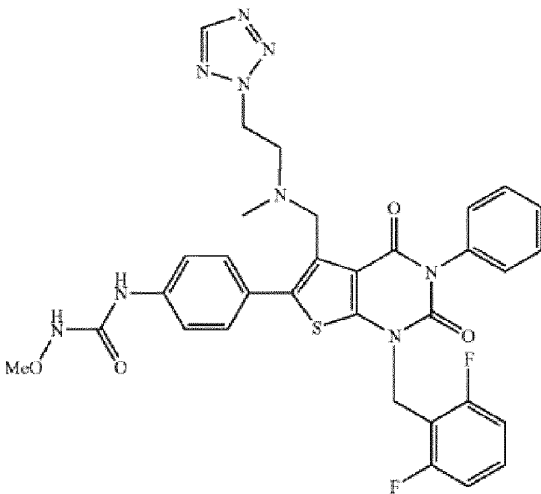
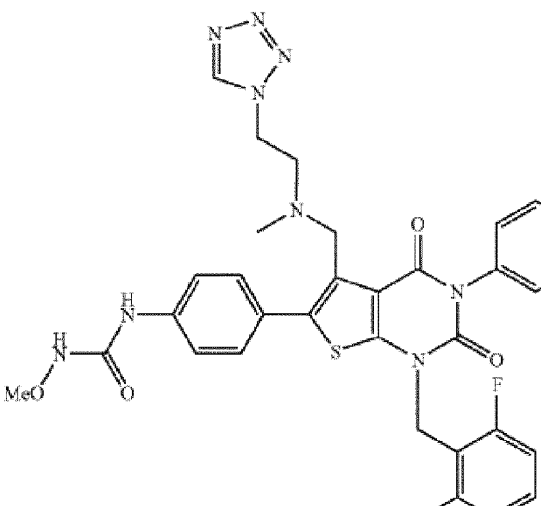
20

30

40

50

【表 3 - 1 3】

31	 	2-yl 形態 (1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (3H, s), 3.04 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.78 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.66 (2H, t, J=6.2 Hz), 5.38 (2H, s), 6.94 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.16 (1H, s), 7.2-7.6 (10H, m), 7.64 (1H, s), 8.30 (1H, s). 1-yl 形態 (2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.02 (3H, s), 2.7-2.8 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.4-4.5 (2H, m), 5.38 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.17 (1H, s), 7.25-7.65 (10H, m), 7.66 (1H, s).
----	---	--

10

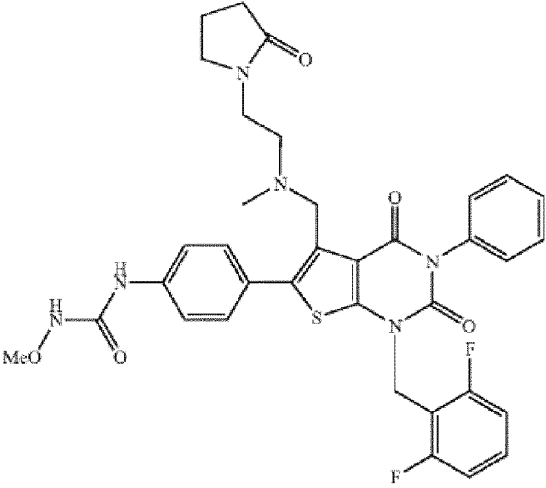
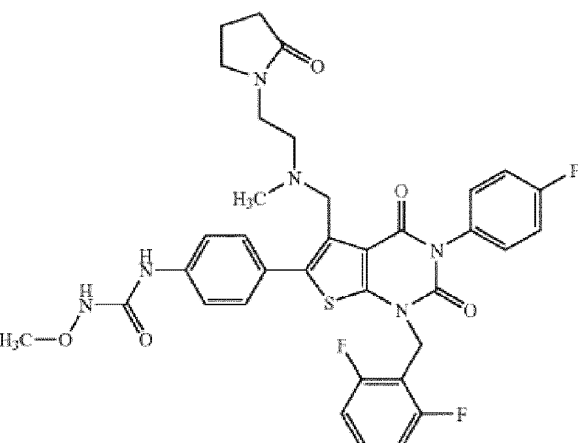
20

30

40

50

【表 3 - 1 5】

34		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.7-1.85 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.21 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.54 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.29 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.77 (2H, s), 3.83 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.18 (1H, s), 7.25-7.7 (11H, m).
35		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.7-1.9 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.15-2.3 (2H, m), 2.52 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.20 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.29 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.77 (2H, s), 3.83 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.1-7.35 (6H, m), 7.5-7.65 (4H, m), 7.64 (1H, s).

10

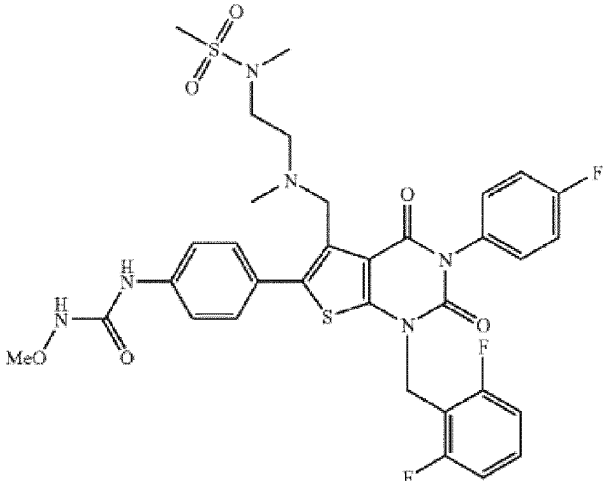
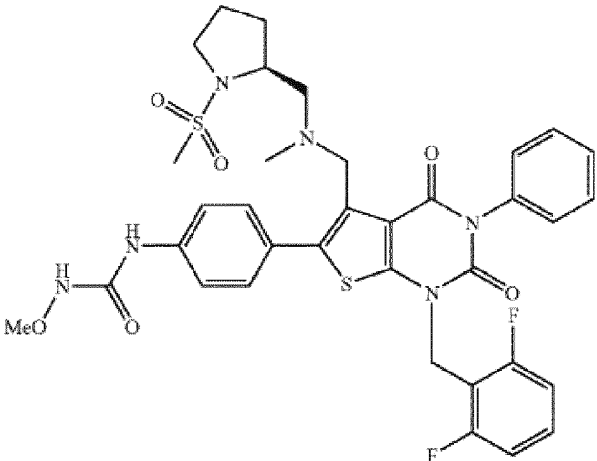
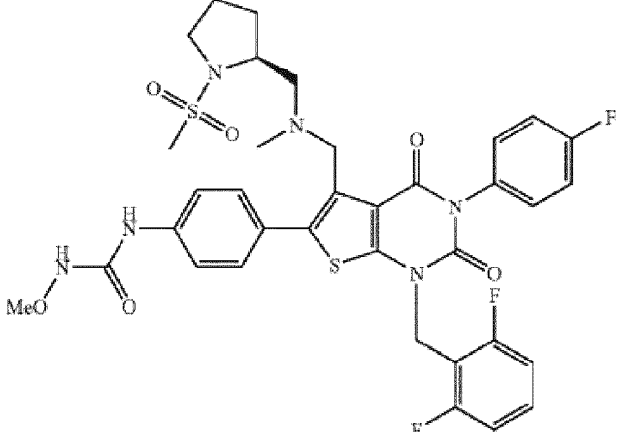
20

30

40

50

【表 3 - 1 6】

36		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.13 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.70 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.15 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.81 (2H, s), 3.83 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.1-7.7 (11H, m).
37		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.7-1.85 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.2-2.4 (1H, m), 2.5-2.65 (1H, m), 2.72 (3H, s), 3.15-3.3 (2H, m), 3.7-3.9 (3H, m), 3.83 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.13 (1H, s), 7.2-7.7 (11H, m).
38		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.7-1.85 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.25-2.35 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.71 (3H, s), 3.15-3.3 (2H, m), 3.65-3.7 (2H, m), 3.74 (1H, d, J=12.0 Hz), 3.83 (3H, s), 3.87 (1H, d, J=12.0 Hz), 5.36 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.1-7.35 (5H, m), 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.62 (1H, s).

10

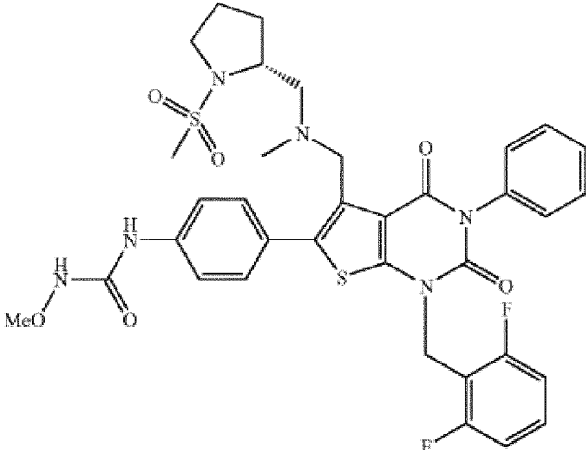
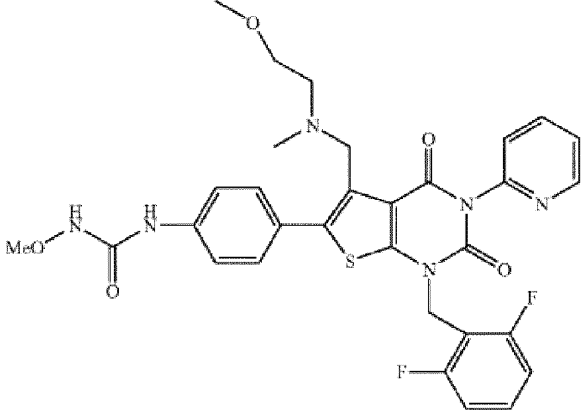
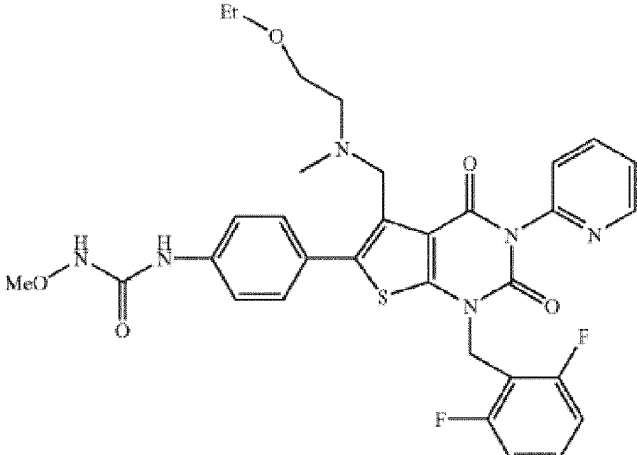
20

30

40

50

【表 3 - 1 7】

39		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.7-1.85 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.2-2.4 (1H, m), 2.5-2.65 (1H, m), 2.72 (3H, s), 3.15-3.3 (2H, m), 3.7-3.9 (3H, m), 3.83 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.13 (1H, s), 7.2-7.7 (11H, m).
40		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.15 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.26 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.80 (3H, s), 3.81 (2H, brs), 5.34 (2H, brs), 6.91 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.24-7.40 (4H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.65 (1H, s), 7.88 (1H, dt, J=1.5 Hz, 7.8 Hz), 8.67-8.69 (1H, m).
41		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.13 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.15 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.39 (2H, q, J=6.9 Hz), 3.44 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.80 (2H, brs), 3.81 (3H, s), 5.34 (2H, brs), 6.91 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.19 (1H, s), 7.27-7.32 (1H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.63 (1H, s), 7.64 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.88 (1H, dt, J=1.2 Hz, 7.5 Hz), 8.68 (1H, dt, J=0.9 Hz, 4.8 Hz).

10

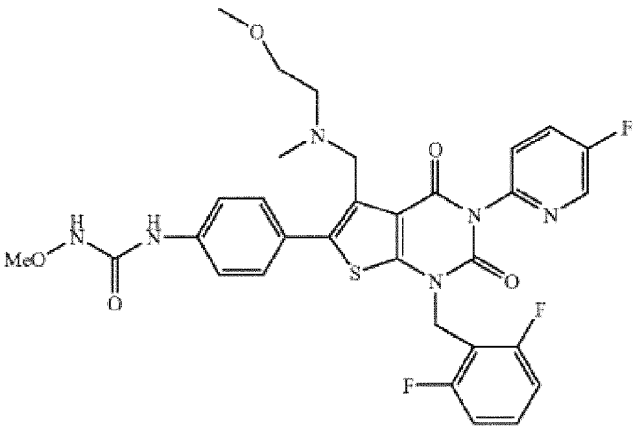
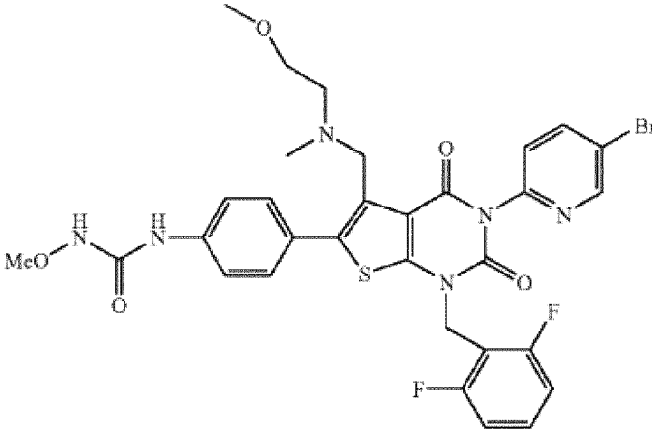
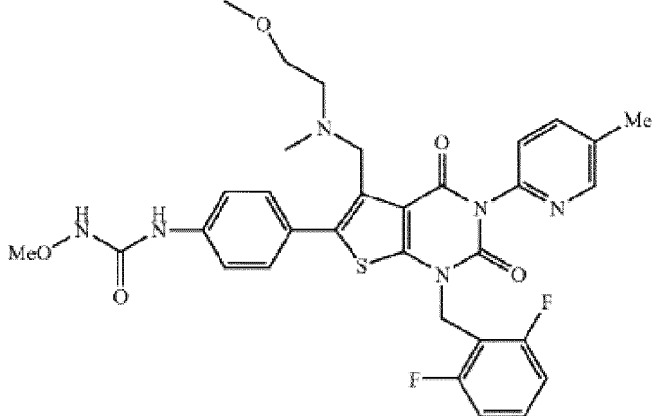
20

30

40

50

【表 3 - 1 8】

42		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.13 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.26 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.80 (2H, brs), 3.82 (3H, s), 5.33 (2H, brs), 6.92 (2H, t, J=8.3 Hz), 7.19 (1H, s), 7.28-7.38 (2H, m), 7.52-7.63 (6H, m), 8.51 (1H, d, J=3.0 Hz).
43		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.13 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.26 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.78 (2H, brs), 3.80 (3H, s), 5.32 (2H, brs), 6.92 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.54 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.60 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.64 (1H, s), 7.98 (1H, dd, J=2.7 Hz, 8.4 Hz), 8.72 (1H, d, J=2.7 Hz).
44		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.14 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.26 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.77 (2H, brs), 3.80 (3H, s), 5.26 (1H, brs), 5.38 (1H, brs), 6.91 (2H, t, J=8.3 Hz), 7.23-7.34 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.66 (1H, s), 7.66-7.69 (1H, m), 8.48 (1H, d, J=2.4 Hz).

10

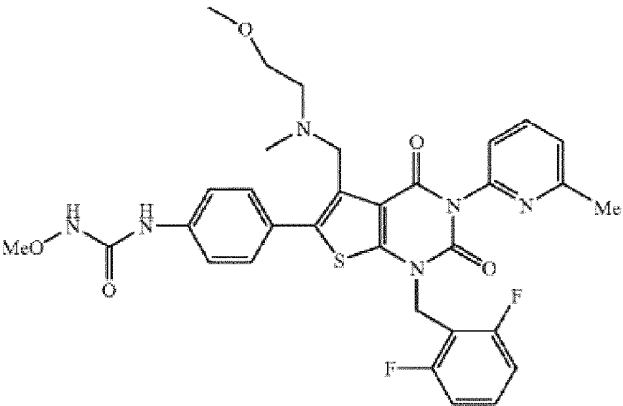
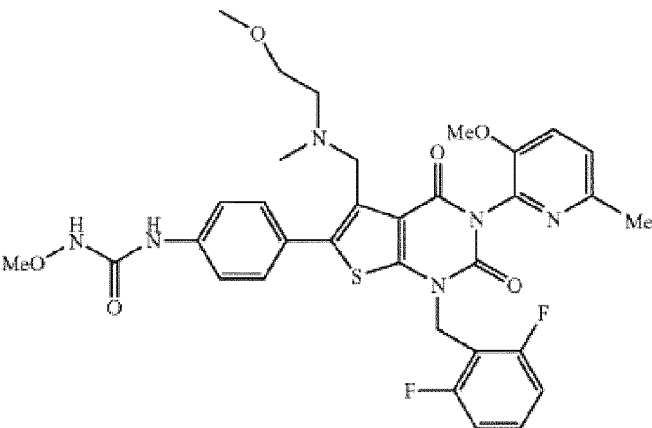
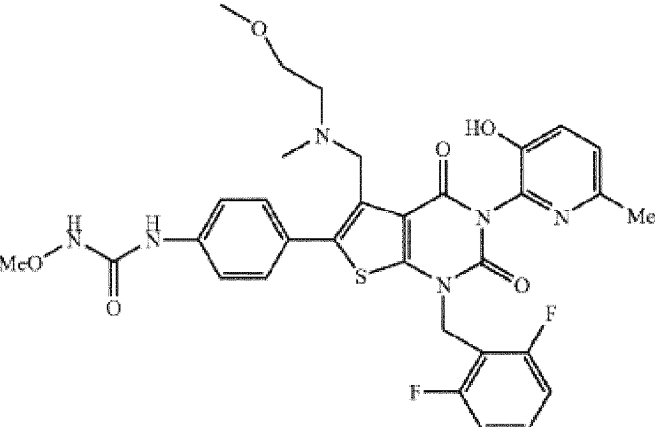
20

30

40

50

【表 3 - 1 9】

45		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.15 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.27 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.66-3.94 (2H, m), 3.81 (3H, s), 5.15 (1H, d, J=15.3 Hz), 5.48 (1H, d, J=15.3 Hz), 6.91 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.21 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.25 (1H, s), 7.26-7.35 (1H, m), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.63 (1H, s), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.76 (1H, t, J=7.8 Hz).
46		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.13 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.26 (3H, s), 3.40 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.77 (1H, d, J=12.3 Hz), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.86 (1H, d, J=12.3 Hz), 5.24 (1H, d, J=15.6 Hz), 5.40 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.23-7.34 (1H, m), 7.27 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.65 (1H, s), 7.69 (1H, s).
47		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.11 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.51-2.59 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.30-3.46 (4H, m), 3.60 (1H, d, J=12.3 Hz), 3.79 (3H, s), 4.05 (1H, d, J=12.3 Hz), 5.21 (1H, d, J=15.6 Hz), 5.31 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.88 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.21-7.31 (2H, m), 7.43-7.51 (4H, m), 7.69 (1H, s).

