



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.18

(21) Номер заявки
201891711

(22) Дата подачи заявки
2017.01.30

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 14/72 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
G01N 33/566 (2006.01)

(54) МОДУЛЯЦИЯ РЕЦЕПТОРА, СОПРЯЖЕННОГО С G-БЕЛКОМ (GPCR), ПРИ ПОМОЩИ ИМИПРИДОНОВ

(31) PCT/US2016/015817; 62/308,325;
62/425,403

(32) 2016.01.29; 2016.03.15; 2016.11.22

(33) US

(43) 2019.03.29

(86) PCT/US2017/015608

(87) WO 2017/132661 2017.08.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОНКОСЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Аллен Джошуа Э., Стогниев Мартин,
Праху Варун Виджай (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-20140335048
US-A1-20090022717
WO-A2-2004082570
LUTZ, P.E. et al. Opioid Receptors: Distinct Roles in Mood Disorders. Trends in Neuroscience. 06 December, 2012; Vol. 36, No. 3; pages 1-24; page 18, box 1, paragraphs 1, 5; DOI: 10.1016/j.tins.2012.11.002
YUNG, S.C. et al. Host Chemokines Bind to Staphylococcus aureus and Stimulate Protein A Release. Journal of Biological Chemistry. 07 December, 2010; Vol. 286, No. 7; pages 5069-5077; abstract; page 5075, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 1; DOI: 10.1074/jbc.M110.195180
SOARES, A.C. et al. Role of the Platelet-Activating Factor (PAF) Receptor during Pulmonary Infection with Gram Negative Bacteria. British Journal of Pharmacology. November, 2002; Vol. 137, No. 5; pages 621-628; abstract; page 625, column 2, paragraph 2 - page 626, column 1, paragraph 1; DOI: 10.1038/sj.bjp.0704918
LI, J. et al. Genome-Wide shRNA Screen Revealed Integrated Mitogenic Signaling Between Dopamine Receptor D2 (DRD2) and Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in Glioblastoma. Oncotarget. 28 February, 2014; Vol. 5, No. 4; pages 882-893; abstract; page 888, column 1, paragraph 4; DOI: 10.18632/oncotarget.1801

POLLARD, TD. A Guide to Simple and Informative Binding Assays. Molecular Biology of the Cell. December, 2010; Vol. 21, No. 23; pages 4061-4067; page 4062, column 1, paragraph 7; DOI: 10.1091/mbc.E10-08-0683

FOWLER, J.C. et al. Receptor Conformations Involved in Dopamine D2L Receptor Functional Selectivity Induced by Selected Transmembrane-5 Serine Mutations. Molecular Pharmacology. 13 March, 2012; Vol. 81, No. 16; pages 820-831; abstract; page 823, column 2, paragraph 1; DOI: 10.1124/mol.111.075457

US-A-4867973

JULLY, B. et al. Potential Molecular Targets for Ewing's Sarcoma Therapy. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology. October, 2012; Vol. 33, No. 4; pages 1-13; abstract; page 5, paragraphs 1-2; DOI: 10.4103/0971-5851.107074

ZHAO, Z. et al. p53 Loss Promotes Acute Myeloid Leukemia by Enabling Aberrant Self-Renewal. Genes and Development. 01 July, 2010; Vol. 24, No. 13; pages 1389-1402; abstract; page 1398, column 2, paragraph 1; DOI: 10.1101/gad.1940710

AIHARA, K. et al. H3F3A K27M Mutations in Thalamic Gliomas from Young Adult Patients. Neuro-Oncology. 26 November, 2013; Vol. 16, No. 1; pages 140-146; abstract; page 142, column 1, paragraph 1; DOI: 10.1093/neuonc/not144

SOEJIMA, H. et al. Epigenetic Silencing of the MGMT Gene in Cancer. Biochemistry and Cell Biology. August, 2005; Vol. 83, No. 4; pages 429-437; abstract; page 435, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 1; DOI: 10.1139/o05-140

LABURTHER, M. et al. The Orexin Receptor OX1R in Colon Cancer: a Promising Therapeutic Target and a New Paradigm in G Protein-Coupled Receptor Signalling Through ITIMs. British journal of Pharmacology. 01 March, 2012; Vol. 165, No. 6; pages 1678-1687; whole document; DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01510.x

WO-A1-2015153468

US-A1-20150202206

US-A1-20130065887

US-A1-20070026402

ALLEN, J. et al. Discovery and Clinical Introduction of First-in-Class Imipridone ONC201. Oncotarget. 13 September, 2016; Vol. 7, No. 45; pages 1-14; whole document; DOI: 10.18632/oncotarget.11814

(57) Было обнаружено, что имипридоны избирательно модулируют рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR), класса A, такие как подсемейство D2-подобных дофаминовых рецепторов, и могут подходить для лечения состояний и расстройств, нуждающихся в такой модуляции, таких как рак, психические расстройства и бактериальные инфекции. Также предложены способы определения

вероятности ответа у субъекта, имеющего указанные состояния, на схему лечения, такую как введение имипридона. Кроме того, предложены способы оценки эффективности схемы лечения, такой как введение имипридона, мониторинг или определение прогноза для субъекта с указанными состояниями.

043367 B1

043367 B1

Уровень техники

На поверхностях клеток человека находится множество рецепторов. Рецепторы, сопряженные с G-белком ("GPCR" или "GPCRs"), образуют одно из крупнейших семейств белков трансмембранных рецепторов. В геноме человека приблизительно 30 000 генов, и 1000 из них кодируют GPCR. GPCRs были разделены на пять классов. Первый класс - это семейство родопсиноподобных рецепторов или "GPCR класса A", с 670 рецепторными белками. Семейство родопсиноподобных рецепторов может взаимодействовать с различными лигандами, включая амины (альфа-группа), пептиды (бета-группа), липидоподобные вещества (гамма-группа), нуклеотиды и гликопротеины (дельта-группа) и содержит множество рецепторов, которые являются мишенями для лекарственных средств. Второй класс - это секретинное семейство рецепторов, которые обладают связывающими доменами пептидных гормонов. Рецепторы этого семейства связаны с гомеостазом и все чаще становятся мишенями для разработки лекарственных средств. Третий класс - это семейство рецепторов адгезии, характеризующееся протеолитическим сайтом GPCR (GPS). Разработка препаратов, нацеленных на это семейство GPCR, еще не осуществляется, поскольку они обладают различными N-концевыми фрагментами, и о их лигандах известно немного. Четвертый класс - это семейство глутаматных рецепторов с 22 рецепторами GPCR, идентифицированными на настоящий момент. О специфичности каждого белка известно относительно мало. Последний класс - это семейство Frizzled/Taste2, которое включает 10 рецепторов Frizzled, для которых гликопротеины Wnt служат лигандами, 5 SMO ("smoothened") рецепторами, которые не нуждаются в лигандах, и 25 рецепторов Taste2, которые необходимы для восприятия различных вкусов. Рецепторы, включая GPCR, также классифицируют на основе идентификации эндогенных лигандов. Рецепторы связываются с известными эндогенными соединениями или классифицируются как "сиротские" рецепторы, эндогенные лиганды которых еще не идентифицированы.