10

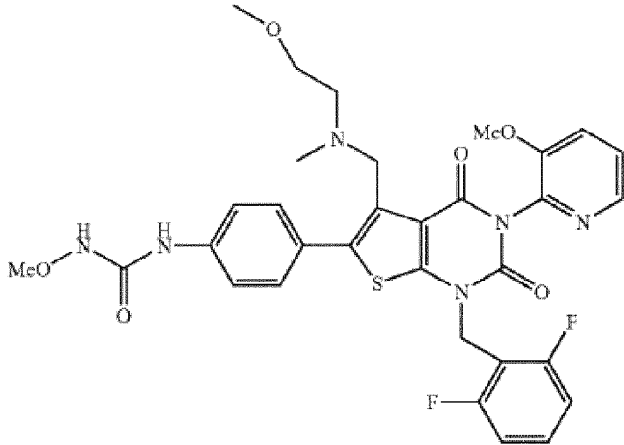
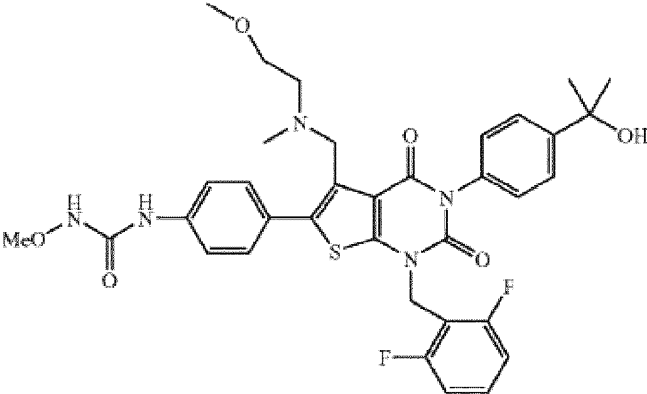
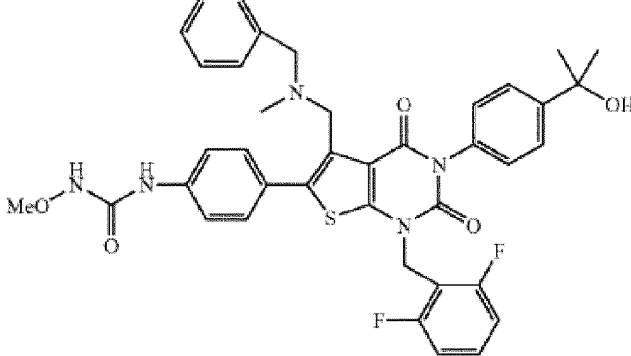
20

30

40

50

【表 3 - 2 0】

48		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.20 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.28 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.78 (1H, d, J=12.3 Hz), 3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.88 (1H, d, J=12.3 Hz), 5.35 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.17 (1H, s), 7.23-7.39 (3H, m), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (1H, s), 7.69 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.23-8.27 (1H, m).
49		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.60 (6H, s), 1.79 (1H, s), 2.14 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.27 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.81 (3H, s), 3.82 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.3 Hz), 7.20-7.34 (4H, m), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.60-7.63 (5H, m).
50		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.62 (6H, s), 1.77 (1H, s), 2.05 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.90 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.91 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.14-7.38 (9H, m), 7.55 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.62 (1H, s), 7.64 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.4 Hz).

10

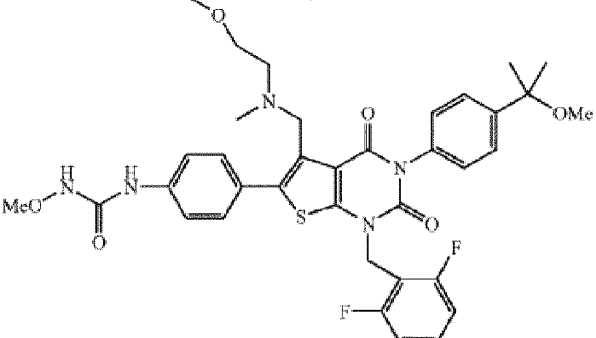
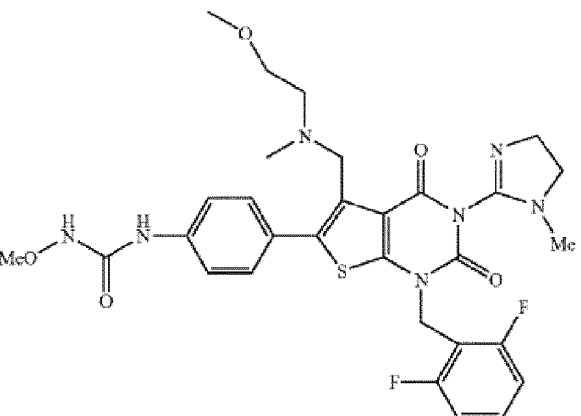
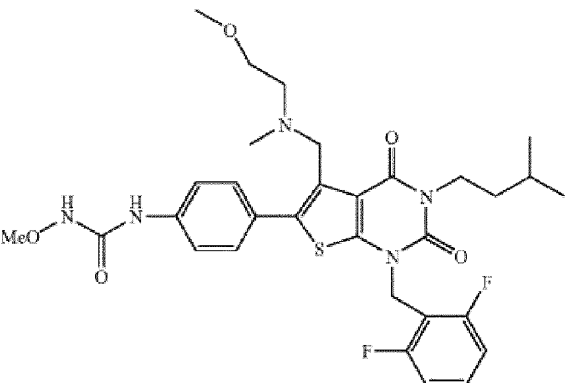
20

30

40

50

【表 3 - 2 1】

51		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.55 (6H, s), 2.15 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.11 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.82 (3H, s), 3.83 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.3 Hz), 7.16 (1H, s), 7.24-7.36 (4H, m), 7.51-7.63 (6H, m).
52		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.15 (3H, s), 2.61 (2H, dt, J=1.8 Hz, 6.90 Hz), 3.27 (3H, s), 3.40 (2H, dt, J=1.8 Hz, 6.0 Hz), 3.53 (3H, s), 3.75 (1H, d, J=12.3 Hz), 3.80 (3H, s), 3.81 (1H, d, J=12.3 Hz), 5.12 (1H, d, J=15.9 Hz), 5.57 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.91 (2H, t, J=8.1 Hz), 6.99 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.14 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.28 (1H, s), 7.25-7.34 (1H, m), 7.53 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.60 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.70 (1H, s).
53		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.98 (6H, d, J=6.3 Hz), 1.52-1.58 (2H, m), 1.64-1.71 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.30 (3H, s), 3.45 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.81 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.04-4.09 (2H, m), 5.33 (2H, s), 6.90 (2H, t, J=8.3 Hz), 7.17 (1H, s), 7.24-7.35 (1H, m), 7.51 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.60 (1H, s).

10

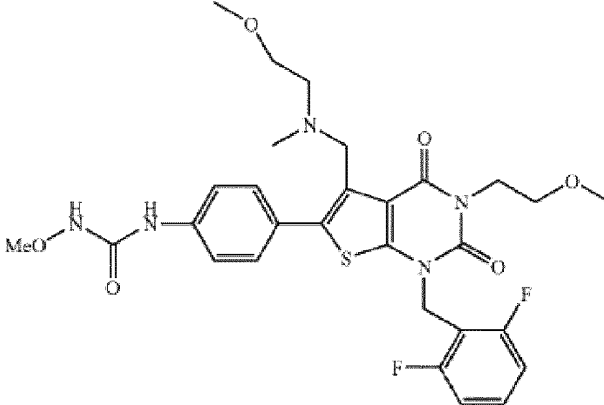
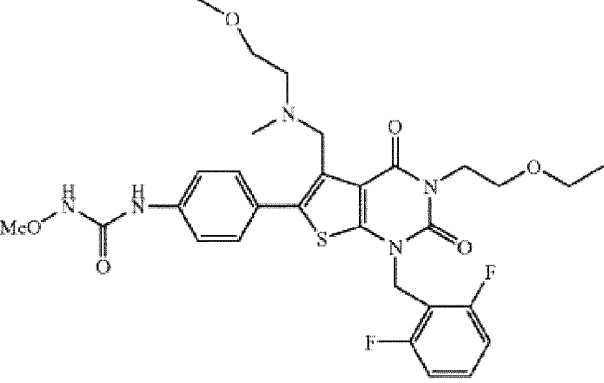
20

30

40

50

【表 3 - 2 2】

54		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.14 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.30 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.45 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.66 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.81 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.30 (2H, t, J=5.9 Hz), 5.33 (2H, s), 6.90 (2H, t, J=8.3 Hz), 7.15 (1H, s), 7.24-7.34 (1H, m), 7.51 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.56 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.60 (1H, m).
55		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.15 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.14 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.30 (3H, s), 3.45 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.54 (2H, q, J=6.9 Hz), 3.69 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.29 (2H, t, J=6.0 Hz), 5.32 (2H, s), 6.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.17 (1H, s), 7.23-7.34 (1H, m), 7.52 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.60 (1H, m).

10

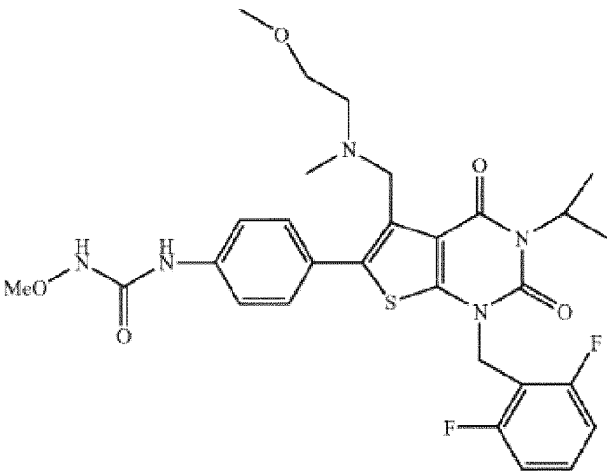
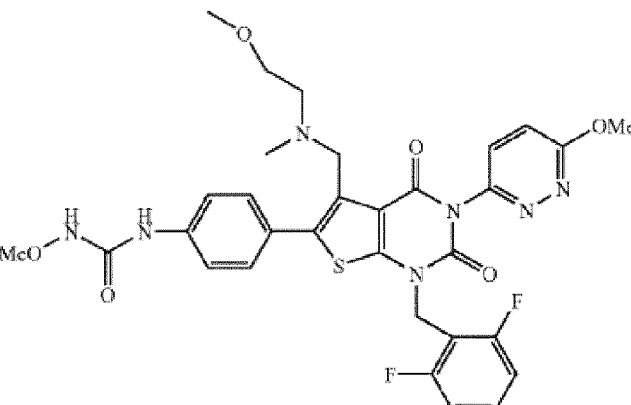
20

30

40

50

【表 3 - 2 3】

56		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.52 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.13 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.31 (3H, s), 3.46 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.82 (3H, s), 3.84 (2H, s), 5.31 (2H, s), 5.34 (1H, m), 6.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.16 (1H, s), 7.24-7.35 (1H, m), 7.52 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.60 (1H, m).
57		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.13 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.26 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.74 (2H, brs), 3.82 (3H, s), 4.18 (3H, s), 5.32 (2H, brs), 6.92 (2H, t, J=8.3 Hz), 7.12 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.24 (1H, s), 7.29-7.35 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.54 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.66 (1H, s).

10

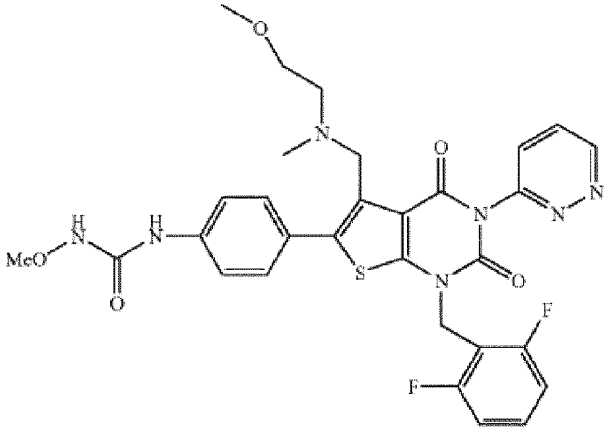
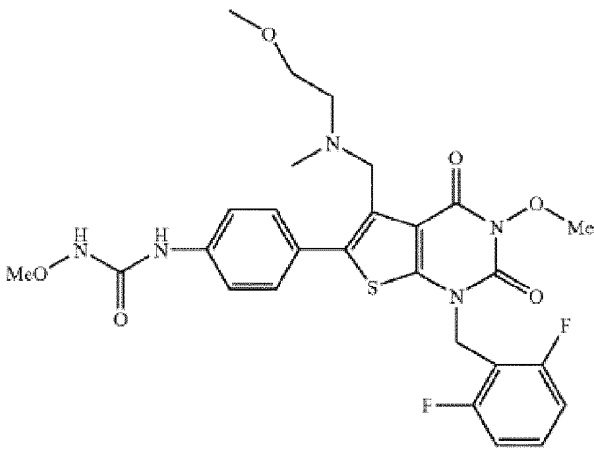
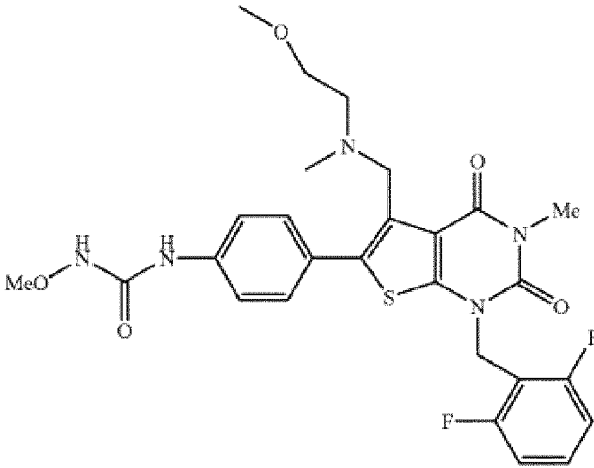
20

30

40

50

【表 3 - 2 4】

58		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.12 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.26 (3H, s), 3.39 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.78 (2H, brs), 3.82 (3H, s), 5.34 (2H, brs), 6.93 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.26 (1H, s), 7.29-7.37 (1H, m), 7.53-7.61 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J=4.8 Hz, 8.4 Hz), 9.28 (1H, dd, J=1.8 Hz, 4.8 Hz).
59		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.14 (3H, s), 2.68 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.31 (3H, s), 3.47 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.82 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.06 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.3 Hz), 7.20 (1H, s), 7.29-7.35 (1H, m), 7.55 (4H, s), 7.63 (1H, s).
60		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.13 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.31 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.48 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.82 (3H, s), 3.84 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.91 (2H, t, J=8.3 Hz), 7.17 (1H, s), 7.25-7.35 (1H, m), 7.55 (4H, s), 7.62 (1H, s).

10

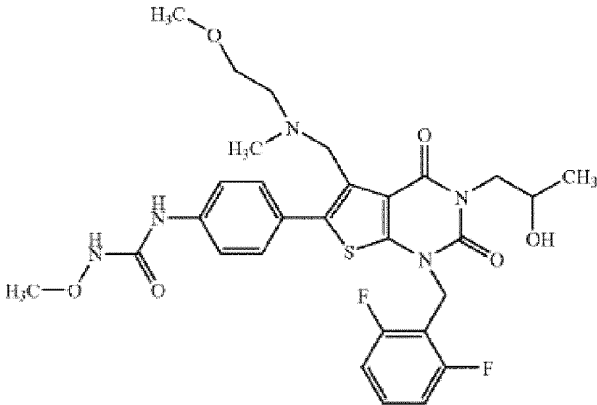
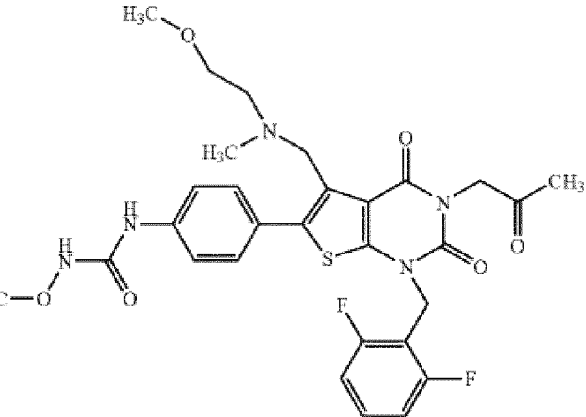
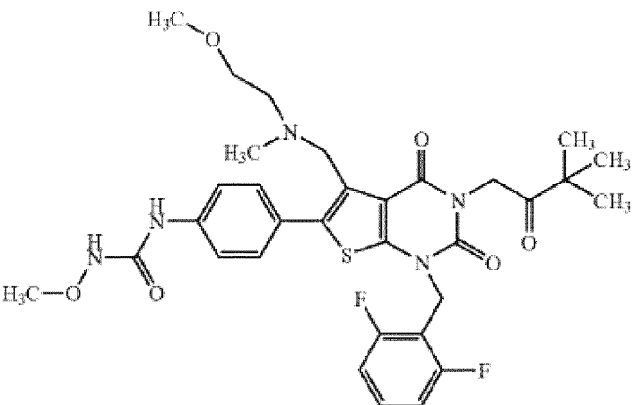
20

30

40

50

【表 3 - 2 5】

61		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.27 (3H, d, J=5.6 Hz), 2.12 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=5.8 Hz), 2.9-3.05 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.45 (2H, d, J=5.8 Hz), 3.82 (5H, s), 4.05-4.25 (1H, m), 4.18 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.91 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.2-7.4 (1H, m), 7.5-7.6 (3H, m), 7.63 (1H, s).
62		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.13 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.55-2.65 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.4-3.5 (2H, m), 3.82 (5H, s), 4.88 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.2-7.35 (1H, m), 7.5-7.65 (4H, m).
63		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.29 (3H, s), 3.44 (2H, d, J=5.8 Hz), 3.80 (2H, s), 3.82 (3H, s), 5.04 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.91 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.14 (1H, s), 7.2-7.3 (1H, m), 7.5-7.6 (4H, m), 7.61 (1H, s).

10

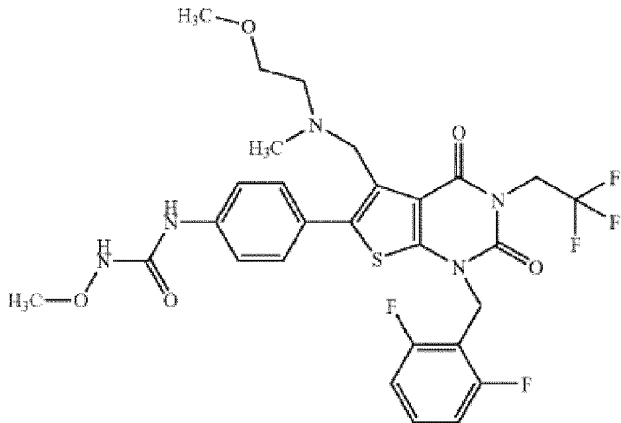
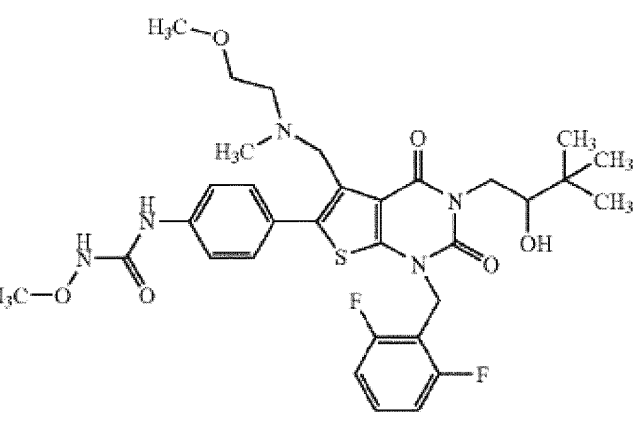
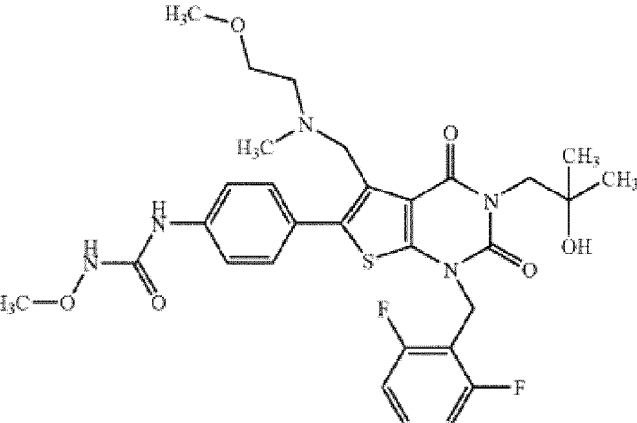
20

30

40

50

【表 3 - 2 6】

64		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.12 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.31 (3H, s), 3.45 (2H, d, J=6.0 Hz), 3.82 (5H, s), 4.75-4.85 (2H, m), 5.36 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.13 (1H, s), 7.2-7.35 (1H, m), 7.55-7.6 (4H, m), 7.62 (1H, s).
65		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.04 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.96 (1H, d, J=6.0 Hz), 3.31 (3H, s), 3.46 (2H, d, J=6.0 Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.75-3.9 (2H, m), 4.05-4.2 (1H, m), 4.3-4.45 (1H, m), 5.25-5.45 (2H, m), 6.91 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.14 (1H, s), 7.2-7.35 (1H, m), 7.5-7.6 (4H, m), 7.61 (1H, s).
66		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, s), 2.3 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.30 (3H, s), 3.45 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.82 (5H, s), 3.99 (1H, s), 4.25 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.91 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.12 (1H, s), 7.2-7.4 (1H, m), 7.5-7.6 (4H, m), 7.61 (1H, s).