GPCR встречаются в широком диапазоне типов тканей и клеток и связаны со множеством различных физиологических механизмов. Они активируются широким спектром лигандов, например, гормонами, такими как тиреотропный гормон (TSH), адренокортикотропный гормон, глюкагон и вазопрессин, аминами, такими как 5-НТ, ацетилхолин (мускариновый AchR) и гистаминами, липидами, такими как LPA и SIP, и передатчиками сигналов, такими как аминокислоты, Ca^{2+} , нуклеиновые кислоты, пептиды и свет. Широкое распространение GPCR и разнообразие ролей, которые они играют, свидетельствует о их важности при различных патологических заболеваниях. Действительно, GPCR участвуют в различных заболеваниях, включая бронхоконстрикцию, гипертонию, диабет, воспаление, гибель клеток, гормональные расстройства, рак, нейротрансмиссию и поведенческие расстройства. По этим причинам GPCR являются важной областью разработки фармацевтических продуктов. В настоящее время примерно 360 GPCR считаются доступными для разработки лекарственных средств, из них 46 уже были применялись для этих целей. По оценкам, существует примерно 150 "сиротских" GPCR (oGPCR). В области развития лекарственных средств рецепторы клеточных мембран выступают в роли селективных сайтов для действия лекарственных средств и отвечают за 50% всех мишеней лекарственных средств; на лекарственные средства, модулирующие активность GPCR, приходится 30% наиболее часто используемых лекарственных средств, входящих в число 100 лучших лекарств (40 миллиардов долларов, 9% от общего рынка лекарственных средств). Поэтому GPCR являются одной из наиболее значимых мишеней для разработки новых лекарственных средств.

GPCR обладают общими структурными особенностями. Они содержат семь гидрофобных трансмембранных доменов, каждый длиной 20-30 аминокислот, которые связаны гидрофильными аминокислотными последовательностями различной длины. Рецепторы имеют внеклеточный N-конец, в то время как C-конец расположен в цитоплазме. GTP-связывающие белки (G-белки) действуют как медиаторы, передающие внутриклеточным эффекторам сигналы, которые генерируются связывающими гормонами или другими химическими лигандами, которые стимулируют GPCR. После связывания с лигандом внутриклеточный домен GPCR подвергается конформационному изменению, чтобы обеспечить взаимодействие рецептора с белком G, который, в свою очередь, активирует внутриклеточные передатчики сигналов, например, аденилатциклазу, фосфолипазу C или ионные каналы. Эта система генерирует сигнальный каскад, в котором многие вторичные передатчики действуют в ответ на связывание одного лиганда с GPCR. Клетки используют этот механизм для того, чтобы обнаружить изменения окружающей среды вне клетки и надлежащим образом отреагировать на эти изменения. В целом, эндогенные лиганды активируют рецепторы с сопутствующей генерацией конформационного изменения, что позволяет связывать рецепторы с G-белками. Недавние исследования взаимодействия белков показали, что GPCR ассоциируются с различными белками, такими как белки, содержащие домены GRK или SH2 (Src-гомология 2), и адаптер Grb2, а также G-белок для участия в передаче сигналов.

В нормальных условиях передача сигналов обеспечивает окончательный результат, который представляет собой активацию клеток или их супрессию. В физиологической среде GPCR находятся в равновесии между своим неактивным и активным состоянием в клеточной мембране. Неактивные рецепторы не могут осуществлять биологический ответ во взаимосвязи с клеточными сигнальными путями. Рецепторы осуществляют биологические ответы через клеточные сигнальные пути (через G-белки) только тогда, когда они структурно меняются и переходят в активную форму. Рецептор может быть стабилизиро-

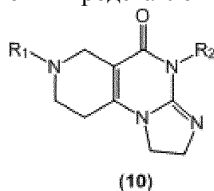
ван в активной форме при помощи соединений, таких как эндогенные лиганды или лекарственные средства. Поэтому функциональные исследования, такие как клонирование таких семейств генов и идентификация новых лигандов, имеют то же значение, что и разработка новых потенциальных лекарственных средств, то есть, siRNA, антител, полипептидов, эффекторов, ингибиторов, агонистов, антагонистов.

Развитие, дифференцировка, гомеостаз, реакции на стимулы, контроль клеточного цикла, а также старение и апоптоз живых организмов в основном являются результатом избирательной экспрессии определенных генов в клетках. Это справедливо и для клеточных механизмов, связанных с заболеваниями. В частности, патологические явления, такие как онкогенез, индуцируются генными мутациями, которые в конечном итоге приводят к изменениям в экспрессии генов.

ONC201 (7-бензил-4-(2-метилбензил)-1,2,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он) является "родоначальником" класса противоопухолевых соединений, называемых имипридонами, который находится в клинических испытаниях II фазы против множественных прогрессирующих раковых заболеваний. С момента обнаружения того, что ONC201 является p53-независимым индуктором транскрипции TRAIL, доклинические исследования показали, что ONC201 обладает антипролиферативным и проапоптотическим эффектом в отношении широкого спектра опухолевых клеток, но не нормальных клеток. Механизм действия ONC201 включает в себя участие PERK-независимой активации интегрированной реакции стресса, приводящую к повышающей регуляции DR5 и двойной инактивации Akt/ERK в опухоли, а также последующей активации Фохоза, приводящей к повышающей регуляции лиганда смерти TRAIL. ONC201 активен перорально при нечастом дозировании на моделях у животных, вызывает устойчивые фармакодинамические эффекты и не является генотоксичным. Первое проведенное на людях клиническое исследование ONC201 в прогрессирующих агрессивных рефрактерных солидных опухолях подтвердило, что указанное соединение хорошо переносится. Таким образом, семейство имипридонов, которое включает ONC201 и его химические аналоги, представляет собой новый класс терапевтических агентов.

Краткое описание изобретения

В одном аспекте настоящего изобретения представлены соединения формулы (10)



где R_1 и R_2 независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, алкоксиалкила, алкоксикарбонила, аралкокси, аралкилтио и ацильных радикалов.

В одном варианте реализации настоящего изобретения, когда R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 не представляет собой $\text{CH}_2-(2-\text{CH}_3-\text{Ph})$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $\text{CH}_2-(2-\text{CH}_3-\text{Ph})$ (т.е. ONC201). В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $\text{CH}_2-(2,4-\text{ди F}-\text{Ph})$ (т.е. ONC206). В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $\text{CH}_2-(4-\text{CF}_3-\text{Ph})$ (т.е. ONC212). В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $\text{CH}_2-(3,4-\text{ди F}-\text{Ph})$ (т.е. ONC213). В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2 (3,4-ди-Cl-Ph) и R_2 представляет собой $\text{CH}_2-(4-\text{CF}_3-\text{Ph})$ (т.е. ONC234). В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2 -3-тиенил и R_2 представляет собой $\text{CH}_2-(4-\text{CF}_3-\text{Ph})$ (т.е. ONC236).