10

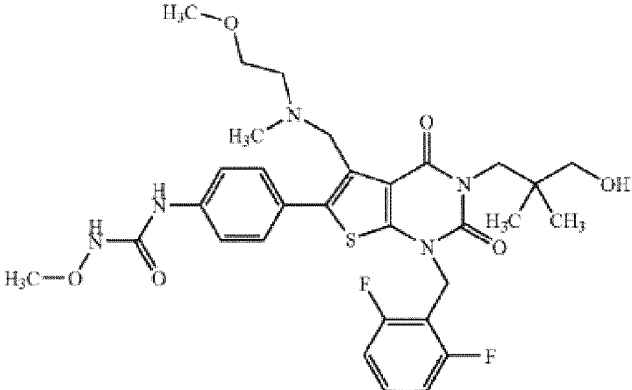
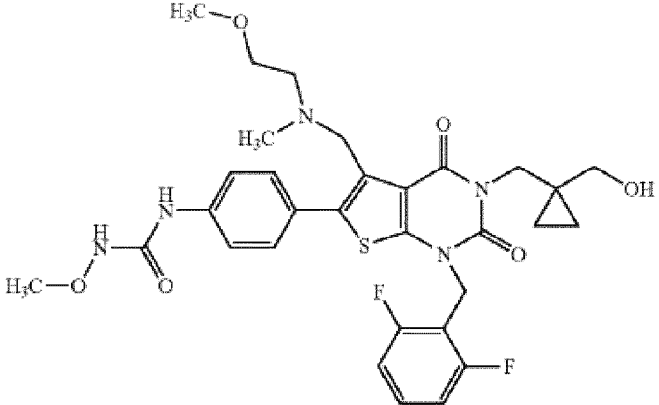
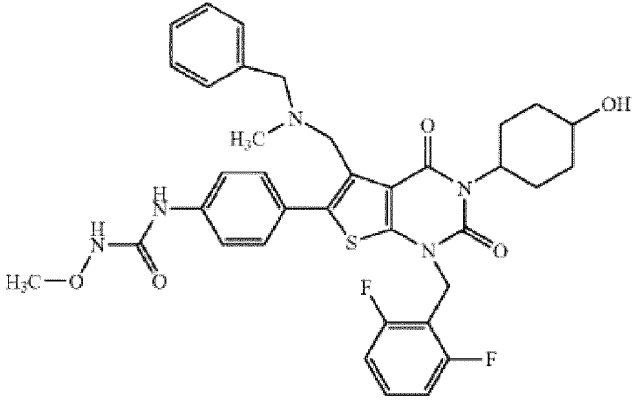
20

30

40

50

【表 3 - 2 7】

67		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.96 (6H, s), 2.13 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.13 (2H, s), 3.30 (3H, s), 3.45 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.82 (5H, s), 3.95-4.15 (2H, brm), 5.1-5.5 (2H, br), 6.91 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.14 (1H, s), 7.2-7.4 (1H, m), 7.5-7.6 (4H, m), 7.61 (1H, s).
68		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.46 (2H, t, J=5.4 Hz), 0.85 (2H, t, J=5.4 Hz), 2.11 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.25 (2H, s), 3.31 (3H, s), 3.46 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.82 (5H, s), 3.95-4.15 (1H, br), 4.14 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.12 (1H, s), 7.2-7.4 (1H, m), 7.54 (4H, s), 7.61 (1H, s).
69		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.35-1.65 (3H, m), 1.65-1.8 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.5-2.8 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.7-3.9 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.9-5.1 (1H, m), 5.29 (2H, s), 6.90 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.13 (1H, s), 7.15-7.35 (6H, m), 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.61 (1H, s), 7.66 (2H, d, J=8.6 Hz).

10

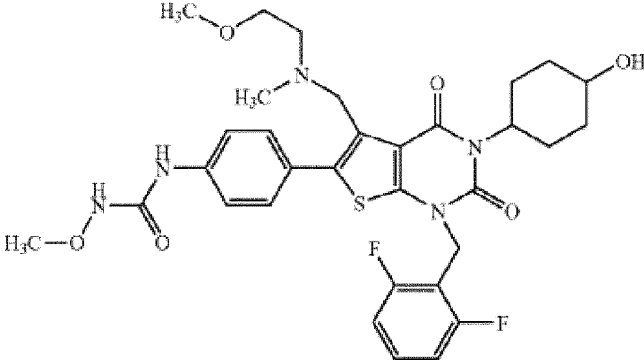
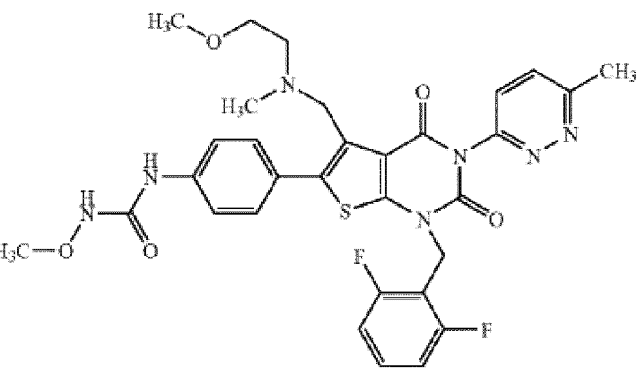
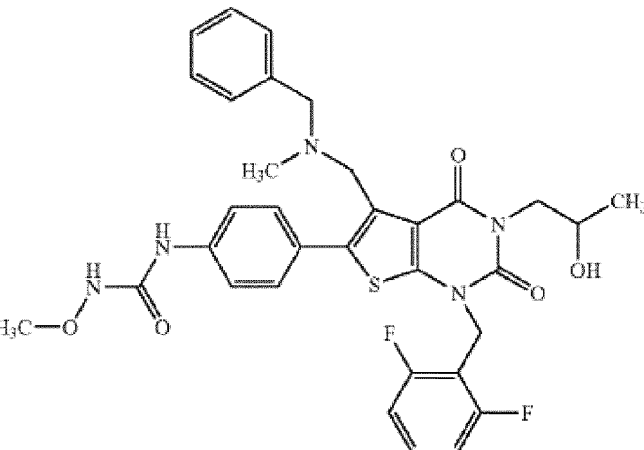
20

30

40

50

【表 3 - 2 8】

70		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.2-1.6 (3H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.5-2.75 (4H, m), 3.31 (3H, s), 3.45 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.65-3.85 (3H, m), 3.82 (3H, s), 4.9-5.05 (1H, br), 5.30 (2H, s), 6.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.12 (1H, s), 7.25-7.4 (1H, m), 7.5-7.6 (4H, m), 7.60 (1H, s).
71		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.13 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=5.8 Hz), 2.79 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.75-3.85 (2H, m), 3.82 (3H, s), 5.25-5.45 (2H, br), 6.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.18 (1H, s), 7.2-7.7 (8H, m).
72		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (3H, d, J=6.0 Hz), 2.06 (3H, s), 2.90 (1H, d, J=5.2 Hz), 3.57 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.1-4.25 (1H, m), 4.20 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.16 (1H, s), 7.2-7.4 (6H, m), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, s), 7.67 (2H, d, J=8.8 Hz).

10

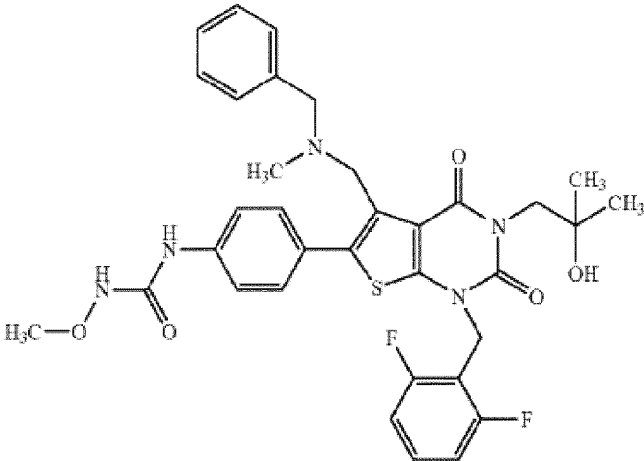
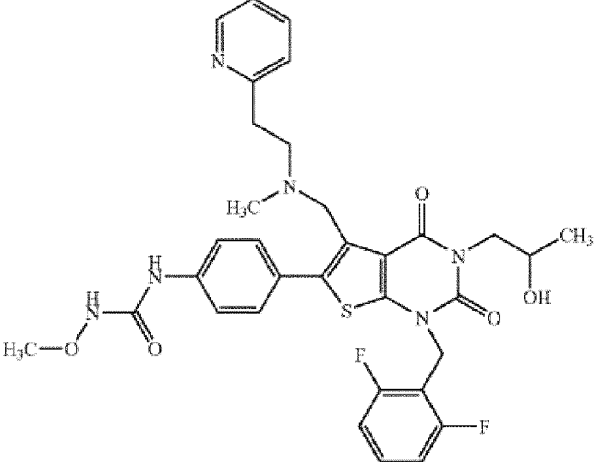
20

30

40

50

【表 3 - 2 9】

73		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (6H, s), 2.06 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.91 (2H, s), 3.96 (1H, s), 4.28 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.91 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.13 (1H, s), 7.2-7.35 (6H, m), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, s), 7.67 (2H, d, J=8.8 Hz).
74		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (3H, d, J=5.8 Hz), 2.21 (3H, s), 2.75-2.95 (4H, m), 3.0-3.1 (1H, m), 3.82 (5H, s), 4.1-4.2 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.91 (2H, t, J=8.2 Hz), 6.95-7.1 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.2-7.4 (1H, m), 7.4-7.55 (5H, m), 7.59 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=5.0 Hz).

10

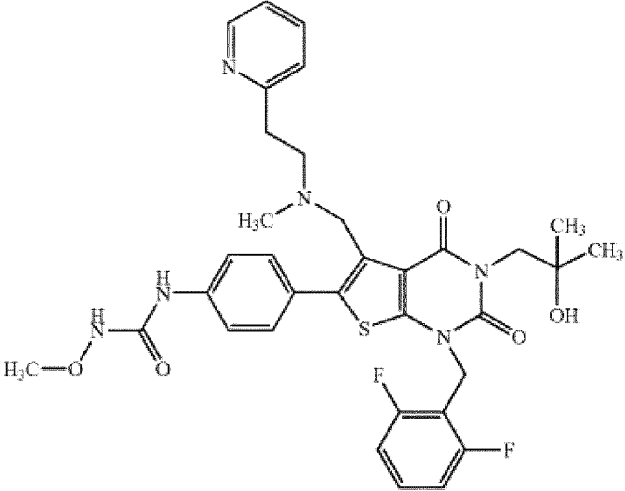
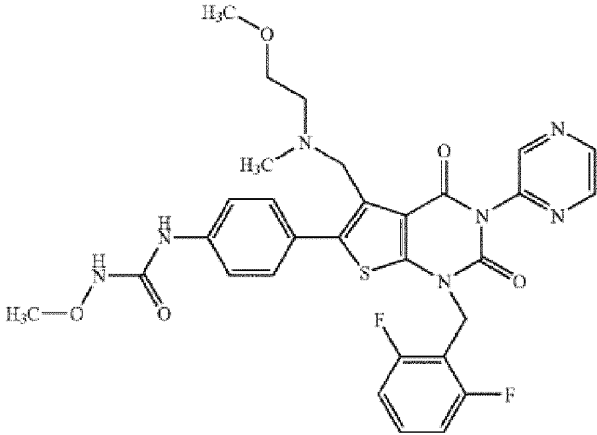
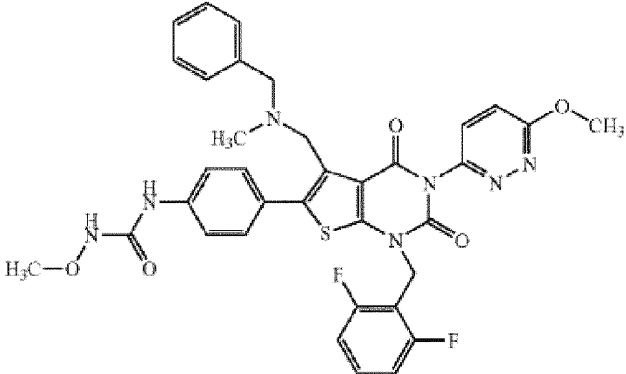
20

30

40

50

【表 3 - 3 0】

75		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.26 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.75-2.95 (4H, m), 3.82 (5H, s), 3.99 (1H, s), 4.24 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.91 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.2-7.35 (1H, m), 7.45-7.55 (5H, m), 7.59 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=4.0 Hz).
76		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.13 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.26 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.79 (2H, s), 3.83 (1H, s), 5.36 (2H, s), 6.94 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.12 (1H, s), 7.2-7.4 (1H, m), 7.5-7.65 (5H, m), 8.65-8.7 (3H, m).
77		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.06 (3H, s), 3.55 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.19 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.1-7.45 (9H, m), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.63 (1H, s), 7.72 (2H, d, J=8.4 Hz).

10

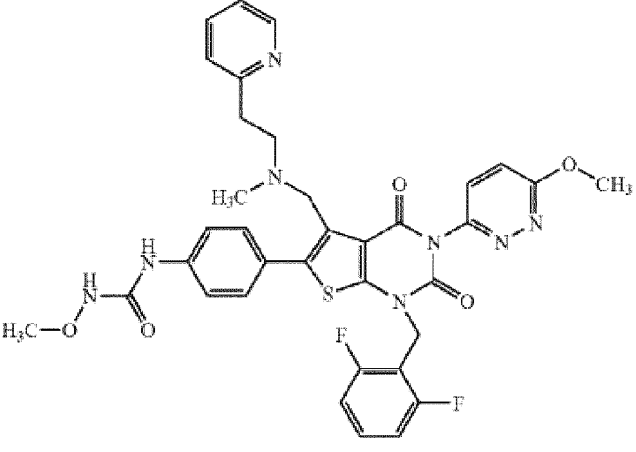
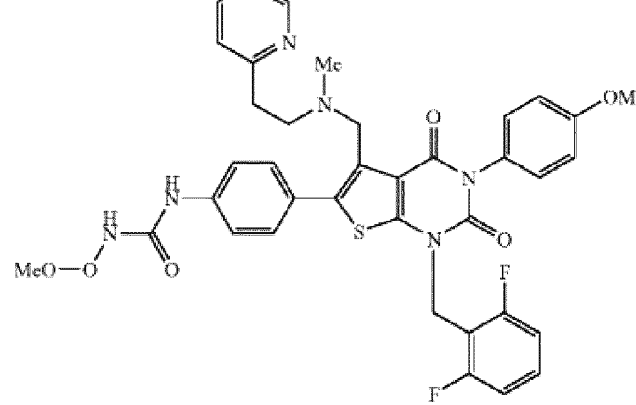
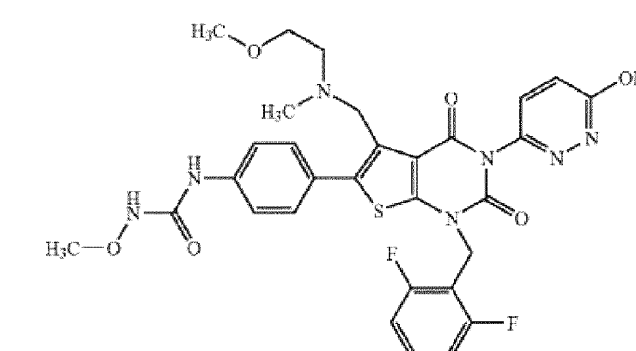
20

30

40

50

【表 3 - 3 1】

78		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.20 (3H, s), 2.7-2.9 (4H, m), 3.78 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.19 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.85-7.2 (5H, m), 7.25-7.45 (2H, m), 7.45-7.7 (7H, m), 8.42 (1H, d, J=4.0 Hz).
79		¹ H NMR (CDCl ₃) δ 2.20 (3H, s), 2.86 (4H, m), 3.82-3.84 (8H, m), 5.36 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.00-7.06 (4H, m), 7.14-7.33 (4H, in), 7.46-7.51 (5H, m), 7.61 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=5.7 Hz).
80		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.12 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.28 (3H, s), 3.43 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.79 (2H, s), 3.83 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.94 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.0-7.1 (1H, m), 7.2-7.4 (3H, m), 7.5-7.65 (4H, m), 7.63 (1H, s), 10.5-10.6 (1H, brs).

10

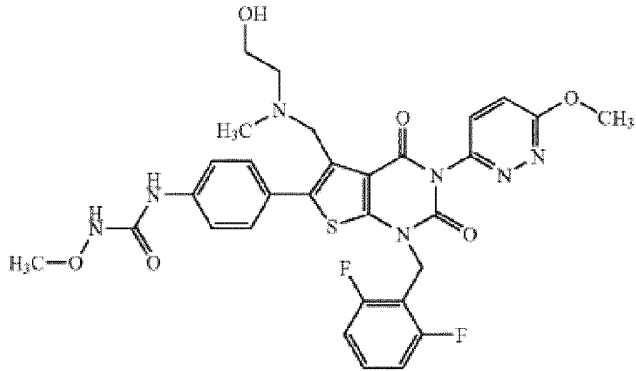
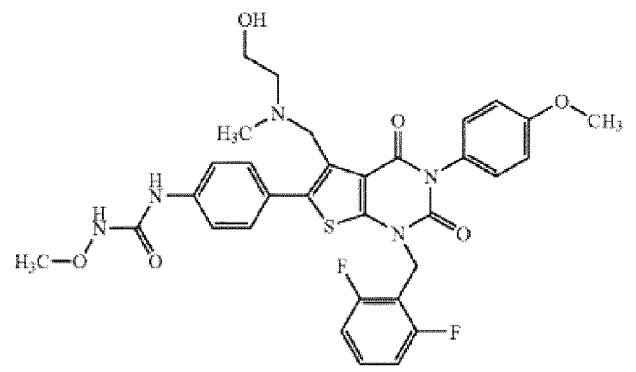
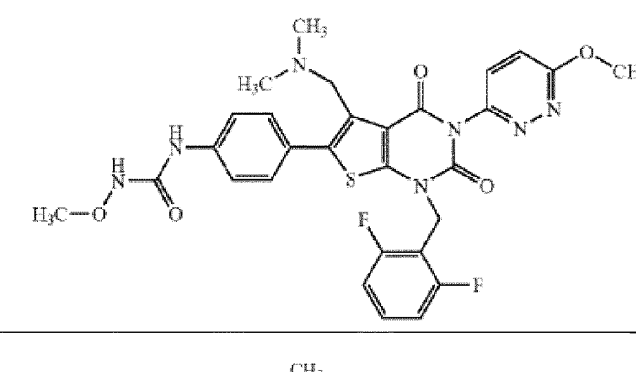
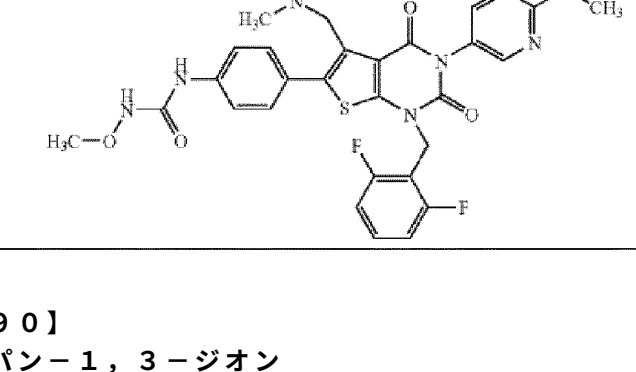
20

30

40

50

【表 3 - 3 2】

81		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.98 (3H, s), 2.45-2.5 (2H, m), 2.9-3.2 (1H, m), 3.5-3.55 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, brm), 3.82 (3H, s), 4.18 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.11 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.18 (1H, s), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.57 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.66 (1H, s).
82		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.99 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.79 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.1-7.3 (4H, m), 7.39 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, s).
83		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.15 (6H, s), 3.6-3.8 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.18 (3H, s), 5.35 (2H), 6.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.2-7.65 (7H, m), 7.69 (1H, s).
84		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.13 (6H, s), 3.68 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.8-7.0 (3H, m), 7.13 (1H, s), 7.2-7.4 (1H, m), 7.45-7.65 (6H, m), 8.10 (1H, d, J=2.6 Hz).