В другом аспекте, представленном в настоящем документе, предложены способы лечения или предотвращения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающие: введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (10) или его аналога или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение выбрано из группы, состоящей из ONC201, ONC206, ONC212, ONC213, ONC234 и ONC236. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет рак или подвержен риску возникновения рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный рак выбран из опухоли центральной нервной системы, опухоли головного мозга, опухоли периферической нервной системы, феохромоцитомы, параганглиомы, нейроэндокринной опухоли, саркомы Юинга, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака эндометрия, гематологической злокачественной опухоли, рака кости и опухоли лимфатической системы. В одном варианте реализации указанный рак выбран из менингиомы, эпендимомы, глиомы, нейробластомы или диффузной глиомы ствола головного мозга. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный рак выбран из острого лейкоза, выбранного из острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома или миелопролиферативного заболевания. В одном варианте реализации настоящего изобретения ука-

занный рак имеет гистоновую H3 мутацию (например, мутацию H3.3 K27M) или эпигенетически заглушенный неметилированный ген O(6)-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы (MGMT). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет психическое расстройство или подвержен риску возникновения психического расстройства. В одном варианте реализации указанное психическое расстройство выбрано из психоза, шизофрении, биполярного расстройства или большого депрессивного расстройства. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет инфекцию или подвержен риску возникновения инфекции. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой грамотрицательную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой грамположительную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная бактериальная инфекция представляет собой инфекцию бактерией, выбранной из группы, состоящей из *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter*. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Staphylococcus*. В одном варианте реализации указанная инфекция *Staphylococcus* представляет собой инфекцию *S. aureus* (например, инфекцию *S. aureus*, устойчивую к метициллину (MRSA)).

В другом аспекте, представленном в настоящем документе, предложены способы лечения или предотвращения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, нуждающегося в избирательной модуляции активности рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR) или сигнального пути рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR). Модуляция включает, но не ограничивается, агонизм, частичный агонизм, обратный агонизм, частичный антагонизм, антагонизм, бивалентную модуляцию или битопическую модуляцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные способы включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (10) или его аналога или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет рак или подвержен риску возникновения рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет психическое расстройство или подвержен риску возникновения психического расстройства. В одном варианте реализации указанное психическое расстройство представляет собой психоз. В одном варианте реализации указанное психическое расстройство представляет собой шизофрению. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет инфекцию или подвержен риску возникновения инфекции. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой грамотрицательную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой грамположительную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная бактериальная инфекция представляет собой инфекцию бактерией, выбранной из видов *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter*. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Staphylococcus*. В одном варианте реализации указанная инфекция *Staphylococcus* представляет собой инфекцию *S. aureus* (например, инфекцию *S. aureus*, устойчивую к метициллину (MRSA)). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества терапевтического средства, такого как соединение формулы (10), его фармацевтически приемлемой соли или его аналога. В одном варианте реализации указанный GPCR представляет собой GPCR класса A. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 или их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPR132 (который также называют G2A). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPR91. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой MTNR1A. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой CXCR7.

В другом аспекте, представленном в настоящем документе, предложены способы лечения или предотвращения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, нуждающегося в избирательной модуляции активности дофамина рецептора или рецептора сигнального пути дофамина рецептора. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные способы включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (10) или его аналога или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет рак или подвержен риску возникновения рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет психическое расстройство или подвержен риску возникновения психического расстройства. В одном варианте реализации указанное психическое расстройство представляет собой психоз. В одном варианте реализации указанное психическое расстройство представляет собой шизофрению. В одном варианте

анте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет инфекцию или подвержен риску возникновения инфекции. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой грамотрицательную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой грамположительную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная бактериальная инфекция представляет собой инфекцию бактерией, выбранной из группы, состоящей из *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter*. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Staphylococcus*. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция *Staphylococcus* представляет собой инфекцию *S. aureus* (например, инфекцию *S. aureus*, устойчивую к метициллину (MRSA)). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества терапевтического средства, такого как соединение формулы (10), его фармацевтически приемлемой соли или его аналога. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор относится к семейству D2-подобных дофаминовых рецепторов.

В другом аспекте, представленном в настоящем документе, описаны способы лечения или профилактики фиброза печени или регенерации ткани печени, включающие: введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (10) или соединения формулы (100) (например, TIC-10), или его аналога, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение представляет собой агонист CXCR7.

В другом аспекте, представленном в настоящем документе, предложены способы стимуляции иммунной системы (например, активации естественных клеток-киллеров, NK-клеток) у субъекта, нуждающегося в этом, включающие: введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (10) или его аналога или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение представляет собой агонист GPR91. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение представляет собой ONC213. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет рак, и указанный способ представляет собой способ иммунотерапии рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет вирусную инфекцию (например, ВИЧ). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет системную красную волчанку. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ дополнительно включает введение вакцины (например, противораковой вакцины) указанному субъекту, и указанное соединение вводят в качестве адъюванта.

В другом аспекте, представленном в настоящем документе, описаны способы определения того, может ли субъект, имеющий состояние, реагировать на схему лечения, описанную в настоящем документе. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные способы включают (i) забор биологического образца у указанного субъекта; (ii) измерение уровней экспрессии по меньшей мере одного рецептора дофамина или рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR) в образце; (iii) сравнение указанных измеренных уровней в образце с уровнями для предварительно определенного стандарта; и (iv) определение вероятности ответа субъекта на схему лечения на основе измеренных уровней в образце, в сравнении с измеренными для предварительно определенного стандарта. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет рак или подвержен риску возникновения рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет психическое расстройство или подвержен риску возникновения психического расстройства. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет инфекцию или подвержен риску возникновения инфекции. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная схема лечения дополнительно включает введение эффективного количества терапевтического средства, такого как соединение формулы (10), его фармацевтически приемлемой соли или его аналога. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор относится к семейству D2-подобных дофаминовых рецепторов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPCR класса A. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 или их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPR132, GPR91, MTNR1A, CXCR7 или их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPR132.