【 0 2 9 0 】

プロパン-1, 3-ジオン

本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて使用され得るさらなる GnRH アンタゴニストには、任意に置換されたプロパン-1, 3-ジオン誘導体、例えば、(2R)-N-{5-[3-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]-2-フルオロベンゼン-1-スルホニル}-2-ヒドロキシプロパンイミダミド（オピゴリクスまたは ASP-1707 と呼ばれる）が挙げられる。本開示の組成物及び方法に従って、エストロゲン依存性疾患の治療のために使用され得るこの化学的分類の他の GnRH アンタゴニストと

しては、米国特許第 6, 960, 591 号に記載の化合物が挙げられ、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0291】

アドバック療法

GnRHアンタゴニスト療法の潜在的な副作用の中の1つは、エストロゲンの過度の枯渇による骨ミネラル密度の低下である (Newhall-Perry et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology 173: 824-829 (1995))。この潜在的な副作用を阻止するため、本明細書に記載の組成物及び方法を用いて GnRHアンタゴニスト療法を受けている患者に、アドバック療法を投与することができる。アドバック療法は、プロゲステロン（例えば、ノルエチンドロンまたはそのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン、または別の薬剤、例えば、プロゲステロン、ノルゲステメート、メドロキシプロゲステロン、またはドロスピレノン）と任意に組み合わせて、エストロゲン（例えば、 β 17-エストラジオール、エチニルエストラジオール、または結合体エストロゲン、例えば、結合型ウマエストロゲン）を含み得る。

【0292】

内因性エストロゲンは、女性生殖器系の発育と維持及び第二性徴に大きな役割を果たしている。循環エストロゲンが代謝の相互転換の動的平衡に存在するにもかかわらず、エストラジオールは、主要な細胞内ヒトエストロゲンであり、受容体レベルではその代謝物質であるエストロンやエストリオールよりも実質的により有力である。成人女性で通常循環しているエストロゲンの主要源は、卵胞であり、月経周期の段階に応じて毎日 70~500 μ g のエストラジオールが分泌されている。閉経後、ほとんどの内因性エストロゲンは、副腎皮質により分泌されたアンドロステンジオンを末梢組織によってエストロンに変換することにより産生される。従って、エストロン及び硫酸塩抱合型のエストロンスルフェートは、閉経後の女性における最も豊富な循環エストロゲンである。循環エストロゲンは、ネガティブフィードバック機構を通じて、ゴナドトロピン、LH及びFSHの下垂体分泌を調節する。エストロゲンは、閉経後の女性に見られるこれらのホルモンレベル上昇を低下するように作用する。

【0293】

プロゲステロン化合物、例えば、ノルエチンドロン及びそのエステル（例えば、酢酸ノルエチンドロン）、並びにプロゲステロン、ノルゲステメート、メドロキシプロゲステロン、及びドロスピレノンは、エストロゲン受容体レベルを減少させる、活性の低い代謝物質へのエストロゲンの局所代謝を増加させる、またはエストロゲンへの細胞応答を鈍くする遺伝子産物を誘導することによって、細胞分化を強化し、エストロゲンの作用に一般に拮抗する。プロゲステロンは、標的遺伝子においてプロゲステロン応答エレメントと相互作用する特定のプロゲステロン受容体に結合することによって、標的細胞への影響を発揮する。プロゲステロン受容体は、女性生殖管、乳房、下垂体、視床下部、及び中枢神経系において同定されている。プロゲステロンは、天然ホルモンプロゲステロンのものと同様の子宮内膜の変化をもたらす。プロゲステロンは、アドバック療法において、エストロゲンと組み合わせて含まれ得る。例えば、本明細書に記載の方法に従って、エストロゲン（例えば、E2）を、プロゲステロン（例えば、ノルエチンドロンまたはそのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）と併せて、アンタゴニストによって誘導され得る低エストロゲン血症に対抗するように GnRHアンタゴニスト療法を受けている患者に投与することができる。このようにして、アドバック療法を使用して、骨ミネラル密度の低下などの潜在的に有害な副作用を軽減または予防することができる。

【0294】

アドバック療法は、経口投与用に製剤化されてよい。例えば、本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて投与されるアドバック療法は、錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液として製剤化されてよい。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、エストロゲン、例えば、 β 17-エストラジオール、及びプロゲス

チン、例えば、酢酸ノルエチンドロンまたはノルエチンドロンの両方を含む。エストロゲン及びプロゲステンは、別々に投与してもよく、または単一組成物、例えば、単一の錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液中に混入してもよい。例えば、アドバック療法は、エストロゲン（例えば、E 2の形態で）、及びプロゲステンなどの追加の薬剤（例えば、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）を含む共製剤を特徴とし得る。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、エストロゲン（例えば、E 2の形態で）及びプロゲステン（例えば、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）の両方を含む単一錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液の形態で患者に投与される。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、単一の薬学的組成物中にG n R Hアンタゴニスト、エストロゲン、及び1つ以上の追加の薬剤、例えば、プロゲステンを含む固定用量の多剤混合薬として投与される。例えば、アドバック療法は、G n R Hアンタゴニスト、エストロゲン（例えば、E 2の形態で）、及びプロゲステン（例えば、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）の固定用量の多剤混合薬として、単一の薬学的組成物、例えば、単一の錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液の形態で投与されてよい。

【0295】

エストロゲン依存性疾患の治療方法

本明細書に記載の組成物及び方法を用いて、エストロゲン依存性疾患、例えば、とりわけ、子宮筋腫、子宮内膜症（例えば、直腸腔子宮内膜症）、及び／または腺筋症を有する患者に、本明細書に記載されるG n R Hアンタゴニストを投与し得る。本開示の組成物及び方法を用いて治療し得るエストロゲン依存性疾患のさらなる例としては、良性前立腺肥大症、思春期早発症、月経前症候群、多嚢胞性卵巣症候群、多毛症、小人症、睡眠障害、ざ瘡、脱毛症、及び過敏性腸症候群が挙げられるが、これらに限定されない。

【0296】

当該技術分野で公知の及び本明細書に記載の様々な方法を使用して、G n R Hアンタゴニスト治療に対して患者が良好に反応しているかどうか判定することができる。例えば、G n R Hアンタゴニスト療法に応答する有益な臨床結果としては、子宮内膜成長障害の症状の緩和が挙げられるが、これらに限定されない。子宮筋腫の患者の治療の成功の指標としては、例えば、（i）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、F S H、L H、及び／またはE 2の血清濃度の低下；（i i）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、子宮失血の低下；（i i i）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、大量の月経出血の排出；及び（i v）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、患者における無月経の誘導が挙げられる。

【0297】

同様に、G n R Hアンタゴニストを投与される子宮内膜症の患者（例えば、直腸腔子宮内膜症の患者）の治療の成功の臨床指標としては、（i）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、F S H、L H、及び／またはE 2の血清濃度の低下；（i i）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、1つ以上の子宮内膜症結節（例えば、直腸腔子宮内膜症結節）の体積の低下；（i i i）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、1つ以上のI I I型子宮内膜症結節の腸病変の低下；（i v）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、骨盤痛の低下；（v）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、月経困難症の低下；（v i）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、性交疼痛の低下；（v i i）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、排便障害の低下；（v i i i）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、子宮出血の低下；（i x）G n R Hアンタゴ

ニストの患者への投与後に、無月経の達成；及び（x）GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、患者の子宮内膜症健康プロファイル調査票（EHP-30）スコアの改善、及び／または、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、変化に対する患者の全体的印象（PGIC）のポジティブスコアによって判定される患者の健康全般の改善が挙げられるが、これらに限定されない。

【0298】

ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストを投与される腺筋症の患者の治療の成功の例示的な指標としては、（i）GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、FSH、LH、及び／またはE2の血清濃度の低下；（ii）GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、子宮体積の低下；（iii）GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、子宮の子宮筋層の前部及び／または後部の厚さの低下；（iv）GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、骨盤痛の低下；（v）GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、月経困難症の低下；（vi）GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、性交疼痛の低下；（vii）GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、排便障害の低下；（viii）GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、子宮圧痛の低下；（ix）GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、子宮出血の低下；（x）GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、無月経の達成；（xi）GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、腺筋症の内膜直下筋層の直径の低下；及び（xii）GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、患者のEHP-30スコアの改善、及び／または、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、ポジティブPGICスコアによって判定される患者の健康全般の改善が挙げられるが、これらに限定されない。

【0299】

修正版Biberoglu及びBehrman症状重篤度スケール

エストロゲン依存性疾患、例えば、本明細書に記載のものの中で特に子宮筋腫、子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）、及び／または腺筋症の治療のためのGnRHアンタゴニスト療法に対する患者の応答を評価する例示的な方法としては、本明細書に記載される修正版Biberoglu及びBehrman調査票の実施が挙げられる。本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて使用される例示的なmB & B調査票を以下の表4に示す。

【0300】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4. GnRHアンタゴニスト療法に対する患者の応答を評価する例示的なm B & B調査票

A. 月経困難症

- なし 0 = 症状なし
 軽度 1 = 仕事または日常活動を行う能力のある程度の喪失
 中度 2 = 仕事または日常活動を 1 日の一部または数日の一部で行うことができない、及び／または作業効率の中度の低下
 重度 3 = 仕事または日常活動を丸 1 日以上行うことができない、及び／または作業効率の著しい低下

B. 深い性交疼痛症

- なし 0 = 症状なし
 軽度 1 = 性交中に許容される不快感
 中度 2 = 痛みによる通常の性交頻度の妨げ
 重度 3 = 痛みのために性交を回避、または回避したい

C. 非月経骨盤痛

- なし 0 = 症状なし
 軽度 1 = 時折の骨盤の不快感
 中度 2 = ほとんどの周期で顕著な不快感
 重度 3 = 月経中以外の周期中の持続的な痛み

総合的な骨盤痛スコア (A + B + C)	
なし	0
軽度	1 - 3
中度	4 - 6
重度	7 - 9

D. 骨盤の圧痛（医師による評価）

- なし 0 = 知見なし
 軽度 1 = 触診時の軽度の圧痛
 中度 2 = 触診時の中度の圧痛
 重度 3 = 圧痛による検診の制限

総合的な身体的徴候スコア (D + E)	
なし	0
軽度	1 - 2
中度	3 - 4
重度	5 - 6

E. 硬結（医師による評価）

- なし 0 = 知見なし
 軽度 1 = 子宮が自由に可動、盲嚢における軽度の硬結
 中度 2 = 盲嚢における著しい硬結、子宮の自由が制限
 重度 3 = 結節性隣接器官及び盲嚢、子宮が固定

複合骨盤痛及び身体的徴候スコア (A + B + C + D + E)

なし	0	重度	6 - 10
軽度	1 - 2	非常に重度	11 - 15
中度	3 - 5		

【0301】

子宮内膜症健康プロファイル調査票

エストロゲン依存性疾患、例えば、本明細書に記載のものの中で特に子宮筋腫、子宮内膜症（例えば、直腸子宮内膜症）、及び／または腺筋症の治療のためのGnRHアンタゴニスト療法に対する患者の応答を評価するさらなる方法には、子宮内膜症健康プロファイル調査票について患者のスコアを分析することが含まれる。本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて使用される例示的な子宮内膜症健康プロファイル調査票は、以下の表5に示すEHP-30調査票である。

【0302】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 5. GnRHアンタゴニスト療法に対する患者の応答を評価する例示的なEHP-30調査票
パート 1: 基本調査票ここ 4 週間の間、
子宮内膜症／子宮筋症のために、どのくらいの頻度で、...

	一度もない	まれ	時々	しばしば	いつも
1. 痛みのために、社交行事に行く ことができませんでしたか？	☐	☐	☐	☐	☐
2. 痛みのために、家事が できませんでしたか？	☐	☐	☐	☐	☐
3. 痛みのために、立っている のが難しかったですか？	☐	☐	☐	☐	☐
4. 痛みのために、座っている のが難しかったですか？	☐	☐	☐	☐	☐
5. 痛みのために、歩くの が難しかったですか？	☐	☐	☐	☐	☐
6. 痛みのために、したい運動 または余暇活動をするのが 難しかったですか？	☐	☐	☐	☐	☐
7. 痛みのために、食欲を失いました か、及び／または食べることがで きませんでしたか？	☐	☐	☐	☐	☐

10

20

【表 5 - 2】

表 5 (続き)

ここ 4 週間の間、
子宮内膜症／子宮筋症のために、どのくらいの頻度で、...

	一度もない	まれ	時々	しばしば	いつも
8. 痛みのために、きちんと眠るこ とができませんでしたか？	☐	☐	☐	☐	☐
9. 痛みのために、布団やベッドに入る／ 横になる必要がありましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
10. 痛みのために、やりたい事 ができませんでしたか？	☐	☐	☐	☐	☐
11. 痛みに対処できないと感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
12. 全般的に気分が悪かったですか？	☐	☐	☐	☐	☐
13. 症状が良くならないために、 不満を感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
14. 症状をコントロールできな いために、不満を感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐

30

40

50

【表 5 - 3】

表5 (続き)

ここ 4 週間の間、
子宮内膜症／子宮筋腫のために、どのくらいの頻度で、...

	一度もない	まれ	時々	しばしば	いつも
15. 症状を忘れられないと感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
16. まるで症状が人生を支配しているかのように感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
17. 症状が人生を奪っていると感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
18. 憂鬱を感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
19. 涙もろい／涙が出ると感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
20. 惨めな気持ちを感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
21. 気分のむらがありましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
22. 嫌嫌が悪いまたは怒りっぽく感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐

10

20

【表 5 - 4】

表5 (続き)

ここ 4 週間の間、
子宮内膜症／子宮筋腫のために、どのくらいの頻度で、...

	一度もない	まれ	時々	しばしば	いつも
23. 暴力的または攻撃的であると感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
24. どう感じているかを人に話すことができないと感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
25. 自分が経験していることを他者が理解しないと感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
26. まるで自分が愚痴っぽく思っているかのように感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
27. 孤独と感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
28. 遊ぶ衣服をいつも着ることができないために、不満を感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
29. 外見に影響を及ぼしていると感じましたか？	☐	☐	☐	☐	☐
30. 自信の欠如がありましたか？	☐	☐	☐	☐	☐

30

40

【0 3 0 3】

変化に対する患者の全体的印象スコア

本明細書に記載のエストロゲン依存性疾患、例えば、子宮筋腫、子宮内膜症（例えば、とりわけ、直腸腔子宮内膜症、及び／または腺筋症）の治療のための GnRH アンタゴニスト療法に対する患者の応答を評価するさらなる方法には、変化に対する患者の全体的印象（PGIC）スケールについて患者のスコアを分析することが含まれる。本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて使用される例示的な PGIC 調査票を以下の表 6 に示す。

50

【0304】

【表6】

表6. GnRHアンタゴニスト療法に対する患者の応答を評価する例示的なPGICスケール

試験開始から、全身状態は、

- 1 ☐ とても非常に改善した
- 2 ☐ 非常に改善した
- 3 ☐ 軽度に改善した
- 4 ☐ 変化なし
- 5 ☐ 軽度に悪化した
- 6 ☐ 非常に悪化した
- 7 ☐ とても非常に悪化した

10

【0305】

アルカリヘマチン法による子宮失血の定量化

子宮失血を定量化する技術は、当該技術分野で公知であり、例えば、Hallberg et al., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 16:244-248 (1964)に記載されるように、例えば、アルカリヘマチン法が挙げられる。この本開示は、患者が失った血液の体積を評価する技術に関連する場合、参照により本明細書に組み込まれる。アルカリヘマチンアプローチでは、例えば、生理用ナプキン、膣タンポン、または綿パッドに染み込んだ沁み込んだ子宮血液は、塩基性水溶液、例えば、5% (w/v) の水酸化ナトリウム溶液中で再構成される。このインキュベーションにより、(i) ヘモグロビンの鉄含有ポルフィリンを抽出し、及び(ii) 各キレートにおける第一鉄イオンがヒドロキシ配位第二鉄イオンに酸化されることで、ヘマチンを形成することができる。ヘマチンは、550~546 nmで光を吸収する、検出可能な発色団である。染み込んだ月経血試料を水性水酸化ナトリウムでインキュベートすることから得られたヘマチンの濃度を、静脈血の試料を水性水酸化ナトリウムでインキュベートすることから得られたヘマチンの濃度と比較することで、患者、例えば、エストロゲン依存性疾患を有する患者が失った血液の体積を化学両論的に決定することができる。元のアルカリヘマチン法の改善は、当該技術分野で公知であり、例えば、Newton et al., Contraception 16:269-282 (1977) 及び van Eijkeren et al., Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 22:345-351 (1986) に記載されている。これら各々の本開示は、患者が失った血液の体積を決定する方法に関連する場合、参照により本明細書に組み込まれる。

20

30

【0306】

GnRHアンタゴニストの投与経路及び投与

本明細書に記載のGnRHアンタゴニストは、様々な投与経路によって、それを必要とする患者（例えば、エストロゲン依存性疾患、例えば、本明細書に記載のものの中で特に子宮筋腫、子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）、及び／または腺筋症を罹患している患者）に投与され得る。例えば、本明細書に記載のGnRHアンタゴニストは、数ある経路の中で、とりわけ、経口投与用に製剤化され得る。本明細書に記載のGnRHアンタゴニストの例示的な非経口投与経路としては、とりわけ、静脈内投与、非経口投与、皮下投与、筋肉内投与、及び皮内投与が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0307】

いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、上記の式(I)~(VIa)のいずれか1つの化合物であり、約25mg~約500mg/用量の量で患者に投与され、例えば、上述の投与計画に従って、1日毎に1回以上の用量で投与され得る。例えば、GnRHアンタゴニストは、上記の式(I)~(VIa)のいずれか1つの化合物であり得、25mg~500mg、30mg~495mg、35mg~490mg、40mg~4

50

85mg、45mg～480mg、50mg～475mg、55mg～470mg、60mg～465mg、65mg～460mg、70mg～455mg、75mg～450mg、80mg～445mg、85mg～440mg、90mg～435mg、95mg～430mg、100mg～425mg、105mg～420mg、110mg～415mg、115mg～410mg、120mg～405mg、125mg～400mg、130mg～395mg、135mg～390mg、140mg～385mg、145mg～380mg、または150mg～375mg／用量の量で患者に投与され得、1日毎に1回以上の用量で（例えば、単回1日用量で）投与され得る。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、上記の式（I）～（V Ia）のいずれか1つの化合物であり、100mg～300mg／用量、例えば、105mg～295mg、110mg～290mg、115mg～285mg、120mg～280mg、125mg～275mg、130mg～270mg、135mg～265mg、140mg～260mg、145mg～255mg、150mg～250mg、155mg～245mg、160mg～240mg、165mg～235mg、170mg～230mg、175mg～225mg、180mg～220mg、185mg～215mg、190mg～210mg、または195mg～205mg／用量の量で、患者に1日1回投与される。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、上記の式（I）～（V Ia）のいずれか1つの化合物であり、約100mg／用量または200mg／用量の量で、患者に1日1回投与される。

【0308】

本明細書に記載のGnRHアンタゴニストは、治療期間にわたって、患者に複数回投与され得る。例えば、本明細書に記載のGnRHアンタゴニストは、少なくとも2週の治療期間（例えば、約2週～約6ヵ月、約3週～約5ヵ月、約4週～約4ヵ月、または約1ヵ月～約3ヵ月の治療期間）にわたって、患者に定期的に投与され得る。GnRHアンタゴニストは、例えば、約4週～約6ヵ月（例えば、約28日～約180日、約30日～約175日、約35日～約170日、約40日～約165日、約45日～約160日、約50日～約155日、約55日～約150日、約60日～約145日、約65日～約140日、約70日～約135日、約75日～約130日、約80日～約125日、約85日～約120日、または約90日～約115日）の治療期間にわたって、患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、約8週～約16週（例えば、約60日～約110日、約65日～約105日、約70日～約100日、約75日～約95日、または約80日～約90日）の期間にわたって、患者に定期的に投与される。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、約12週の治療期間にわたって、患者に定期的に投与される。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストは、約24週の治療期間にわたって、患者に定期的に投与される。

【0309】

本明細書に開示の他のGnRHアンタゴニストを用いた、エストロゲン依存性疾患、例えば、本明細書に記載のものの中で特に子宮筋腫、子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）、及び／または腺筋症の治療のためのさらなる投与計画は、上記で詳細に説明されている。

【0310】

薬学的組成物

本発明の組成物及び方法での使用に好適なGnRHアンタゴニストは、インビボでの投与に好適な生体適合性形態で、女性ヒト患者などの患者に投与するための薬学的組成物へと製剤化することができる。GnRHアンタゴニスト、本明細書に記載の化合物（例えば、3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩）を含有する薬学的組成物は、好適な希釈剤、担体、または賦形剤をさらに含有し得る。GnRHアンタゴニストは、例えば、経口または静脈内注射によって患者に投与することができる。通常の保管及び使用条件下において、薬学的組成物は、例えば、微生物の増

10

20

30

40

50

殖を防止するために、防腐剤を含有してもよい。好適な製剤の選択及び調製のための従来の手順及び成分は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2012, 22nd ed.) 及び The United States Pharmacopeia: The National Formulary (2015, USP 38 NF 33) に記載されている。

【0311】

薬学的組成物は、無菌の水溶液、分散液、または粉末、例えば、無菌溶液もしくは分散液の即時調製用のものを含み得る。全事例において、その形態は、当該技術分野で既知の技術を使用して滅菌してもよく、治療を必要とする患者に容易に投与され得る程度まで流動化してもよい。

【0312】

薬学的組成物は、例えば、本明細書に記載されるように、単体または1つ以上の薬学的に許容される担体と組み合わせて、患者、例えば、ヒト患者に投与され得、その割合は、溶解度及び／または化合物の化学的性質、選択された投与経路、及び標準製薬法によって判定され得る。

【実施例】

【0313】

以下の実施例は、本明細書に記載の組成物及び方法がどのように使用、作製、及び評価され得るかの説明を当業者に提供するために記述され、純粋に本発明の例示であることを意図し、本発明者らが自身の発明とみなすものの範囲を限定することを意図するものではない。

【0314】

実施例1. GnRHアンタゴニスト療法及びアドバック療法の同時開始は、内因性エストラジオールを枯渇させ、GnRHアンタゴニスト前治療よりもはるかに子宮失血を低下させる。

【0315】

本実施例は、GnRHアンタゴニスト、例えば、本明細書に記載の式(I)～(VIa)のもののエストロゲン調節特性、並びに月経失血に対するGnRHアンタゴニストの効果を調査するために実施した一連の実験について記載する。これらの実験を実施するため、一連の閉経前の女性ヒト対象に、式(VI)によって表されるGnRHアンタゴニストを定期的に投与した。特に、対象には、アドバック療法と組み合わせて、化合物(VI)のコリン塩で治療した。本明細書に記載のGnRHアンタゴニストの中で特にこの化合物による治療は、子宮内膜症関連痛、並びに子宮筋腫関連の大量の月経出血を緩和することができる。薬力学的研究では、式(I)～(VIa)の化合物、例えば、式(VI)の化合物(例えば、化合物(VI)のコリン塩)は、女性ヒト対象における $\beta 17$ -エストラジオール(E2)レベルの用量依存的低下、次いで、子宮出血の低下及び無月経の発生の増加に効果を発揮することが示された。

【0316】

E2の有意な低下は、治療を制限する骨ミネラル密度(BMD)損失及びほてりに関連する。BMD低下を予防するため、GnRHアンタゴニスト、例えば、本明細書に記載の式(I)～(VIa)の化合物は、とりわけ、ホルモンアドバック療法と同時投与して、E2を適切な内因性レベルに戻すことができる。

【0317】

しかしながら、アドバック療法の包含が無月経を呈する女性の低下をもたらすことが先行研究により示されている。GnRHアンタゴニスト、例えば、式(VI)によって表される(例えば、化合物(VI)のコリン塩の形態で送達される)GnRHアンタゴニストの閉経前の女性ヒト対象への4週間の連日投与が、閉経後の女性のものに匹敵する内因性E2レベル及び子宮内膜状態をもたらすことが観察されている。ホルモンアドバック療法で治療した閉経後の女性は、GnRHアンタゴニスト及びアドバック療法で治療した閉経前の女性のものを超える無月経率を有する。そのため、GnRHアンタゴニストのみによ

10

20

30

40

50

る4週間の前治療後のアドバック療法及びGnRHアンタゴニスト療法の同時投与が、対象がGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法投与の同時開始を受ける投与計画と比較して、E2レベルの低下及び子宮出血パターンの改善をもたらすかどうか評価するために、本実施例に記載の実験を実施した。

【0318】

方法

本実施例に記載の実験は、32人の閉経前の女性における単一施設、非盲検、無作為化、並行群間臨床研究の一部として実施した。スクリーニング評価後、及び後半の月経周期中、女性は、ノルエチンドロン（5mg、1日3回を10日間）を受けて、月経周期を同期させた。月経周期の同期後、対象を2つの治療群のうちの1つに1：1の比で無作為化した：（i）アドバック療法投与を同時開始して、化合物（VI）（200mg／日、コリン塩の形態で投与した）の1日1回投与を10週間受けているコホート（「同時ABT」）、または（ii）化合物（VI）（200mg／日、コリン塩の形態で投与した）による4週間の前治療、次いで、化合物（VI）及びアドバック療法の毎日の複合投与を受けているコホート（「遅延ABT」）。これらの実験で使用したアドバック療法は、1.0mgのE2及び0.5mgの酢酸ノルエチンドロンを含有し、対象に1日1回投与した。

【0319】

これらの実験中に測定された主な治療結果及びエンドポイントには、（i）以下の4つのカテゴリー：「出血なし」、「点状出血」（軽い染色、黒ずんだ血液、生理用品を必要としないかまたはパンティライナーのみ）、「出血」（1～4枚の完全に汚れたマキシ生理用ナプキン、または1～8枚の汚れたタンポン、または2つの同等の組み合わせ）、または「大量出血」（4枚超の完全に汚れたマキシ生理用ナプキン、または8枚超の汚れたタンポン、または2つの同等の組み合わせ）のうちの1つを用いて、対象ごとの出血パターンを特徴付けることによって、研究を通じて毎日記録された、子宮失血の定性的評価；（ii）対象ごとの循環E2濃度の隔週評価；（iii）（検証済みの市販の化学発光イムノアッセイ法（ElesysプロゲステロンEII，Roche，Burgess Hill，UK）を用いて測定された）対象ごとの循環プロゲステロン濃度の隔週評価；（iv）化合物（VI）及びアドバック療法の薬物動態プロファイル；及び（v）有害事象が含まれた。

【0320】

結果

化合物（VI）のみは、子宮出血を即時に低下させ、5週目までに全対象において無月経をもたらした（図1A、「遅延ABT」）。GnRHアンタゴニスト投与の5週目にアドバック療法をこのコホートで開始した場合、点状出血（ $\leq 11\%$ ）及び出血（ $\leq 8\%$ ）が発生した。このコホートにおける子宮出血は、「同時ABT」群におけるアドバック療法及びGnRHアンタゴニスト療法の同時開始よりも著しく頻繁であった（ $\leq 4\%$ ）（図1B）。「同時ABT」群では、多少の点状出血（ $\leq 10\%$ ）及び時折の出血（ $\leq 4\%$ ）が、前半の治療中に発生し、後半の治療期間中にさらに減少する傾向があった。後半の治療期間中に、点状出血は、約1～5%の頻度で発生し、出血は、3%未満の頻度で発生し、無月経は、最大で98%の頻度で誘発された。

【0321】

無月経の発生（本研究では、最後の4週間の治療中に、「出血なし」または「出血なし」及び「点状出血」の組み合わせのいずれかとして定義した）は、GnRHアンタゴニスト治療の期間にわたって調査した。「同時ABT」群では、80%近くの女性が、最後の4週間の治療中に、完全な無月経（「出血なし」）であり、そのうちの約半分（約40%）が、治療の5日以内に無月経に到達した。「遅延ABT」群では、大幅に少ない女性（40%）が、最後の4週間の治療中に、無月経（ $p=0.03$ ）になり、たった約20%の女性が、治療の5日以内に無月経になった。GnRHアンタゴニストの期間にわたって「出血なし」カテゴリーに分類される各コホートの患者の割合を図2に示す。

【0322】

「同時ＡＢＴ」及び「遅延ＡＢＴ」コホートの各々で観察された子宮出血パターンを、以下の表７にまとめる。

【０３２３】

【表７】

表７．「同時ＡＢＴ」及び「遅延ＡＢＴ」コホートにおいて観察された子宮出血パターンの比較

治療群	研究時間	子宮の出血パターン
「同時ＡＢＴ」	２～４週目	点状出血：≤８％ 出血：≤４％ 点状出血及び出血は、一般的に、時間の経過とともに減少した
	７～１０週目	点状出血：１～５％ 出血：≤２％ 無月経：最大で９８％
「遅延ＡＢＴ」	２～４週目	時折の点状出血及び出血、ほぼ１００％の無月経に減少（５週目で達成）
	６～１０週目	点状出血及び出血は、アドバック療法の１週間後に始まった（すなわち、６週目）； 「同時ＡＢＴ」治療の開始後数週間よりも頻繁に出血

10

【０３２４】

上述の「遅延ＡＢＴ」及び「同時ＡＢＴ」コホートの各々における対象の出血パターンを特徴付けることに加えて、各投与計画が内因性Ｅ２レベルを抑制し、血清プロゲステロンレベルを調節した程度を決定するために対象を評価した。両方のコホートは、単一の異常値対象を除いて、循環プロゲステロンの持続的低下をもたらした（図３Ｂ）。化合物（ＶＩ）のみによる「遅延ＡＢＴ」コホートにおける対象の前治療が、Ｅ２を迅速に低下させて、２週目までに３．７ｐｇ／ｍｌ、４週目までに４．１ｐｇ／ｍｌの中央値レベルに到達した（図３Ａ）。これに対し、「同時ＡＢＴ」コホートにおける対象で観察された中央値Ｅ２レベルは、２０～５０ｐｇ／ｍｌの正常なウィンドウから決して逸脱せず、子宮失血を低下させるのに十分低いが、過度のエストロゲン枯渇に関連する望ましくない副作用、例えば、骨ミネラル密度損失を予防するのに十分に高いレベルへのＥ２の安定した持続的低下を示した。驚くべきことに、「同時ＡＢＴ」コホートにおける対象は、「遅延ＡＢＴ」コホートにおける対象と比較して、研究が終了するまでに、Ｅ２レベルのより大幅な低下を呈した。本実験の終わりの中央値Ｅ２レベルは、「同時ＡＢＴ」群では、２４ｐｇ／ｍｌ～３２ｐｇ／ｍｌの範囲であった。これに対し、「遅延ＡＢＴ」コホートの最終Ｅ２レベルは、３５ｐｇ／ｍｌ～４２ｐｇ／ｍｌの範囲であった。

20

【０３２５】

GnRHアンタゴニスト療法及びアドバック療法の同時開始によって達成されたＥ２レベルのより顕著な低下は、「遅延ＡＢＴ」コホートに比した「同時ＡＢＴ」コホートの対象間での子宮失血の低下だけでなく、過度のエストロゲン枯渇に関連する有害事象の発生率の低さによっても明白であった。化合物（ＶＩ）は、忍容性が良好であり、最も頻繁に報告された有害事象は、頭痛（３８／１６６）及びほてり（１９／１６６）であった。特に、ほてりは、「遅延ＡＢＴ」群において独占的に発生した。

30

【０３２６】

GnRHアンタゴニスト投与の期間にわたる「同時ＡＢＴ」コホート（治療群「Ａ」として標識した）及び「遅延ＡＢＴ」（治療群「Ｂ」として標識した）コホート内の患者におけるＥ２濃度、子宮出血パターン、及びほてりの発生率の詳細な概要を、以下の表８に示す。

40

【０３２７】

50

【表 8－1】

表 8. GnRHアンタゴニスト投与の期間にわたる「同時ABT」コホート及び「遅延ABT」コホートにおける血清E2レベル、出血パターン、及びほてりの発生率の比較

時点	対象の特徴	治療	N	血漿エストラジオール濃度 (pg/mL)		
				<20	20~50	>50
1~14日目	ほてり	A	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		B	16	2 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		全体	32	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	出血なし	A	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
		B	16	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		全体	32	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)
	出血または点状出血なし	A	16	0 (0.0%)	3 (18.8%)	1 (6.3%)
		B	16	5 (31.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		全体	32	5 (15.6%)	3 (9.4%)	1 (3.1%)
15~28日目	ほてり	A	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		B	16	4 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		全体	32	4 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	出血なし	A	16	2 (12.5%)	6 (37.5%)	1 (6.3%)
		B	16	14 (87.5%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)
		全体	32	16 (50.0%)	7 (21.9%)	1 (3.1%)
	出血または点状出血なし	A	16	2 (12.5%)	10 (62.5%)	1 (6.3%)
		B	16	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)
		全体	32	17 (53.1%)	11 (34.4%)	1 (3.1%)
29~42日目	ほてり	A	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

10

20

【表 8－2】

時点	対象の特徴	治療	N	血漿エストラジオール濃度 (pg/mL)		
				<20	20~50	>50
		B	15	2 (13.3%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)
		全体	29	2 (6.9%)	3 (10.3%)	0 (0.0%)
		A	14	1 (7.1%)	7 (50.0%)	3 (21.4%)
	出血なし	B	15	3 (20.0%)	5 (33.3%)	2 (13.3%)
		全体	29	4 (13.8%)	12 (41.4%)	5 (17.2%)
	出血または点状出血なし	A	14	1 (7.1%)	9 (64.3%)	3 (21.4%)
		B	15	3 (20.0%)	7 (46.7%)	3 (20.0%)
		全体	29	4 (13.8%)	16 (55.2%)	6 (20.7%)
43~56日目	ほてり	A	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		B	15	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		全体	29	1 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	出血なし	A	14	1 (7.1%)	7 (50.0%)	3 (21.4%)
		B	15	2 (13.3%)	4 (26.7%)	1 (6.7%)
		全体	29	3 (10.3%)	11 (37.9%)	4 (13.8%)
	出血または点状出血なし	A	14	1 (7.1%)	8 (57.1%)	3 (21.4%)
		B	15	7 (20.0%)	7 (46.7%)	2 (13.3%)
		全体	29	4 (13.8%)	15 (51.7%)	5 (17.2%)
57~70日目	ほてり	A	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		B	15	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		全体	29	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	出血なし	A	14	3 (21.4%)	6 (42.9%)	3 (21.4%)
		B	15	3 (20.0%)	6 (40.0%)	0 (0.0%)
		全体	29	6 (20.7%)	12 (41.4%)	3 (10.3%)
	出血または点状出血なし	A	14	3 (21.4%)	7 (50.0%)	3 (21.4%)
		B	15	3 (20.0%)	7 (46.7%)	1 (6.7%)
		全体	29	6 (20.7%)	14 (48.3%)	4 (13.8%)

30

40

【0328】

結論

まとめると、これらの実験の結果は、GnRHアンタゴニスト療法及びアドバック療法の同時開始が、内因性E2レベルのより効果的で制御された低下をもたらすことを示し、かつ、これらの薬剤の投与の同時開始を採用する投与計画が、エストロゲンを望ましくない副作用を惹起する程に低いレベルに低下させることなく、エストロゲン依存性疾患を効

50

果的に治療する利点を提供することを示す。G n R H アнтаゴニスト療法及びアドバック療法の投与の同時開始が、G n R H アнтаゴニストで対象を前治療した例に比べて、優れた E 2 低下及び子宮失血のより顕著な減少を引き起こすことは、特に予想外である。閉経後の対象（G n R H アнтаゴニスト療法のみで治療する閉経前の対象と同様の内因性 E 2 レベルを呈する）は、アドバック療法を投与する際に、低い子宮出血パターンを維持するため、アドバック療法の開始前の G n R H アнтаゴニストによる前治療が、E 2 のより実質的な低下をもたらすことによって、より高い無月経率をもたらすという結論を下したかもしれない。本明細書に記載の実験の結果は、驚くべきことに、逆も真であることを示す。

【0329】

これらの発見を考慮して、本開示の組成物及び方法を使用して、様々なエストロゲン依存性障害を治療し得る。以下の実施例 2～4 は、G n R H アнтаゴニスト、例えば、本明細書に開示の G n R H アнтаゴニストが、これらの疾患のうちのいくつかの治療のために、どのようにアドバック療法と併用し得るかについて記載する。

【0330】

実施例 2 . 子宮筋腫を有する患者の治療のための G n R H アнтаゴニストの使用

本明細書に記載の組成物及び方法を用いて、子宮筋腫の症状を治療及び／または改善するように、G n R H アнтаゴニストを患者に投与し得る。G n R H アнтаゴニスト（例えば、上記の式（I）の化合物、例えば、化合物（V I）またはそのコリン塩）は、循環中の L H、F S H、及び／または E 2 の血清濃度を低下させるのに十分な量で、患者に投与され得る。G n R H アнтаゴニストは、例えば、約 2 5 m g ～ 約 5 0 0 m g ／ 用量の量で投与され得る。G n R H アнтаゴニストの例示的な用量としては、2 5 m g ～ 5 0 0 m g、3 0 m g ～ 4 9 5 m g、3 5 m g ～ 4 9 0 m g、4 0 m g ～ 4 8 5 m g、4 5 m g ～ 4 8 0 m g、5 0 m g ～ 4 7 5 m g、5 5 m g ～ 4 7 0 m g、6 0 m g ～ 4 6 5 m g、6 5 m g ～ 4 6 0 m g、7 0 m g ～ 4 5 5 m g、7 5 m g ～ 4 5 0 m g、8 0 m g ～ 4 4 5 m g、8 5 m g ～ 4 4 0 m g、9 0 m g ～ 4 3 5 m g、9 5 m g ～ 4 3 0 m g、1 0 0 m g ～ 4 2 5 m g、1 0 5 m g ～ 4 2 0 m g、1 1 0 m g ～ 4 1 5 m g、1 1 5 m g ～ 4 1 0 m g、1 2 0 m g ～ 4 0 5 m g、1 2 5 m g ～ 4 0 0 m g、1 3 0 m g ～ 3 9 5 m g、1 3 5 m g ～ 3 9 0 m g、1 4 0 m g ～ 3 8 5 m g、1 4 5 m g ～ 3 8 0 m g、または 1 5 0 m g ～ 3 7 5 m g ／ 用量の量が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、G n R H アнтаゴニストが化合物（V I）またはそのコリン塩である場合、化合物は、2 0 0 m g の用量で投与され得る。