В одном аспекте, предложенном в настоящем документе, описаны способы оценки эффективности схемы лечения, описанной в настоящем документе, мониторинга или определения прогноза для субъекта с состоянием. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные способы включают (i) забор биологического образца у указанного субъекта; (ii) измерение уровней экспрессии по меньшей мере одного рецептора дофамина или рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR) в образце; (iii) сравнение указанных измеренных уровней в образце с уровнями для предварительно определенного стандар-

та; и (iv) определение прогноза или определение вероятности того, может ли субъект реагировать на схему лечения, на основе измеренных уровней в образце, в сравнении с измеренными для предварительно определенного стандарта. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные способы включают (i) забор биологического образца у указанного субъекта; (ii) измерение количества копий гена или мутаций, обнаруженных в по меньшей мере одном дофаминовом рецепторе в образце; (iii) сравнение указанного измеренного количества копий или мутаций в образце с уровнями для предварительно определенного стандарта; и (iv) определение вероятности ответа субъекта на указанную схему лечения на основе измеренного количества копий или мутаций, обнаруженных в образце, в сравнении с измеренными для предварительно определенного стандарта. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет рак или подвержен риску возникновения рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет психическое расстройство или подвержен риску возникновения психического расстройства. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет инфекцию или подвержен риску возникновения инфекции. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества терапевтического средства, такого как соединение формулы (10), его фармацевтически приемлемой соли или его аналога. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор выбран из DRD2, DRD2S, DRD2L и DRD3. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор относится к семейству D2-подобных дофаминовых рецепторов. В одном варианте реализации указанный GPCR представляет собой GPCR класса A. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 или их комбинации.

В одном аспекте, предложенном в настоящем документе, описаны способы скрининга потенциального лекарственного средства на указанное состояние. В одном варианте реализации указанный способ включает (i) приведение по меньшей мере одного рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR), в контакт с тестируемой молекулой, предположительно являющейся лекарственным средством для указанного состояния; (ii) измерение аффинности связывания, взаимодействия или передачи сигналов GPCR тестируемого соединения к GPCR; и (iii) сравнение аффинности связывания, взаимодействия или передачи сигналов указанной тестируемой молекулы с предварительно определенным пороговым значением. В одном варианте реализации модуляция GPCR или модуляция сигнала GPCR тестируемой молекулой, сопоставимая с пороговым значением или превышающая пороговое значение, указывает на лекарственное средство для указанного состояния. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное состояние представляет собой рак. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное пороговое значение представляет собой модуляцию GPCR или модуляцию сигнала GPCR лекарственным средством, таким как соединение формулы (10), или его фармацевтически приемлемой солью или его аналогом. В одном варианте реализации указанный GPCR представляет собой GPCR класса A. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPR132. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 или их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPR132. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPR91. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой MTNR1A. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой CXCR7.

В одном аспекте, представленном в настоящем документе, предложены способы скрининга потенциального лекарственного средства на указанное состояние. В одном варианте реализации указанный способ включает (i) приведение по меньшей мере одного дофаминового рецептора в контакт с тестируемой молекулой, предположительно являющейся лекарственным средством для указанного состояния; (ii) измерение аффинности связывания, взаимодействия или передачи сигналов тестируемого соединения к указанному по меньшей мере одному дофаминовому рецептору; и (iii) сравнение аффинности связывания или взаимодействия указанной тестируемой молекулы с предварительно определенным пороговым значением. В одном варианте реализации настоящего изобретения модуляция дофаминового рецептора тестируемой молекулой, сопоставимая с пороговым значением или превышающая пороговое значение, указывает на лекарственное средство для указанного состояния. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное состояние представляет собой рак. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой рецептор из семейства D2-подобных дофаминовых рецепторов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное пороговое значение представляет собой модуляцию дофаминового рецептора или модуляцию сигнала дофаминового рецептора лекарственным средством, таким как соединение формулы (10), или его фармацевтически приемлемой солью или его аналогом.

В одном аспекте, представленном в настоящем документе, представлены способы скрининга потенциального лекарственного средства на указанное состояние. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ с применением процессора включает (i) моделирование, с помощью вычислительного метода молекулярного докинга, связывания или взаимодействия, если таковые имеют-

ся, одной или более трехмерной структуры (конформаций) тестируемой молекулы, которая предположительно является лекарственным средством для указанного состояния, с трехмерной структурой или моделью по меньшей мере одного дофаминового рецептора; (ii) определение, с помощью указанного вычислительного метода, аффинности связывания или взаимодействия структуры тестируемой молекулой с указанной структурой или моделью указанного по меньшей мере одного дофаминового рецептора; и (iii) сравнение, с помощью указанного вычислительного метода, указанной аффинности связывания или взаимодействия указанной тестируемой молекулы с предварительно определенным пороговым значением, при этом модуляция указанного дофаминового рецептора тестируемой молекулы, сопоставимая с пороговым значением или превышающая его, указывает на лекарственное средство для указанного состояния. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное состояние представляет собой рак. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой рецептор из семейства D2-подобных дофаминовых рецепторов.

В другом аспекте, представленном в настоящем документе, предложены способы лечения субъекта, имеющего состояние. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ включает введение эффективного количества терапевтического агента, который направленно воздействует на по меньшей мере один дофаминовый рецептор или рецептор, сопряженный с G-белком (GPCR). В одном варианте реализации указанный терапевтический агент представляет собой нейтрализующий агент. В одном варианте реализации указанный терапевтический агент представляет собой антагонист рецептора. В одном варианте реализации указанный терапевтический агент представляет собой агонист рецептора. В одном варианте реализации указанный терапевтический агент представляет собой конкурентный ингибитор рецептора по отношению к дофамину. В одном варианте реализации указанный терапевтический агент представляет собой неконкурентный ингибитор рецептора по отношению к дофамину. В одном варианте реализации указанный терапевтический агент селективен для семейства D2-подобных дофаминовых рецепторов по отношению к семейству D1-подобных дофаминовых рецепторов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет рак или подвержен риску возникновения рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет психическое расстройство или подвержен риску возникновения психического расстройства. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет инфекцию или подвержен риску возникновения инфекции. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой рецептор из семейства D2-подобных дофаминовых рецепторов. В одном варианте реализации указанный GPCR представляет собой GPCR класса A. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPR132. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPR91. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой MTNR1A. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой CXCR7. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 или их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент представляет собой моноклональное антитело (например, химеризованное или гуманизированное моноклональное антитело), поликлональное антитело (например, химеризованное или гуманизированное поликлональное антитело) или биспецифическое антитело. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент представляет собой лекарственное средство или активный агент, такой как противораковый агент, конъюгированный с антителом. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент представляет собой радиоактивно-конъюгированное антитело или антитело, конъюгированное с малой молекулой. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент представляет собой вектор, экспрессирующий рекомбинантное антитело к дофаминовому рецептору или GPCR. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент представляет собой слитый белок или пептид, который направленно воздействует на дофаминовый рецептор или GPCR. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент представляет собой siRNA, shRNA или антисмысловый олигонуклеотид, который направленно воздействует на дофаминовый рецептор или GPCR. В одном варианте реализации настоящего изобретения на указанный дофаминовый рецептор или GPCR нацелена интерференция CRISPR.

В другом аспекте, представленном в настоящем документе, предложены способы лечения и оценки эффективности лечения у субъекта, имеющего состояние. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ включает (i) лечение субъекта в соответствии со способом лечения, описанным в настоящем документе, (ii) оценку эффективности лечения, как описано в настоящем документе. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет рак или подвержен риску возникновения рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества терапевтического средства, такого как соединение формулы (10) или его фармацевтически приемлемой соли или его аналога. В одном варианте реализации дозировка введенного лекарственного средства, частота введения соединения (например, соединения формулы (10)) или и то, и другое, выбраны или скорректированы на основе уровней экспрессии генов или из-

меренного количества копий гена, или обнаруженных мутаций.

Краткое описание графических материалов

Приведенное выше краткое описание изобретения, а также нижеследующее подробное описание вариантов реализации изобретения будут более понятны при их прочтении совместно с прилагаемыми чертежами. Однако должно быть понятно, что настоящее изобретение не ограничивается точными сочетаниями и инструментарием, описанными в настоящем документе. На фигурах показано:

Фиг. 1. Антагонизм дофаминовых рецепторов (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4 и DRD5) посредством ONC201.

На фиг. 2 показан растворимый пролактин, обнаруженный ELISA в периферической крови у пациентов с распространенной солидной опухолью на базовом уровне и после одной дозы ONC201 (PO 125-625 мг). Отбор образцов после лечения производили через 6 ч, 1, 2, 7 и 21 дней после лечения.

Фиг. 3. Чувствительность опухолей разных типов в коллекции клеточных линий программы "Геномика лекарственной чувствительности при раке" (GDSC). Средняя чувствительность определялась средними оцененными значениями IC_{50} по анализам жизнеспособности клеток, проведенным через 72 ч после лечения. Числа над столбцами указывают количество клеточных линий на данный тип опухоли.

Фиг. 4. ONC201 представляет собой селективный антагонист DRD2. (A) Агонизм сиротских или известных GPCR или антагонизм известных GPCR с использованием анализа гена-репортера с рекрутингом аррестина (10 мкМ ONC201). (B) Антагонизм лиганд-стимулированных дофаминовых рецепторов с помощью ONC201 с использованием анализа гена-репортера с рекрутингом аррестина. Анализ Шильда антагонизма DRD2L посредством ONC201 с использованием (C) рекрутинга аррестина или (D) репортеров модуляции цАМФ.

Фиг. 5. Антагонизм ONC201 DRD2 является высокоспецифичным среди GPCR и других мишеней для противоопухолевых лекарственных средств. (A) Антагонизм GPCR с использованием анализа гена-репортера с рекрутингом аррестина (10 мкМ ONC201). Конкуренция опосредованного ONC201 антагонизма DRD2L по дофамину в (B) рекрутинге аррестина или (C) репортерах модуляции цАМФ. (D) Антагонизм или агонизм ядерных гормональных рецепторов посредством ONC201 (2 или 20 мкМ) с анализом гена-репортера с ядерной транслокацией. (E) Ингибирование энзиматической активности киназы *in vitro* посредством ONC201 (1 мкМ). (F) Антагонистическая активность ONC201 или линейного изомера ONC201 в отношении DRD2L без какой-либо биологической активности с использованием анализа гена-репортера с рекрутингом аррестина.

Фиг. 6. Клеточные линии GBM с более высокой экспрессией DRD2 более чувствительны к ONC201. (A) Ингибирование клеточных линий NCI60 GBM как функция от концентрации ONC201. (B) Log ONC201 GI_{50} (M) в зависимости от экспрессии DRD2 для каждой клеточной линии GBM. $R^2=0,8707$.

Фиг. 7. ONC201 демонстрирует превосходную селективность среди GPCR по отношению к DRD2 по сравнению с другими антагонистами DRD2, такими как ризеперидон.

Фиг. 8. ONC201 имеет более высокую селективность для опухолевых клеток, чем антипсихотическое средство, DRD2-антагонист, тиоридазин.

Фиг. 9. Оптимизация ингибирования потока кальция DRD2 при помощи ONC201. Клетки HEK-293T трансфицировали экспрессирующими конструкциями для DRD2 дикого типа (A) или контрольным GPCR (B). Ингибирование DRD2-специфического потока кальция исследовали при 0,1 и 1 нМ дофамина для концентраций ONC201 от 100 до 100 мкМ. 100 мкМ ONC201 полностью ингибировал DRD2 дофамин-индуцированный поток кальция, но не влиял на контрольный GPCR.

Фиг. 10. Сравнение ингибиторов DRD2. Ингибирование DRD2-специфического потока кальция исследовали при 1 нМ дофамина, с применением ингибиторов спиперона (квадраты), домперидона (треугольники) и ONC201 (круги) в диапазоне концентраций. Данные отдельных анализов были нормализованы с использованием значения без ингибитора (показанного как 10^{-11} M) в качестве 100% активности.

Фиг. 11. Идентификация остатков DRD2, критических для потока кальция, индуцированного дофамином. (A) Поток кальция, индуцированный дофамином, анализировали, как и ранее, при 1 нМ дофамина, по всей библиотеке сканирования аланином для DRD2. Данные представляют собой среднее из трех экспериментов. Мутантные клоны считались дефицитными по потоку кальция, если они демонстрировали значения потока менее чем на 2 стандартных отклонения ниже среднего значения потока кальция (AV - 2SD) для всей библиотеки. (B) Идентифицированные местоположения 28 мутированных остатков показаны (сферы) на кристаллической структуре DRD3 (PDB id 3PBL; Chien, E.Y. et al. (2010) Science 330:1091-5). Также показан антагонист D2R/D3R этиклоприд.

Фиг. 12. Идентификация остатков DRD2, критических для ингибирования потока кальция, индуцированного дофамином. (A) Поток кальция, индуцированный дофамином, анализировали, как и ранее, при 1 нМ дофамина, но в присутствии 100 мкМ ONC201, по всей библиотеке сканирования аланином для DRD2. Данные представляют собой среднее значение трех экспериментов, нормированное на значение потока с DRD2 дикого типа (% WT). Мутантные клоны считались критическими для ингибирования ONC201, если они демонстрировали значения потока более чем на 2 стандартных отклонения выше среднего значения потока кальция (AV+2SD) для всей библиотеки. (B) Определены места расположения идентифицированных 8 мутированных остатков (красные сферы) на кристаллической структуре DRD3.

Фиг. 13. Референсное соединение, (+) бутакламол (Butaclamol), и тестируемое соединение, дигидрохлорид ONC201, успешно конкурировали за [³H]метилспирон, со значениями IC₅₀, составляющими 2,5 нМ и 21 мкМ, соответственно.

Фиг. 14. Кинетические кривые ассоциации для дигидрохлорида ONC201 к рецептору DRD2S для определения K_{on} и K_{off}.