【0331】

G n R H アнтаゴニストは、例えば、少なくとも 2 週の治療期間にわたって、患者に定期的に投与され得る。G n R H アнтаゴニストは、G n R H アнтаゴニストの投与療法及びアドバック療法を実質的に同時（例えば、互いに約 1 ～ 約 4 8 時間以内、例えば、同日）に開始するように、アドバック療法と組み合わせて患者に提供されてもよい。G n R H アнтаゴニストに対する患者の応答性を判定するため、医師は、患者が子宮失血の低下を達成するのに必要な時間、例えば、無月経を達成するのに必要な時間をモニタリングしてもよい。例えば、医師は、治療の成功の指標として、患者の以下の応答のうちの 1 つ以上を観察し得る：（i）患者が大量の月経失血をもはや呈さないように、月経周期毎に 8 0 m l 未満への月経失血の低下、G n R H アнтаゴニストの患者への投与後の 1 つ以上の直腸膣子宮内膜症結節の体積の低下、及び／または（i i）G n R H アнтаゴニストの患者への投与後に、患者の子宮内膜症健康プロファイル調査票（E H P - 3 0）スコアの改善、及び／または、G n R H アнтаゴニストの患者への投与後に、変化に対する患者の全体的印象（P G I C）のポジティブスコアによって判定される患者の健康全般の改善。

【0332】

実施例 3 . 子宮内膜症を有する患者の治療のための G n R H アнтаゴニストの使用

本明細書に記載の組成物及び方法を用いて、子宮内膜症（例えば、直腸膣子宮内膜症）の症状を治療及び／または改善するように、G n R H アнтаゴニストを患者に投与し得る。G n R H アнтаゴニスト（例えば、上記の式（I）の化合物、例えば、化合物（V I）

またはそのコリン塩)は、循環中のLH、FHS、及び／またはE2の血清濃度を低下させるのに十分な量で、患者に投与され得る。GnRHアンタゴニストは、例えば、約25mg～約500mg／用量の量で投与され得る。GnRHアンタゴニストの例示的な用量としては、25mg～500mg、30mg～495mg、35mg～490mg、40mg～485mg、45mg～480mg、50mg～475mg、55mg～470mg、60mg～465mg、65mg～460mg、70mg～455mg、75mg～450mg、80mg～445mg、85mg～440mg、90mg～435mg、95mg～430mg、100mg～425mg、105mg～420mg、110mg～415mg、115mg～410mg、120mg～405mg、125mg～400mg、130mg～395mg、135mg～390mg、140mg～385mg、145mg～380mg、または150mg～375mg／用量の量が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、GnRHアンタゴニストが化合物(VI)またはそのコリン塩である場合、化合物は、200mgの用量で投与され得る。

【0333】

GnRHアンタゴニストは、例えば、少なくとも2週の治療期間にわたって、患者に定期的に投与され得る。GnRHアンタゴニストは、GnRHアンタゴニストの投与療法及びアドバック療法を実質的に同時(例えば、互いに約1～約48時間以内、例えば、同日)に開始するように、アドバック療法と組み合わせて患者に提供されてもよい。GnRHアンタゴニストに対する患者の応答性を判定するため、医師は、例えば、磁気共鳴映像法(MRI)及び／または経膈超音波(TVUS)によって、患者における1つ以上の子宮内膜症病変(例えば、直腸膈子宮内膜症病変)の長さをモニタリングしてもよい。例えば、医師は、治療の成功の指標として、患者の以下の応答のうちの1つ以上を観察し得る：

(i) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、1つ以上の直腸膈子宮内膜症結節の体積の低下；(ii) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、1つ以上のIII型子宮内膜症結節の腸病変の低下；(iii) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、骨盤痛の低下；(iv) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、月経困難症の低下；(v) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、性交疼痛の低下；(vi) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、排便障害の低下；(vii) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、子宮出血の低下；(viii) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、無月経の達成；及び(xi) GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、患者のEHP-30スコアの改善、及び／または、GnRHアンタゴニストの患者への投与後に、ポジティブPGICスコアによって判定される患者の健康全般の改善。

【0334】

実施例4．腺筋症を有する患者の治療のためのGnRHアンタゴニストの使用

本明細書に記載の組成物及び方法を用いて、腺筋症の症状を治療及び／または改善するように、GnRHアンタゴニストを患者に投与し得る。GnRHアンタゴニスト(例えば、上記の式(I)の化合物、例えば、化合物(VI)またはそのコリン塩)は、循環中の黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FHS)、及び／または β 17-エストラジオール(E2)の血清濃度を低下させるのに十分な量で、患者に投与され得る。GnRHアンタゴニストは、例えば、約25mg～約500mg／用量の量で投与され得る。GnRHアンタゴニストの例示的な用量としては、25mg～500mg、30mg～495mg、35mg～490mg、40mg～485mg、45mg～480mg、50mg～475mg、55mg～470mg、60mg～465mg、65mg～460mg、70mg～455mg、75mg～450mg、80mg～445mg、85mg～440mg、90mg～435mg、95mg～430mg、100mg～425mg、105mg～420mg、110mg～415mg、115mg～410mg、120mg～405mg、125mg～400mg、130mg～395mg、135mg～390mg、140mg～385mg、145mg～380mg、または150mg～375mg／用量の量が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、GnRHアンタゴニストが化合物(VI)またはそのコリン塩である場合、化合物は、200mgの用量で投与

され得る。

【0335】

G n R Hアンタゴニストは、例えば、少なくとも2週の治療期間にわたって、患者に定期的に投与され得る。G n R Hアンタゴニストは、G n R Hアンタゴニストの投与療法及びアドバック療法を実質的に同時（例えば、互いに約1～約48時間以内、例えば、同日）に開始するように、アドバック療法と組み合わせて患者に提供されてもよい。G n R Hアンタゴニストに対する患者の応答性を判定するため、医師は、患者の子宮体積、並びに患者が経験している痛みのレベルをモニタリングしてもよい。例えば、医師は、治療の成功の指標として、患者の以下の応答のうちの1つ以上を観察し得る：（i）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、子宮体積の低下；（i i）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、子宮の子宮筋層の前部及び／または後部の厚さの低下；（i i i）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、骨盤痛の低下；（i v）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、月経困難症の低下；（v）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、性交疼痛の低下；（v i）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、排便障害の低下；（v i i）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、子宮圧痛の低下；（v i i i）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、子宮出血の低下；（i x）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、無月経の達成；（x）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、腺筋症の内膜直下筋層の直径の低下；及び（x i）G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、患者のE H P - 3 0スコアの改善、及び／または、G n R Hアンタゴニストの患者への投与後に、ポジティブP G I Cスコアによって判定される患者の健康全般の改善。

10

20

【0336】

他の実施形態

本明細書において言及される全ての公開文献、特許、及び特許出願は、独立した公開文献または特許出願のそれぞれが参照により組み込まれていると明確かつ個別に示されていたかのように、同じ程度に参照により本明細書に組み込まれる。

【0337】

本発明をその特定の実施形態との関連で説明したが、さらなる修正が可能であること、及び、本出願は、本発明の原理に概ね従い、かつ本発明が属する当該技術分野で既知または慣習的な行為の範囲内であり、上文に記述された本質的な特徴に適用され得る本発明からの発展形態を含め、本発明のあらゆる変化形態、使用、または適応形態を対象とするよう意図され、及び特許請求の範囲に倣うことは理解されよう。

30

【0338】

他の実施形態は、特許請求の範囲内である。本明細書によれば、以下の各項目に記載の構成もまた開示される。

【項目1】

エストロゲン依存性疾患の治療を必要とするヒト患者においてそれを行う方法であって、治療有効量のゴナドトロピン放出ホルモン（G n R H）アンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記G n R Hアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

40

【項目2】

前記エストロゲン依存性疾患が、子宮筋腫である、項目1に記載の方法。

【項目3】

子宮筋腫であると診断されたヒト患者における月経失血の体積の低下方法であって、治療有効量のG n R Hアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記G n R Hアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

【項目4】

子宮筋腫であると診断されたヒト患者における無月経の誘導方法であって、治療有効量のG n R Hアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与すること

50

を含み、前記G n R Hアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

〔項目5〕

子宮筋腫であると診断されたヒト患者における1つ以上の子宮筋腫の体積の低下方法であって、治療有効量のG n R Hアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記G n R Hアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

〔項目6〕

前記エストロゲン依存性疾患が、子宮内膜症である、項目1に記載の方法。

〔項目7〕

子宮内膜症であると診断されたヒト患者における1つ以上の子宮内膜症結節の体積の低下方法であって、治療有効量のG n R Hアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記G n R Hアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

〔項目8〕

子宮内膜症であると診断されたヒト患者における骨盤痛の低下方法であって、治療有効量のG n R Hアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記G n R Hアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

〔項目9〕

子宮内膜症であると診断されたヒト患者における月経困難症の低下方法であって、治療有効量のG n R Hアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記G n R Hアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

〔項目10〕

子宮内膜症であると診断されたヒト患者における性交疼痛の低下方法であって、治療有効量のG n R Hアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記G n R Hアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

〔項目11〕

子宮内膜症であると診断されたヒト患者における排便障害の低下方法であって、治療有効量のG n R Hアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記G n R Hアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

〔項目12〕

子宮内膜症であると診断されたヒト患者における子宮出血の低下方法であって、治療有効量のG n R Hアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記G n R Hアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

〔項目13〕

子宮内膜症であると診断されたヒト患者における無月経の誘導方法であって、治療有効量のG n R Hアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記G n R Hアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

〔項目14〕

前記エストロゲン依存性疾患が、腺筋症である、項目1に記載の方法。

〔項目15〕

腺筋症であると診断されたヒト患者における子宮体積の低下方法であって、治療有効量のG n R Hアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記G n R Hアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始

10

20

30

40

50

する、方法。

〔項目 1 6〕

腺筋症であると診断されたヒト患者における子宮の子宮筋層の前部及び／または後部の厚さの低下方法であって、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記 GnRH アンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

〔項目 1 7〕

腺筋症であると診断されたヒト患者における骨盤痛の低下方法であって、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記 GnRH アンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

10

〔項目 1 8〕

腺筋症であると診断されたヒト患者における月経困難症の低下方法であって、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記 GnRH アンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

〔項目 1 9〕

腺筋症であると診断されたヒト患者における性交疼痛の低下方法であって、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記 GnRH アンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

20

〔項目 2 0〕

腺筋症であると診断されたヒト患者における排便障害の低下方法であって、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記 GnRH アンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

〔項目 2 1〕

腺筋症であると診断されたヒト患者における子宮圧痛の低下方法であって、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記 GnRH アンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

30

〔項目 2 2〕

腺筋症であると診断されたヒト患者における子宮出血の低下方法であって、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記 GnRH アンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

〔項目 2 3〕

腺筋症であると診断されたヒト患者における無月経の誘導方法であって、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記 GnRH アンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

40

〔項目 2 4〕

前記エストロゲン依存性疾患が、直腸子宮内膜症である、項目 1 に記載の方法。

〔項目 2 5〕

直腸子宮内膜症であると診断されたヒト患者における 1 つ以上の直腸子宮内膜症結節の体積の低下方法であって、治療有効量の GnRH アンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記 GnRH アンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

〔項目 2 6〕

直腸子宮内膜症であると診断されたヒト患者における 1 つ以上の III 型直腸子宮

50

内膜症結節の体積の低下方法であって、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記GnRHアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

[項目27]

直腸子宮内膜症であると診断されたヒト患者における骨盤痛の低下方法であって、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記GnRHアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

[項目28]

直腸子宮内膜症であると診断されたヒト患者における月経困難症の低下方法であって、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記GnRHアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

[項目29]

直腸子宮内膜症であると診断されたヒト患者における性交疼痛の低下方法であって、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記GnRHアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

[項目30]

直腸子宮内膜症であると診断されたヒト患者における排便障害の低下方法であって、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記GnRHアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

[項目31]

直腸子宮内膜症であると診断されたヒト患者における子宮出血の低下方法であって、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記GnRHアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

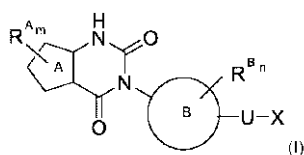
[項目32]

直腸子宮内膜症であると診断されたヒト患者における無月経の誘導方法であって、治療有効量のGnRHアンタゴニスト及びアドバック療法を、前記ヒト患者に定期的に投与することを含み、前記GnRHアンタゴニストの投与と前記アドバック療法の投与を同じ日に開始する、方法。

[項目33]

前記GnRHアンタゴニストが、式(I)

[化1]



によって表される化合物、

式中、環Aが、チオフェン環であり；

各R^Aが独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、任意に置換された低級アルキル基、任意に置換された低級アルケニル基、任意に置換された低級アルキニル基、ヒドロキシミノメチル基、任意に置換されたスルホニル基、任意に置換されたスルフィニル基、テトラゾリル基、OW¹、SW¹、COW¹、COOW¹、NHCOW¹、NHCONW²W³、NW²W³、CONW²W³、またはSO₂NW²W³であり、式中、W¹~W³が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、またはW²及びW³

が、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

m が、0～3の整数であり；

環Bが、アリール基または単環式ヘテロアリール基であり；

各 R^B が独立して、ハロゲン原子、シアノ基、任意に置換された低級アルキル基、 OW^4 、 COW^4 、 $COOW^4$ 、または $CONW^5W^6$ であり、式中、 $W^4 \sim W^6$ が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、または W^5 及び W^6 が、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

n が、0～2の整数であり；

Uが、単結合であり；

Xが、 $-S-L-Y$ 、 $-O-L-Y$ 、 $-CO-L-Y$ 、または $-SO_2-L-Y$ によって表される基であり、式中、Lが、任意に置換された低級アルキレン基であり；

Yが、Zまたは $-NW^7W^8$ によって表される基であり、式中、 W^7 及び W^8 が独立して、水素原子、任意に置換された低級アルキル基、またはZであるが、但し、 W^7 及び W^8 が、同時に水素原子ではなく、または W^7 及び W^8 が、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

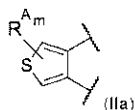
Zが、任意に縮合された及び任意に置換されたシクロアルキル基、任意に縮合された及び任意に置換されたヘテロシクロアルキル基、任意に縮合された及び任意に置換されたアリール基、または任意に縮合された及び任意に置換されたヘテロアリール基であり；

またはその薬学的に許容される塩である、項目1～32のいずれか1項に記載の方法。

[項目34]

前記環Aが、式(IIa)

[化2]



によって表されるチオフエン環である、項目33に記載の方法。

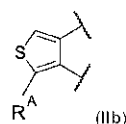
[項目35]

m が、1である、項目33または34に記載の方法。

[項目36]

前記環Aが、式(IIb)

[化3]



によって表される任意に置換されたチオフエン環である、項目35に記載の方法。

[項目37]

各 R^A が独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、 $COOW^1$ 、 $CONW^2W^3$ であり、 $W^1 \sim W^3$ が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、または W^2 及び W^3 が、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよい、項目33～36のいずれか1項に記載の方法。

[項目38]

各 R^A が、 $COOH$ またはその薬学的に許容される塩である、項目37に記載の方法。

[項目39]

前記環Bが、任意に置換されたベンゼン環、ピリジン環、またはチオフエン環である、項目33～38のいずれか1項に記載の方法。

[項目40]

10

20

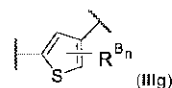
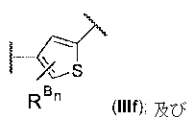
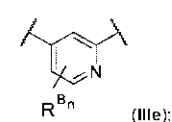
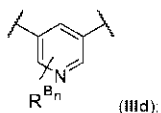
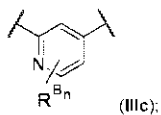
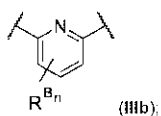
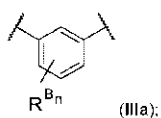
30

40

50

前記環 B が、

[化 4]



10

20

からなる群から選択される式によって表される、項目 3 9 に記載の方法。

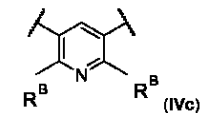
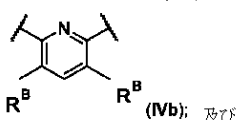
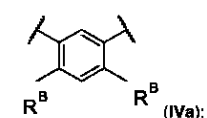
[項目 4 1]

n が、2 である、項目 3 3 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 4 2]

前記環 B が、

[化 5]



30

40

からなる群から選択される式によって表される、項目 4 1 に記載の方法。

[項目 4 3]

各 R^B が独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、または OW⁴ であり、各 W⁴ が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基である、項目 3 3 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 4 4]

各 R^B が独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、またはメトキシ基である、項目 4 3 に記載の方法。

50

[項目 4 5]

U が、単結合である、項目 3 3 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 4 6]

X が、 $-O-L-Y$ によって表される基である、項目 3 3 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

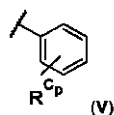
[項目 4 7]

L が、メチレン基である、項目 3 3 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 4 8]

Y が、式 (V)

[化 6]



10

によって表される任意に置換されたベンゼン環であり、

式中、各 R^C が独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、または OW^9 であり、式中、各 W^9 が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり；及び

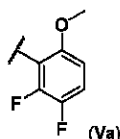
p が、0 ～ 3 の整数である、項目 3 3 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

[項目 4 9]

Y が、式 (Va)

[化 7]

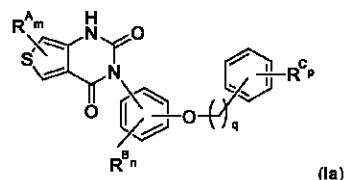


によって表される置換ベンゼン環である、項目 4 8 に記載の方法。

[項目 5 0]

前記化合物が、式 (Ia)

[化 8]



30

によって表され、

式中、各 R^A が独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、任意に置換された低級アルキル基、任意に置換された低級アルケニル基、任意に置換された低級アルキニル基、ヒドロキシイミノメチル基、任意に置換されたスルホニル基、任意に置換されたスルフィニル基、テトラゾリル基、 OW^1 、 SW^1 、 COW^1 、 $COOW^1$ 、 $NHCOW^1$ 、 $NHCONW^2W^3$ 、 NW^2W^3 、 $CONW^2W^3$ 、または $SO_2NW^2W^3$ であり、式中、 $W^1 \sim W^3$ が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、または W^2 及び W^3 が、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

m が、0 ～ 3 の整数であり；

各 R^B が独立して、ハロゲン原子、シアノ基、任意に置換された低級アルキル基、 OW^4 、 COW^4 、 $COOW^4$ 、または $CONW^5W^6$ であり、式中、 $W^4 \sim W^6$ が独立して、水

40

50

素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、または W^5 及び W^6 が、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

n が、0～2の整数であり；

q が、0～3の整数であり；

各 R^C が独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、または OW^9 であり、式中、各 W^9 が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり；及び

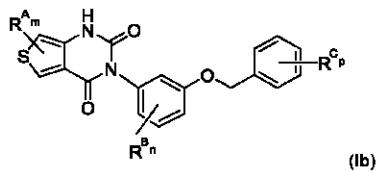
p が、0～3の整数であり；

またはその薬学的に許容される塩である、項目33に記載の方法。

[項目51]

前記化合物が、

[化9]

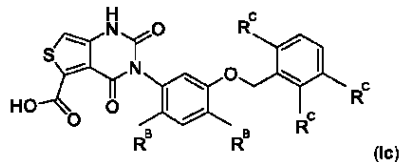


式(Ib)によって表される、項目50に記載の方法。

[項目52]