Фиг. 15. Активность соединения с выбранными биосенсорными анализами с GPCR и сиротскими GPCR. Соединение тестировали в режиме антагониста и агониста с помощью биосенсорных анализов с желательными GPCR и сиротскими GPCR. Для анализа агониста данные нормировали к максимальному и минимальному ответу, наблюдаемым в присутствии контрольного лиганда и носителя. Для анализа антагониста данные нормировали к максимальному и минимальному ответу, наблюдаемым в присутствии лиганда EC₈₀ и носителя. Использовали следующие концентрации EC₈₀: CCR4 аррестин: 0,0078 мкМ CCL22; CHRM2 аррестин: 26 мкМ ацетилхолин; и MC4R аррестин: 0,0026 мкМ меланотан II.

Фиг. 16. ONC206 и ONC212 продемонстрировали противоопухолевую эффективность среди различных типов опухолей на панели раковых клеточных линий NC160. ONC203 представляет собой неактивный отрицательный контроль.

Фиг. 17. ONC206 представляет собой имипридон с улучшенным антагонизмом DRD2. ONC2 0 6, аналог ONC201, демонстрирует превосходный антагонизм семейства D2-подобных дофаминовых рецепторов и сохраняет высокоселективный антагонизм D2-подобных дофаминовых рецепторов по сравнению с другими антипсихотическими средствами, такими как галоперидол.

Фиг. 18. Рак кости более чувствителен к ONC206, чем к ONC201.

Фиг. 19: Из подтипов рака кости наиболее чувствительна к ONC206 саркома Юинга.

Фиг. 20. Противораковая эффективность ONC206 находится в наномолярном диапазоне в 14 из 16 клеточных линий саркомы Юинга. ONC206 продемонстрировал превосходную эффективность по сравнению с ONC201 во всех клеточных линиях.

Фиг. 21. Имипридон ONC212 направленнно воздействует на сиротский GPCR. Он является высокоселективным агонистом сиротского GPCR ингибитора опухолей GPR132, и он не затрагивает DRD2.

Фиг. 22. ONC212 в наномолярных концентрациях индуцировал клеточную гибель раковых клеток (HCT116), но не нормальных клеток (MRC5).

Фиг. 23. ONC212 индуцирует интегрированную стрессовую реакцию и ингибирует фосфорилирование Akt/ERK в наномолярных концентрациях и в более ранние моменты времени по сравнению с ONC201.

Фиг. 24. ONC212 демонстрирует противоопухолевую эффективность перорально и внутривенно в моделях ксенотрансплантата колоректального рака и рака молочной железы у мыши.

Фиг. 25. Лейкемия более чувствительна к ONC212, чем к ONC201.

Фиг. 26. ONC212 демонстрирует противоопухолевую эффективность (и превосходную эффективность по сравнению с ONC201) в наномолярном диапазоне в 55 клеточных линиях лейкоза вне зависимости от подтипа.

Фиг. 27. GPCRs агонизировали или антагонизировали (> 50%) посредством 9 тестируемых имипридонов. Имипридоны избирательно нацелены на родопиноподобные GPCR класса A.

Фиг. 28. Пример исследования субъекта с рецидивирующей глиобластомой (пример 16). (А) Размер опухоли общей опухолевой нагрузки у субъекта относительно базового уровня (%). Один цикл составляет 3 недели. (В) Контрастное МРТ-сканирование: базовый уровень, через 21, 27 и 36 недель после иницирования ONC201 одного из 2 злокачественных поражений.

Фиг. 29. ONC212 демонстрирует противораковые эффекты в клеточных линиях острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). (А) Сравнение жизнеспособности клеток ОМЛ MV411, обработанных ONC212 или цитарабином. (В) Сравнение жизнеспособности клеток MOLM14, клеток MV411 ОМЛ, MRC5 фибробластов легких и клеток костного мозга Hs27a, обработанных ONC212. (С) Жизнеспособность клеток MOLM14 и клеток MV411 ОМЛ, обработанных ONC212 (250 нМ) для 4, 8, 24, 48, 72 и 96 ч.

Фиг. 30. Эффективность ONC212 в ONC201-резистентной модели ксенотрансплантата ОМЛ (MV411 ОМЛ клетки (5×10⁶), подкожно имплантированные в бок бестимусным голым мышам). ONC212 и ONC201 вводили перорально (РО), как указано. Объем опухоли (А и В) и массу тела (С) (n=10) измеряли в указанные дни. * представляет p < 0,05 относительно носителя.

Фиг. 31. Эффективность ONC206 в модели ксенотрансплантата саркомы Юинга (клетки МНН-ES-1 саркомы Юинга (5×10⁶), подкожно имплантированные в бок бестимусным голым мышам). ONC206 (РО) и метотрексат (в/в) вводили на 1-й день и 13-й день, как указано. Объем опухоли (А) и массу тела (В) (n=4) измеряли в указанные дни.

Фиг. 32. Профиль GPCR ONC213 (10 мкМ) по анализу гена-репортера с рекрутингом β-аррестина.

Фиг. 33. ONC213 продемонстрировал in vitro противораковую активность в раковых клетках HCT116/RPMI8226, сходную с ONC212, но in vitro токсичность в отношении нормальных клеток была снижена по сравнению с ONC212.

Фиг. 34. Профиль GPCR ONC237 (10 мкМ) по анализу гена-репортера с рекрутингом β-аррестина.

Фиг. 35. Профиль GPCR ONC236 (10 мкМ) по анализу гена-репортера с рекрутингом β -аррестина.

Фиг. 36. Профиль GPCR ONC234 (10 мкМ) по анализу гена-репортера с рекрутингом β -аррестина.

Фиг. 37. Профиль GPCR линейного изомера ONC201 (TIC-10) (10 мкМ) по анализу гена-репортера с рекрутингом β -аррестина.

Фиг. 38. Количество хитов GPCRs для некоторых имипридонов.

Подробное описание изобретения

Предполагается, что научные и технические термины, используемые в настоящем документе, имеют обычные значения, понятные обычным специалистам в данной области техники. Такие термины определены и используются в контексте различных стандартных ссылок, в частности, включая следующие J. Sambrook and D. W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 3rd Ed., 2001; F. M. Ausubel, Ed., *Short Protocols in Molecular Biology*, Current Protocols; 5th Ed., 2002; B. Alberts et al., *Molecular Biology of the Cell*, 4th Ed., Garland, 2002; D. L. Nelson and M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th Ed., W.H. Freeman & Company, 2004; Engelke, D. R., *RNA Interference (RNAi): Nuts and Bolts of RNAi Technology*, DNA Press LLC, Eagleville, PA, 2003; Herdewijn, P. (Ed.), *Oligonucleotide Synthesis: Methods and Applications*, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2004; A. Nagy, M. Gertsenstein, K. Vintersten, R. Behringer, *Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual*, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Dec. 15, 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Turksen (Ed.), *Embryonic stem cells: methods and protocols in Methods Mol Biol.* 2002;185, Humana Press; Current Protocols in Stem Cell Biology, ISBN: 9780470151808, а также патент США № 8673923. Содержание каждой из приведенных выше ссылок включено в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

Термин "замещенный" означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме заменены на заместитель, выбранный из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена и что указанное замещение приводит к образованию стабильного соединения. Если заместитель представляет собой кето (т.е. =O), то на атоме заменены 2 атома водорода. Кетозаместители не присутствуют на ароматических фрагментах. Двойные связи в кольце представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними атомами в кольце (например, C=C, C=N или N=N).

Когда какая-либо переменная (например, R⁴) встречается более одного раза в составе или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Так, например, если указано, что группа замещена при помощи 0-3 фрагментов R⁴, то указанная группа не обязательно быть замещена при помощи вплоть до трех групп R⁴, и R⁴ в каждом случае выбран независимо из определения R⁴. Кроме того, допустимы комбинации заместителей и/или переменных, но только в том случае, если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

Когда за атомом или химическим фрагментом следует индексированный числовой диапазон (например, C₁₋₆), будет понятно, что он предназначен для охвата каждого числа в пределах диапазона, а также всех промежуточных диапазонов. Например, "C₁₋₆алкил" обозначает алкильные группы, содержащие 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-6, 3-5, 3-4, 4-6, 4-5 и 5-6 атомов углерода.

Термин "алкил" включает как разветвленные, так и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное количество атомов углерода. Например, C₁₋₆алкил включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкильные группы. Примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, и-пропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, т-бутил, н-пентил, втор-пентил, неопентил и н-гексил. В некоторых случаях алкил с неразветвленной или разветвленной цепью содержит шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C₁-C₆ для неразветвленной цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи), а в другом случае неразветвленная цепь или алкил с разветвленной цепью содержит четыре или менее атомов углерода. Аналогично, циклоалкилы содержат от трех до восьми атомов углерода в своей кольцевой структуре и в других вариантах реализации циклоалкилы содержат пять или шесть атомов углерода в кольцевой структуре. Наиболее предпочтительным является C₁₋₆алкил, в частности, этил, метил, изопропил, изобутил, н-пентил, н-гексил и циклопропилметил.

Используемый в настоящем документе термин "замещенный алкил" обозначает алкил, как определено выше, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, -ОН, алкокси, -NH₂, -N(CH₃)₂, -C(=O)ОН, трифторметила, -C≡N, -C(=O)O(C₁-C₄)алкила, -C(=O)NH₂, -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂ и -NO₂, предпочтительно содержащий один или два заместителя, выбранных из галогена, -ОН, алкокси, -NH₂, трифторметила, -N(CH₃)₂ и -C(=O)ОН, более предпочтительно выбранных из галогена, алкокси и -ОН. Примеры замещенных алкилов включают, но не ограничиваются ими, 2,2 дифторпропил, 2 карбоксициклопентил и 3-хлорпропил.

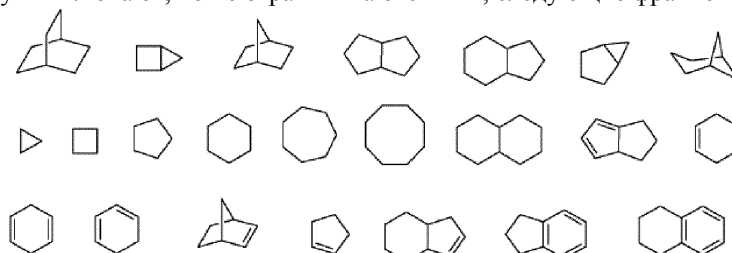
Если не указано иное количество атомов углерода, "низший алкил" включает алкильную группу, как определено выше, но содержащую от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех, в своей основной структуре. "Низший алкенил" и "низший алкинил" имеют длину цепи в 2-6 атомов углерода и предпочтительно в 2-4 атома углерода.

"Алкенил" включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине, и возможное замещение алкилами, описанными выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную связь.

Например, термин "алкенил" включает алкенильные группы с неразветвленной цепью (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил), алкенильные группы с разветвленной цепью, циклоалкенильные (например, алициклические) группы (например, циклопропенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил), замещенные алкилом или алкенилом циклоалкенильные группы и замещенные циклоалкилом или циклоалкенилом алкенильные группы. В некоторых случаях алкенильная группа с неразветвленной или разветвленной цепью содержит шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C_2-C_6 для неразветвленной цепи, C_3-C_6 для разветвленной цепи). Аналогично, циклоалкенильные группы могут содержать от трех до восьми атомов углерода в своей кольцевой структуре и в некоторых вариантах реализации циклоалкенильные группы содержат пять или шесть атомов углерода в кольцевой структуре. Термин " C_2-C_6 " включает алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин " C_3-C_6 " включает алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

Термин "алкинил" включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин "алкинил" включает алкинильные группы с неразветвленной цепью (например, этинил, пропирил, бутирил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил), алкинильные группы с разветвленной цепью и циклоалкильные или алкинильные группы, замещенные циклоалкенилом. В некоторых вариантах реализации алкинильная группа с неразветвленной или разветвленной цепью содержит шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи ((например, C_2-C_6 для неразветвленной цепи, C_3-C_6 для разветвленной цепи). Термин " C_2-C_6 " включает алкинильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин " C_3-C_6 " включает алкинильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

Термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому радикалу, где каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетные атомы), является атомом углерода. В одном случае указанная циклоалкильная группа является насыщенной или частично ненасыщенной. В другом случае указанная циклоалкильная группа конденсирована с ароматическим кольцом. Циклоалкильные группы включают группы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, следующие фрагменты:



Моноциклические циклоалкилы включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Дициклические циклоалкилы включают, но не ограничиваются ими, тетрагидронафтил, инданил и тетрагидропентален. Полициклические циклоалкилы включают адамантин и норборнан. Термин "циклоалкил" включает "ненасыщенные неароматические карбоциклические" или "неароматические ненасыщенные карбоциклические" группы, и они обе относятся к неароматическому карбоциклу, как определено в настоящем документе, который содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь или одну углерод-углеродную тройную связь.

Термин "циклоалкилалкил" относится к алкильной группе, замещенной циклоалкильной группой. Примеры циклоалкилалкильных групп включают циклопропилалкил, циклогексилалкил.