前記化合物が、

[化10]

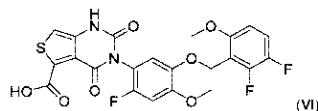


式(Ic)によって表されるかまたはその薬学的に許容される塩である、項目51に記載の方法。

[項目53]

前記化合物が、

[化11]



式(VI)によって表されるかまたはその薬学的に許容される塩である、項目33～52のいずれか1項に記載の方法。

[項目54]

前記化合物が、(VI)のコリン塩、コリン 3-〔2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル〕-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ〔3,4d〕ピリミジン-5-カルボキシレート形態で、前記ヒト患者に投与される、項目53に記載の方法。

[項目55]

前記化合物が、結晶状態である、項目54に記載の方法。

[項目56]

前記化合物が、約 $7.1^\circ 2\theta$ 、約 $11.5^\circ 2\theta$ 、約 $19.4^\circ 2\theta$ 、約 $21.5^\circ 2\theta$ 、約 $22.0^\circ 2\theta$ 、約 $22.6^\circ 2\theta$ 、約 $23.5^\circ 2\theta$ 、及び約 $26.2^\circ 2\theta$ で特徴的X線粉末回折(XRPD)ピークを呈する、項目55に記載の方法。

10

20

30

40

50

〔項目 5 7〕

前記化合物が、約 5 5 . 5 p p m、約 5 7 . 1 p p m、約 5 8 . 7 p p m、約 6 9 . 8 p p m、約 9 8 . 1 p p m、約 1 1 0 . 3 p p m、約 1 1 1 . 6 p p m、約 1 1 3 . 7 p p m、約 1 1 8 . 0 p p m、約 1 4 5 . 3 p p m、約 1 4 9 . 8 p p m、及び約 1 5 5 . 8 p p mを中心にした¹³C固体状態核磁気共鳴（NMR）ピークを呈する、項目 5 5 または 5 6 に記載の方法。

〔項目 5 8〕

前記化合物が、約 - 1 5 1 . 8 p p m、- 1 4 5 . 2 p p m、及び - 1 3 1 . 6 p p mを中心にした¹⁹F固体状態NMRピークを呈する、項目 5 5 ～ 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

〔項目 5 9〕

前記化合物が、前記ヒト患者に経口投与される、項目 3 3 ～ 5 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 6 0〕

前記化合物が、前記ヒト患者に 1 日、1 週、または 1 月に 1 回以上投与される、項目 3 3 ～ 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 6 1〕

前記化合物が、前記ヒト患者に 1 日 1 回以上投与される、項目 6 0 に記載の方法。

〔項目 6 2〕

前記化合物が、前記ヒト患者に 1 日 1 回投与される、項目 6 1 に記載の方法。

20

〔項目 6 3〕

前記化合物が、約 2 5 m g / 日～約 4 0 0 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 6 0 ～ 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 6 4〕

前記化合物が、約 3 5 m g ～約 6 5 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 6 3 に記載の方法。

〔項目 6 5〕

前記化合物が、約 5 0 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 6 4 に記載の方法。

〔項目 6 6〕

前記化合物が、約 6 0 m g / 日～約 9 0 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 6 3 に記載の方法。

30

〔項目 6 7〕

前記化合物が、約 7 5 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 6 6 に記載の方法。

〔項目 6 8〕

前記化合物が、約 8 5 m g ～約 1 1 5 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 6 3 に記載の方法。

〔項目 6 9〕

前記化合物が、約 1 0 0 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 6 8 に記載の方法。

40

〔項目 7 0〕

前記化合物が、約 1 8 5 m g ～約 2 1 5 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 6 3 に記載の方法。

〔項目 7 1〕

前記化合物が、約 2 0 0 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 7 0 に記載の方法。

〔項目 7 2〕

前記化合物及びアドバック療法が、少なくとも 4 週の治療期間にわたって前記ヒト患者に投与される、項目 6 0 ～ 7 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

〔項目 7 3〕

前記化合物及びアドバック療法が、少なくとも 8 週の治療期間にわたって前記ヒト患者に投与される、項目 7 2 に記載の方法。

〔項目 7 4〕

前記化合物及びアドバック療法が、少なくとも 10 週の治療期間にわたって前記ヒト患者に投与される、項目 7 3 に記載の方法。

〔項目 7 5〕

前記化合物及びアドバック療法が、少なくとも 12 週の治療期間にわたって前記ヒト患者に投与される、項目 7 4 に記載の方法。

〔項目 7 6〕

前記化合物及びアドバック療法が、少なくとも 24 週の治療期間にわたって前記ヒト患者に投与される、項目 7 5 に記載の方法。

〔項目 7 7〕

前記化合物及びアドバック療法が、約 4 週～約 48 ヶ月の治療期間にわたって前記ヒト患者に投与される、項目 60～71 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 7 8〕

前記化合物及びアドバック療法が、約 5 週～約 36 ヶ月の治療期間にわたって前記ヒト患者に投与される、項目 7 7 に記載の方法。

〔項目 7 9〕

前記化合物及びアドバック療法が、約 6 週～約 24 ヶ月の治療期間にわたって前記ヒト患者に投与される、項目 7 8 に記載の方法。

〔項目 8 0〕

前記化合物及びアドバック療法が、約 7 週～約 12 ヶ月の治療期間にわたって前記ヒト患者に投与される、項目 7 9 に記載の方法。

〔項目 8 1〕

前記化合物及びアドバック療法が、約 8 週～約 6 ヶ月の治療期間にわたって前記ヒト患者に投与される、項目 8 0 に記載の方法。

〔項目 8 2〕

前記化合物及びアドバック療法が、少なくとも約 4 週～約 12 ヶ月の治療期間にわたって前記ヒト患者に投与される、項目 60～71 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 8 3〕

前記化合物及びアドバック療法が、少なくとも約 5 週～約 24 週の治療期間にわたって前記ヒト患者に投与される、項目 8 2 に記載の方法。

〔項目 8 4〕

前記化合物及びアドバック療法が、少なくとも約 6 週～約 18 週の治療期間にわたって前記ヒト患者に投与される、項目 8 3 に記載の方法。

〔項目 8 5〕

前記化合物及びアドバック療法が、少なくとも約 7 週～約 14 週の治療期間にわたって前記ヒト患者に投与される、項目 8 4 に記載の方法。

〔項目 8 6〕

前記化合物及びアドバック療法が、少なくとも約 8 週～約 12 週の治療期間にわたって前記ヒト患者に投与される、項目 8 5 に記載の方法。

〔項目 8 7〕

前記 GnRH アンタゴニストが、エラゴリクス、レルゴリクス、オピゴリクス (ASP 1707)、BAY-784、または SK-2706 である、項目 1～32 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 8 8〕

前記 GnRH アンタゴニストが、エラゴリクスである、項目 8 7 に記載の方法。

〔項目 8 9〕

前記 GnRH アンタゴニストが、前記ヒト患者に経口投与される、項目 8 8 に記載の方

10

20

30

40

50

法。

〔項目 9 0〕

前記 G n R H アнтаゴニストが、前記ヒト患者に 1 日、1 週、または 1 月に 1 回以上投与される、項目 8 8 または 8 9 に記載の方法。

〔項目 9 1〕

前記 G n R H アнтаゴニストが、前記ヒト患者に 1 日 1 回以上投与される、項目 9 0 に記載の方法。

〔項目 9 2〕

前記 G n R H アнтаゴニストが、前記ヒト患者に 1 日 1 回投与される、項目 9 1 に記載の方法。

〔項目 9 3〕

前記 G n R H アнтаゴニストが、約 1 0 0 m g ～約 6 0 0 m g ／日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 8 8 ～9 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 9 4〕

前記 G n R H アнтаゴニストが、約 1 5 0 m g ／日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 9 3 に記載の方法。

〔項目 9 5〕

前記 G n R H アнтаゴニストが、約 3 0 0 m g ／日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 9 3 に記載の方法。

〔項目 9 6〕

前記 G n R H アнтаゴニストが、約 4 0 0 m g ／日の量で前記ヒト患者に投与され、任意に、前記 G n R H アнтаゴニストが、2 0 0 m g ／用量の 1 日 2 回用量で前記ヒト患者に投与される、項目 9 3 に記載の方法。

〔項目 9 7〕

前記 G n R H アнтаゴニストが、約 6 0 0 m g ／日の量で前記ヒト患者に投与され、任意に、前記 G n R H アнтаゴニストが、3 0 0 m g ／用量の 1 日 2 回用量で前記ヒト患者に投与される、項目 9 3 に記載の方法。

〔項目 9 8〕

前記 G n R H アнтаゴニストが、レルゴリクスである、項目 8 7 に記載の方法。

〔項目 9 9〕

前記 G n R H アнтаゴニストが、前記ヒト患者に経口投与される、項目 9 8 に記載の方法。

〔項目 1 0 0〕

前記 G n R H アнтаゴニストが、前記ヒト患者に 1 日、1 週、または 1 月に 1 回以上投与される、項目 9 8 または 9 9 に記載の方法。

〔項目 1 0 1〕

前記 G n R H アнтаゴニストが、前記ヒト患者に 1 日 1 回以上投与される、項目 1 0 0 に記載の方法。

〔項目 1 0 2〕

前記 G n R H アнтаゴニストが、前記ヒト患者に 1 日 1 回投与される、項目 1 0 1 に記載の方法。

〔項目 1 0 3〕

前記 G n R H アнтаゴニストが、約 1 0 m g ～約 6 0 m g ／日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 9 8 ～1 0 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 1 0 4〕

前記 G n R H アнтаゴニストが、約 2 0 m g ～約 5 0 m g ／日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 0 3 に記載の方法。

〔項目 1 0 5〕

前記 G n R H アнтаゴニストが、約 4 0 m g ／日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 0 4 に記載の方法。

10

20

30

40

50

〔項目 1 0 6〕

前記アドバック療法が、前記ヒト患者に 1 日 1 回以上投与される、項目 1 ～ 1 0 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 1 0 7〕

前記アドバック療法が、前記 G n R H アンタゴニストと同時に前記ヒト患者に 1 日 1 回投与される、項目 1 0 6 に記載の方法。

〔項目 1 0 8〕

前記アドバック療法が、前記 G n R H アンタゴニストの投与前に前記ヒト患者に 1 日 1 回投与される、項目 1 0 6 に記載の方法。

〔項目 1 0 9〕

前記アドバック療法が、前記 G n R H アンタゴニストの投与後に前記ヒト患者に 1 日 1 回投与される、項目 1 0 6 に記載の方法。

〔項目 1 1 0〕

前記アドバック療法が、前記 G n R H アンタゴニストを含む薬学的組成物の形態で、前記ヒト患者に投与される、項目 1 0 7 に記載の方法。

〔項目 1 1 1〕

前記アドバック療法が、エストロゲンを含む、項目 1 ～ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 1 1 2〕

前記エストロゲンが、 β 1 7 - エストラジオール、エチニルエストラジオール、及び結合体エストロゲンからなる群から選択される、項目 1 1 1 に記載の方法。

〔項目 1 1 3〕

前記エストロゲンが、 β 1 7 - エストラジオールである、項目 1 1 2 に記載の方法。

〔項目 1 1 4〕

前記 β 1 7 - エストラジオールが、約 1 . 0 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 1 3 に記載の方法。

〔項目 1 1 5〕

前記 β 1 7 - エストラジオールが、約 0 . 5 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 1 3 に記載の方法。

〔項目 1 1 6〕

前記エストロゲンが、エチニルエストラジオールである、項目 1 1 2 に記載の方法。

〔項目 1 1 7〕

前記エチニルエストラジオールが、約 5 . 0 μ g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 1 6 に記載の方法。

〔項目 1 1 8〕

前記エチニルエストラジオールが、約 2 . 5 μ g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 1 6 に記載の方法。

〔項目 1 1 9〕

前記エストロゲンが、結合体エストロゲンである、項目 1 1 2 に記載の方法。

〔項目 1 2 0〕

前記結合体エストロゲンが、約 0 . 6 2 5 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 1 9 に記載の方法。

〔項目 1 2 1〕

前記結合体エストロゲンが、約 0 . 4 5 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 1 9 に記載の方法。

〔項目 1 2 2〕

前記結合体エストロゲンが、約 0 . 3 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 1 9 に記載の方法。

〔項目 1 2 3〕

前記アドバック療法が、プロゲステンを含む、項目 1 ～ 1 2 2 のいずれか 1 項に記載の

10

20

30

40

50

方法。

〔項目 1 2 4〕

前記プロゲスチンが、ノルエチンドロンまたはそのエステル、プロゲステロン、ノルゲスチメート、メドロキシプロゲステロン、及びドロスピレノンからなる群から選択される、項目 1 2 3 に記載の方法。

〔項目 1 2 5〕

前記プロゲスチンが、ノルエチンドロンまたは酢酸ノルエチンドロンである、項目 1 2 4 に記載の方法。

〔項目 1 2 6〕

前記ノルエチンドロンまたは酢酸ノルエチンドロンが、約 1 . 0 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 2 5 に記載の方法。

〔項目 1 2 7〕

前記ノルエチンドロンまたは酢酸ノルエチンドロンが、約 0 . 5 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 2 5 に記載の方法。

〔項目 1 2 8〕

前記ノルエチンドロンまたは酢酸ノルエチンドロンが、約 0 . 1 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 2 5 に記載の方法。

〔項目 1 2 9〕

前記プロゲスチンが、プロゲステロンである、項目 1 2 4 に記載の方法。

〔項目 1 3 0〕

前記プロゲステロンが、約 2 0 0 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 2 9 に記載の方法。

〔項目 1 3 1〕

前記プロゲステロンが、約 1 0 0 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 2 9 に記載の方法。

〔項目 1 3 2〕

前記プロゲスチンが、ノルゲスチメートである、項目 1 2 4 に記載の方法。

〔項目 1 3 3〕

前記ノルゲスチメートが、約 0 . 0 9 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 3 2 に記載の方法。

〔項目 1 3 4〕

前記プロゲスチンが、メドロキシプロゲステロンである、項目 1 2 4 に記載の方法。

〔項目 1 3 5〕

前記メドロキシプロゲステロンが、約 5 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 3 4 に記載の方法。

〔項目 1 3 6〕

前記メドロキシプロゲステロンが、約 2 . 5 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 3 4 に記載の方法。

〔項目 1 3 7〕

前記メドロキシプロゲステロンが、約 1 . 5 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 3 4 に記載の方法。

〔項目 1 3 8〕

前記プロゲスチンが、ドロスピレノンである、項目 1 2 4 に記載の方法。

〔項目 1 3 9〕

前記ドロスピレノンが、約 0 . 5 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 3 8 に記載の方法。

〔項目 1 4 0〕

前記ドロスピレノンが、約 0 . 2 5 m g / 日の量で前記ヒト患者に投与される、項目 1 3 8 に記載の方法。

〔項目 1 4 1〕

10

20

30

40

50

前記アドバック療法が、約1.0 mgの β 17-エストラジオール及び約0.5 mgの酢酸ノルエチンドロンを含む、項目1～140のいずれか1項に記載の方法。

〔項目142〕

前記アドバック療法が、約0.5 mgの β 17-エストラジオール及び約0.1 mgの酢酸ノルエチンドロンを含む、項目1～140のいずれか1項に記載の方法。

〔項目143〕

前記ヒト患者が、年齢が約18～約48歳の閉経前の女性である、項目1～142のいずれか1項に記載の方法。

〔項目144〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与前に、約20 IU/L以下の卵胞刺激ホルモン（FSH）の血清濃度を呈する、項目1～143のいずれか1項に記載の方法。

〔項目145〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与前に、少なくとも2 cmの直腸（II型）及び／または膈（III型）子宮内膜症結節を呈する、項目1～144のいずれか1項に記載の方法。

〔項目146〕

前記II型及び／またはIII型子宮内膜症結節の長さが、磁気共鳴映像法（MRI）によって評価される、項目145に記載の方法。

〔項目147〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与前に、約12 mm以上の内膜直下筋層幅を呈する、項目1～146のいずれか1項に記載の方法。

〔項目148〕

前記内膜直下筋層幅が、MRIによって評価される、項目147に記載の方法。

〔項目149〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、及び／または β 17-エストラジオール（E2）の血清濃度の低下を呈する、項目1～148のいずれか1項に記載の方法。

〔項目150〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約1日～約36週以内にLH、FSH、及び／またはE2の血清濃度の低下を呈し、任意に、前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約12週～約24週以内に前記低下を呈する、項目149に記載の方法。

〔項目151〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、子宮出血の低下を呈する、項目1、2、5～11、14～21、24～30、及び33～150のいずれか1項に記載の方法。

〔項目152〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約1日～約36週以内に子宮出血の低下を呈し、任意に、前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約12週～約24週以内に前記低下を呈する、項目151に記載の方法。

〔項目153〕

子宮出血の低下が、アルカリヘマチン法によって評価される、項目3、4、12、13、22、23、31、32、151、及び152のいずれか1項に記載の方法。

〔項目154〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、無月経を呈する、項目1～3、5～12、14～22、24～31、及び33～153のいずれか1項に記載の方法。

〔項目155〕

10

20

30

40

50

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約1日～約36週以内に前記無月経を呈し、任意に、前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約12週～約24週以内に前記無月経を呈する、項目154に記載の方法。

[項目156]

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、1つ以上の直腸子宮内膜症結節の体積の低下を呈する、項目1～24及び27～155のいずれか1項に記載の方法。

[項目157]

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約1日～約36週以内に前記1つ以上の直腸子宮内膜症結節の体積の低下を呈し、任意に、前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約12週～約24週以内に前記低下を呈する、項目156に記載の方法。

[項目158]

前記1つ以上の直腸子宮内膜症結節の体積の低下が、MRIまたはTVUSによって評価される、項目26、156、及び157のいずれか1項に記載の方法。

[項目159]

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、1つ以上のIII型子宮内膜症結節の腸病変の低下を呈する、項目1～158のいずれか1項に記載の方法。

[項目160]

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約1日～約36週以内に前記1つ以上のIII型子宮内膜症結節の腸病変の低下を呈し、任意に、前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約12週～約24週以内に前記低下を呈する、項目159に記載の方法。

[項目161]

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、骨盤痛の低下を呈する、項目1～7、9～16、18～26、及び28～160のいずれか1項に記載の方法。

[項目162]

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約1日～約36週以内に骨盤痛の低下を呈し、任意に、前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約12週～約24週以内に前記低下を呈する、項目161に記載の方法。

[項目163]

骨盤痛の低下が、修正版Biberoglu及びBehrman (mB & B) スコア、数値評価スケール (NRS) スコア、または言語評価スケール (VRS) スコアによって評価される、項目8、17、27、161、及び162のいずれか1項に記載の方法。

[項目164]

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、月経困難症の低下を呈する、項目1～8、10～17、19～27、及び29～163のいずれか1項に記載の方法。

[項目165]

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約1日～約36週以内に月経困難症の低下を呈し、任意に、前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約12週～約24週以内に前記低下を呈する、項目164に記載の方法。

[項目166]

月経困難症の低下が、mB & Bスコア、NRSスコア、またはVRSスコアによって評価される、項目9、18、28、164、及び165のいずれか1項に記載の方法。

10

20

30

40

50

〔項目 1 6 7〕

前記ヒト患者が、前記 GnRH アンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、性交疼痛の低下を呈する、項目 1～9、11～18、20～28、及び 30～166 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 1 6 8〕

前記ヒト患者が、前記 GnRH アンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約 1 日～約 36 週以内に性交疼痛の低下を呈し、任意に、前記ヒト患者が、前記 GnRH アンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約 12 週～約 24 週以内に前記低下を呈する、項目 167 に記載の方法。

〔項目 1 6 9〕

性交疼痛の低下が、mB & B スコア、NRS スコア、または VRS スコアによって評価される、項目 10、19、29、167、及び 168 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 1 7 0〕

前記ヒト患者が、前記 GnRH アンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、排便障害の低下を呈する、項目 1～10、12～19、21～29、及び 31～169 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 1 7 1〕

前記ヒト患者が、前記 GnRH アンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約 1 日～約 36 週以内に排便障害の低下を呈し、任意に、前記ヒト患者が、前記 GnRH アンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約 12 週～約 24 週以内に前記低下を呈する、項目 170 に記載の方法。

〔項目 1 7 2〕

排便障害の低下が、mB & B スコア、NRS スコア、または VRS スコアによって評価される、項目 11、20、30、170、及び 171 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 1 7 3〕

前記ヒト患者が、前記 GnRH アンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、子宮体積の低下を呈する、項目 1～14 及び 16～172 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 1 7 4〕

前記ヒト患者が、前記 GnRH アンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約 1 日～約 36 週以内に子宮体積の低下を呈し、任意に、前記ヒト患者が、前記 GnRH アンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約 12 週～約 24 週以内に前記低下を呈する、項目 173 に記載の方法。

〔項目 1 7 5〕

子宮体積の低下が、MRI または経膈超音波 (TVUS) によって評価される、項目 15、173、及び 174 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 1 7 6〕

前記ヒト患者が、前記 GnRH アンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、子宮の子宮筋層の前部及び／または後部の厚さの低下を呈する、項目 1～15 及び 17～175 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 1 7 7〕

前記ヒト患者が、前記 GnRH アンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約 1 日～約 36 週以内に子宮の子宮筋層の前部及び／または後部の厚さの低下を呈し、任意に、前記ヒト患者が、前記 GnRH アンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約 12 週～約 24 週以内に前記低下を呈する、項目 176 に記載の方法。

〔項目 1 7 8〕

前記ヒト患者が、前記 GnRH アンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、子宮圧痛の低下を呈する、項目 1～20 及び 22～177 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 1 7 9〕

前記ヒト患者が、前記 GnRH アンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約 1 日～約 36 週以内に子宮圧痛の低下を呈し、任意に、前記ヒト患者が、前記 GnRH アンタ

10

20

30

40

50

ゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約12週～約24週以内に前記低下を呈する、項目178に記載の方法。

〔項目180〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、腺筋症の内膜直下筋層の直径の低下を呈する、項目1～179のいずれか1項に記載の方法。

〔項目181〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約1日～約36週以内に腺筋症の内膜直下筋層の直径の低下を呈し、任意に、前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約12週～約24週以内に前記低下を呈する、項目180に記載の方法。

〔項目182〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、子宮内膜症健康プロファイル調査票（EHP-30）スコアの改善を呈する、項目1～181のいずれか1項に記載の方法。

〔項目183〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約1日～約36週以内にEHP-30スコアの改善を呈し、任意に、前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約12週～約24週以内に前記改善を呈する、項目182に記載の方法。

〔項目184〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、変化に対する患者の全体的印象（PGIC）のポジティブスコアを呈する、項目1～183のいずれか1項に記載の方法。

〔項目185〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約1日～約36週以内にポジティブPGICスコアを呈し、任意に、前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への最初の投与の約12週～約24週以内にポジティブPGICスコアを呈する、項目184に記載の方法。

〔項目186〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、5%超の骨ミネラル密度（BMD）の低下を呈さない、項目1～185のいずれか1項に記載の方法。

〔項目187〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、3%超のBMDの低下を呈さない、項目186に記載の方法。

〔項目188〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、2%超のBMDの低下を呈さない、項目187に記載の方法。

〔項目189〕

前記ヒト患者が、前記GnRHアンタゴニストの前記ヒト患者への投与後に、1%超のBMDの低下を呈さない、項目188に記載の方法。

〔項目190〕

前記BMDが、二重エネルギーX線吸収測定法によって評価される、項目186～189のいずれか1項に記載の方法。

〔項目191〕

前記BMDが、前記ヒト患者の脊椎または大腿骨で評価される、項目190に記載の方法。

〔項目192〕

前記BMDが、前記投与後の前記ヒト患者から単離された試料中の骨特異的アルカリホスファターゼ（BAP）の濃度を、前記投与前に前記ヒト患者から単離された試料中のB

10

20

30

40

50

A Pの濃度と比較することによって評価される、項目186～189のいずれか1項に記載の方法。

〔項目193〕

前記BMDが、前記投与後の前記ヒト患者から単離された試料中のデオキシピリジノリン(DPD)の濃度を、前記投与前に前記ヒト患者から単離された試料中のDPDの濃度と比較することによって評価される、項目186～189のいずれか1項に記載の方法。

〔項目194〕

前記BMDが、前記投与後の前記ヒト患者から単離された試料中のI型コラーゲンC末端テロペプチド(CTX)の濃度を、前記投与前に前記ヒト患者から単離された試料中のCTXの濃度と比較することによって評価される、項目186～189のいずれか1項に記載の方法。

〔項目195〕

前記BMDが、前記投与後の前記ヒト患者から単離された試料中のプロコラーゲン1N末端ペプチド(P1NP)の濃度を、前記投与前に前記ヒト患者から単離された試料中のP1NPの濃度と比較することによって評価される、項目186～189のいずれか1項に記載の方法。

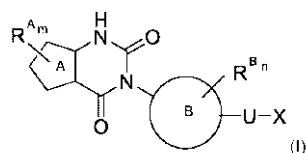
〔項目196〕

GnRHアンタゴニスト、及び項目33～86のいずれか1項に記載の方法に従って、キットのユーザーに指示して、前記GnRHアンタゴニストをヒト患者に投与するための添付文書を含む、キット。

〔項目197〕

前記GnRHアンタゴニストが、式(I)

〔化1〕



によって表される化合物、

式中、環Aが、チオフェン環であり；

各R^Aが独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、任意に置換された低級アルキル基、任意に置換された低級アルケニル基、任意に置換された低級アルキニル基、ヒドロキシミノメチル基、任意に置換されたスルホニル基、任意に置換されたスルフィニル基、テトラゾリル基、OW¹、SW¹、COW¹、COOW¹、NHCOW¹、NHCONW²W³、NW²W³、CONW²W³、またはSO₂NW²W³であり、式中、W¹～W³が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、またはW²及びW³が、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

mが、0～3の整数であり；

環Bが、アリール基または単環式ヘテロアリール基であり；

各R^Bが独立して、ハロゲン原子、シアノ基、任意に置換された低級アルキル基、OW⁴、COW⁴、COOW⁴、またはCONW⁵W⁶であり、式中、W⁴～W⁶が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、またはW⁵及びW⁶が、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

nが、0～2の整数であり；

Uが、単結合であり；

Xが、-S-L-Y、-O-L-Y、-CO-L-Y、または-SO₂-L-Yによって表される基であり、式中、Lが、任意に置換された低級アルキレン基であり；

Yが、Zまたは-NW⁷W⁸によって表される基であり、式中、W⁷及びW⁸が独立して

、水素原子、任意に置換された低級アルキル基、またはZであるが、但し、 W^7 及び W^8 が、同時に水素原子ではなく、または W^7 及び W^8 が、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；及び

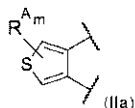
Zが、任意に縮合された及び任意に置換されたシクロアルキル基、任意に縮合された及び任意に置換されたヘテロシクロアルキル基、任意に縮合された及び任意に置換されたアリール基、または任意に縮合された及び任意に置換されたヘテロアリール基であり；

またはその薬学的に許容される塩である、項目196に記載のキット。

〔項目198〕

前記環Aが、式(IIa)

〔化2〕



によって表されるチオフェン環である、項目197に記載のキット。

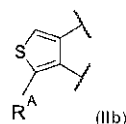
〔項目199〕

mが、1である、項目197または198に記載のキット。

〔項目200〕

前記環Aが、式(IIb)

〔化3〕



によって表される任意に置換されたチオフェン環である、項目199に記載のキット。

〔項目201〕

各 R^A が独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、 $COOW^1$ 、 $CONW^2W^3$ であり、 $W^1 \sim W^3$ が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、または W^2 及び W^3 が、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよい、項目197～200のいずれか1項に記載のキット。

〔項目202〕

各 R^A が、 $COOH$ またはその薬学的に許容される塩である、項目201に記載のキット。

〔項目203〕

前記環Bが、任意に置換されたベンゼン環、ピリジン環、またはチオフェン環である、項目197～202のいずれか1項に記載のキット。

〔項目204〕

前記環Bが、

〔化4〕

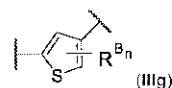
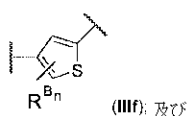
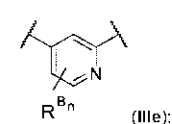
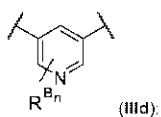
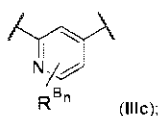
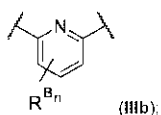
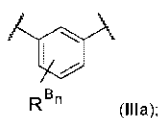
10

20

30

40

50



10

20

からなる群から選択される式によって表される、項目 203 に記載のキット。

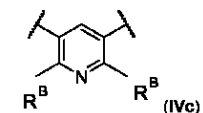
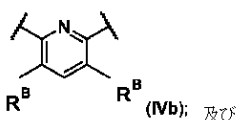
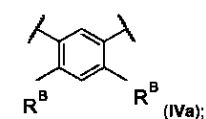
〔項目 205〕

n が、2 である、項目 197 ～ 204 のいずれか 1 項に記載のキット。

〔項目 206〕

前記環 B が、

〔化 5〕



30

40

からなる群から選択される式によって表される、項目 205 に記載のキット。

〔項目 207〕

各 R^B が独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、または OW^4 であり、各 W^4 が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基である、項目 197 ～ 206 のいずれか 1 項に記載のキット。

〔項目 208〕

各 R^B が独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、またはメトキシ基である、項目 207 に記載のキット。

〔項目 209〕

U が、単結合である、項目 197 ～ 208 のいずれか 1 項に記載のキット。

50

[項目 2 1 0]

X が、 $-O-L-Y$ によって表される基である、項目 1 9 7 ~ 2 0 9 のいずれか 1 項に記載のキット。

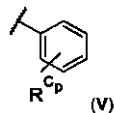
[項目 2 1 1]

L が、メチレン基である、項目 1 9 7 ~ 2 1 0 のいずれか 1 項に記載のキット。

[項目 2 1 2]

Y が、式 (V)

[化 6]



10

によって表される任意に置換されたベンゼン環であり、

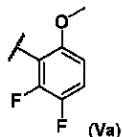
式中、各 R^C が独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、または OW^9 であり、式中、各 W^9 が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり；及び

p が、0 ~ 3 の整数である、項目 1 9 7 ~ 2 1 1 のいずれか 1 項に記載のキット。

[項目 2 1 3]

Y が、式 (Va)

[化 7]



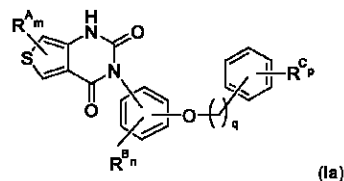
20

によって表される置換ベンゼン環である、項目 2 1 2 に記載のキット。

[項目 2 1 4]

前記化合物が、式 (I a)

[化 8]



30

によって表され、

式中、各 R^A が独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、任意に置換された低級アルキル基、任意に置換された低級アルケニル基、任意に置換された低級アルキニル基、ヒドロキシミノメチル基、任意に置換されたスルホニル基、任意に置換されたスルフィニル基、テトラゾリル基、 OW^1 、 SW^1 、 COW^1 、 $COOW^1$ 、 $NHCOW^1$ 、 $NHC ONW^2W^3$ 、 NW^2W^3 、 $CONW^2W^3$ 、または $SO_2NW^2W^3$ であり、式中、 $W^1 \sim W^3$ が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、または W^2 及び W^3 が、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

m が、0 ~ 3 の整数であり；

各 R^B が独立して、ハロゲン原子、シアノ基、任意に置換された低級アルキル基、 OW^4 、 COW^4 、 $COOW^4$ 、または $CONW^5W^6$ であり、式中、 $W^4 \sim W^6$ が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり、または W^5 及び W^6 が、隣接する窒素原子と一緒に結合して、任意に置換された環式アミノ基を形成してもよく；

40

50

n が、0 ～ 2 の整数であり；

q が、0 ～ 3 の整数であり；

各 R^C が独立して、ハロゲン原子、任意に置換された低級アルキル基、または O W⁹ であり、式中、各 W⁹ が独立して、水素原子または任意に置換された低級アルキル基であり；
及び

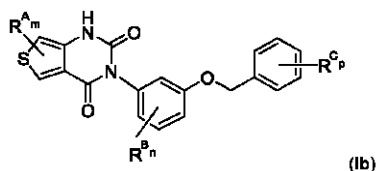
p が、0 ～ 3 の整数であり；

またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 9 6 に記載のキット。

〔項目 2 1 5〕

前記化合物が、

〔化 9〕



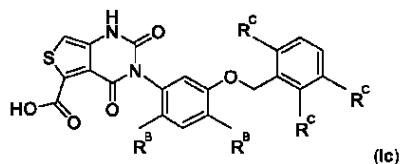
(Ib)

式 (I b) によって表される、項目 2 1 4 に記載のキット。

〔項目 2 1 6〕

前記化合物が、

〔化 1 0〕



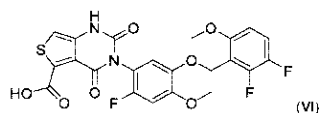
(Ic)

式 (I c) によって表されるかまたはその薬学的に許容される塩である、項目 2 1 5 に記載のキット。

〔項目 2 1 7〕

前記化合物が、

〔化 1 1〕



(VI)

式 (V I) によって表されるかまたはその薬学的に許容される塩である、項目 1 9 7 ～ 2 1 6 のいずれか 1 項に記載のキット。

〔項目 2 1 8〕

前記化合物が、式 (V I) によって表される前記化合物のコリン塩である、項目 2 1 7 に記載のキット。

〔項目 2 1 9〕

前記 G n R H アンタゴニストが、エラゴリクス、レルゴリクス、オピゴリクス (A S P 1 7 0 7)、B A Y - 7 8 4、または S K - 2 7 0 6 である、項目 1 9 6 に記載のキット。

10

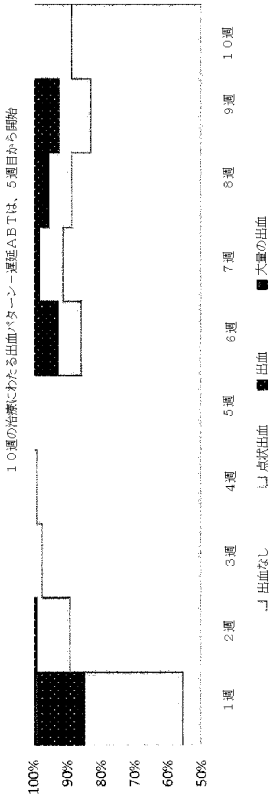
20

30

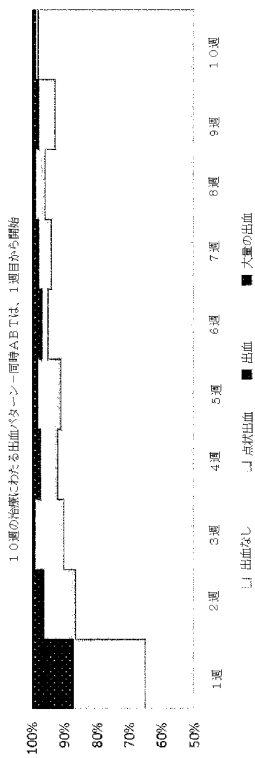
40

50

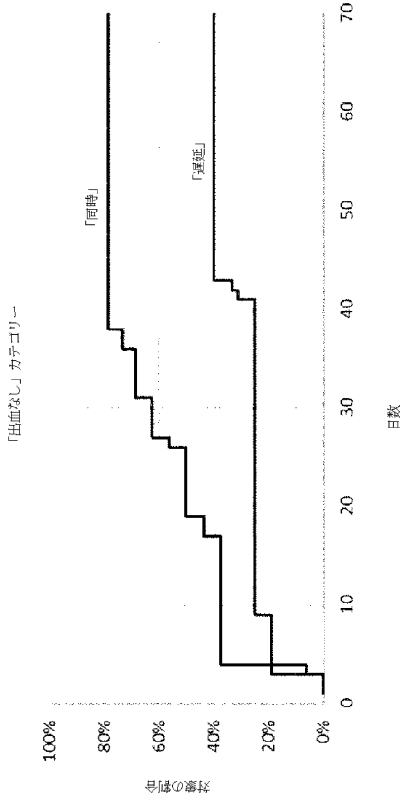
【図面】
【図 1 A】



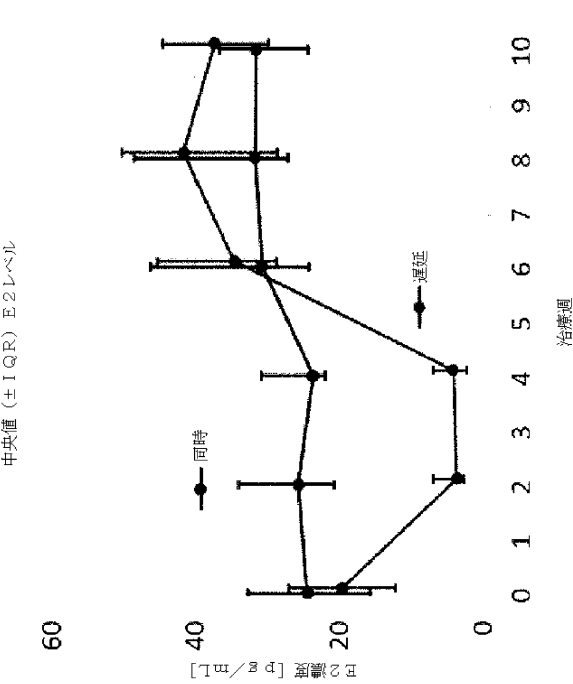
【図 1 B】



【図 2】



【図 3 A】



10

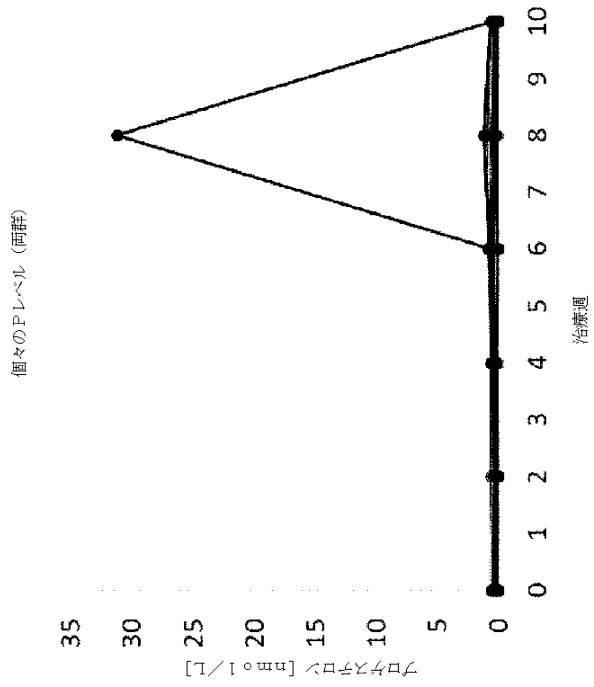
20

30

40

50

【図 3 B】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I
A 6 1 P 43/00 1 2 1

エイチー１２２８ シュマン デ オー、１２ オブセヴァ エス．エー．内
(72)発明者 ボール、オリヴァー
スイス国、プランーレーウアット シーエイチー１２２８ シュマン デ オー、１２ オブセヴァ
エス．エー．内

審査官 川合 理恵

(56)参考文献 国際公開第２０１８／０３０３１７ (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K

A 6 1 P

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)