Термин "гетероциклоалкил" относится к неароматическому гетероциклу, где один или несколько образующих кольцо атомов представляют собой гетероатом, такой как атом O, N или S. Гетероциклоалкильные группы включают моно- или полициклические (например, содержащие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) кольцевые системы, и также спироциклы. Примеры гетероциклоалкильных групп включают морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, 2,3-дигидробензофурил, 1,3-бензодиоксол, бензо-1,4-диоксан, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил и имидазолидинил. Также в определение гетероциклоалкила могут быть включены фрагменты, содержащие одно или несколько ароматических колец, конденсированных (т.е. имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклическим кольцом, например, хинолил, изохинолил и бензопроизводные гетероциклов. Гетероциклоалкильная группа, содержащая одно или несколько конденсированных ароматических колец, присоединена либо ароматической, либо неароматической частью. Также под определение гетероциклоалкила попадают фрагменты, в которых один или несколько образующих кольцо атомов могут быть замещены 1 или 2 оксогруппами или сульфидогруппами. В некоторых случаях указанная гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до примерно 20 атомов углерода и в других случаях от примерно 3 до примерно 20 атомов углерода. В некоторых случаях гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до примерно 20, от 3 до

примерно 14, от 3 до примерно 7 или от 5 до 6 образующих кольцо атомов. В некоторых случаях гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до примерно 4, от 1 до примерно 3 или от 1 до 2 гетероатомов. В некоторых случаях гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых случаях гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 тройных связей.

Термин "гетероциклоалкилалкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероциклоалкилом. Примеры гетероциклоалкилалкилов включают морфолиноалкил и пиперазинилалкил.

Термин "арил" относится к моноциклическим или полициклическим (например, содержащим 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматическим углеводородам, таким как, например, фенил, нафтил, антраценил, фенантренил. В некоторых случаях арильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода.

Термин "арилалкил" относится к алкильной группе, замещенной арильной группой. Примеры арилалкильных групп включают бензил и фенилэтил.

Термин "гетероарил" относится к ароматическому гетероциклу, содержащему по меньшей мере один гетероатомный кольцевой элемент, такой как атом O, S или N. Гетероарильные группы включают моноциклические и полициклические (например, содержащие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) системы. Атом N, образующий кольцо в гетероарильной группе, также может быть окислен с образованием N-оксо фрагмента. Примеры гетероарильных групп включают пиридил, N-оксопиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазол, тиазол, индолил, пиррил, оксазол, бензофурил, бензотиенил, бензтиазол, изоксазол, пиразол, триазол, тетразол, индазол, 1,2,4-тиадиазол, изотиазол, бензотиенил, пуридил, карбазол, бензимидазол и индолин. В некоторых случаях гетероарильная группа содержит от 1 до примерно 20 атомов углерода и в других случаях от примерно 3 до 20 атомов углерода. В некоторых случаях гетероарильная группа содержит от 3 до примерно 14, от 3 до примерно 7 или от 5-6 образующих кольцо атомов. В некоторых случаях гетероарильная группа содержит от 1 до примерно 4, от 1 до примерно 3 или от 1-2 гетероатомов.

Термин "гетероарилалкильная" группа относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой. Примером гетероарилалкильной группы является пиридилметил.

Термины "гало" или "галоген" относятся к атому фтора (F), хлора (Cl), брома (Br) или йода (I), предпочтительно F, Cl или Br, более предпочтительно F или Cl. Термин "пергалогенированный" относится к фрагменту, в котором все атомы водорода замещены галогенами. Термин "галогеналкил" относится к алкильным фрагментам, в которых галоген замещает водорода на одном или нескольких углеродах углеводородной основной цепи. C₁-C₆-галогеналкил включает алкил с неразветвленной или разветвленной цепью с шестью или менее атомами углерода основной цепи, и галоген, замещающий водород на одном или нескольких углеродах основной цепи.

Термин "алкокси" или "алкоксил" включает замещенные и незамещенные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, ковалентно соединенные с атомом кислорода. Термин C₁-C₆-алкокси относится к фрагментам, содержащим шесть или менее атомов углерода в углеводородной основной цепи. Примеры алкоксигрупп (или алкоксильных радикалов) включают группы метокси, этокси, изопропилокси, пропокси, бутокси и пентокси. Предпочтительными являются (C₁-C₃)алкокси, в частности этокси и метокси. Примеры замещенных алкоксигрупп включают галогенированные алкоксигруппы.

Термин "гидрокси" или "гидроксил" включает группы с -ОН или -О-.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным соединений согласно настоящему изобретению, где исходное соединение модифицировано в форму соли при помощи существующего фрагмента кислоты или основания. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли неорганических или органических кислот щелочных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот.

Фармацевтически приемлемая соль может быть синтезирована из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную часть, обычным химическим способом. В целом указанные соли можно получать путем взаимодействия свободных кислых или основных форм указанных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в смеси двух этих соединений; обычно предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), и в P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 2nd Revised edition, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA (2011), каждая публикация включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

Примеры подходящих неорганических кислот включают соляную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту или бромистоводородную кислоту, в то время как примеры подходящих органических кислот могут включать карбоновую кислоту, сульфокислоту или сульфоновую кислоту, такую как уксусная кислота, винная кислота, молочная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, малоновая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, дубильная кислота, янтарная кислота, альгиновая ки-

слота, бензойная кислота, 2-феноксибензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, салициловая кислота, трифторуксусная кислота, 3-аминосалициловая кислота, аскорбиновая кислота, эмбоновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, щавелевая кислота, глюконовая кислота, аминокислоты, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-метилбензолсульфонокислота или нафталин-2-сульфоновая кислота. Примеры подходящих неорганических оснований могут включать гидроксид натрия, гидроксид калия и аммиак, в то время как примерами подходящих органических оснований являются амины, например, третичные амины, такие как триметиламин, триэтиламин, пиридин, N,N-диметиланилин, хинолин, изохинолин, α -пиколлин, β -пиколлин, γ -пиколлин, хинальдин или пиримидин.

Термин "антитело" охватывает структуру, которая представляет собой естественную биологическую форму антитела. У большинства млекопитающих, включая людей и мышей, эта форма представляет собой тетрамер и состоит из двух идентичных пар двух цепей иммуноглобулина, причем каждая пара содержит одну легкую и одну тяжелую цепь, каждая легкая цепь содержит иммуноглобулиновые домены V_L и C_L , и каждая тяжелая цепь содержит иммуноглобулиновые домены V_H , $C\gamma 1$, $C\gamma 2$ и $C\gamma 3$. В каждой паре переменные области легкой и тяжелой цепи (V_L и V_H) совместно отвечают за связывание с антигеном, а константные области (C_L , $C\gamma 1$, $C\gamma 2$ и $C\gamma 3$, особенно $C\gamma 2$ и $C\gamma 3$) отвечают за эффекторные функции антитела. У некоторых млекопитающих, например, у верблюдов и лам, полноразмерные антитела могут состоять только из двух тяжелых цепей, где каждая тяжелая цепь содержит иммуноглобулиновые домены V_H , $C\gamma 2$ и $C\gamma 3$. В настоящем документе под "иммуноглобулином (Ig)" подразумевается белок, состоящий из одного или более полипептидов, по существу кодированных генами иммуноглобулина. Иммуноглобулины включают, но не ограничиваются ими, антитела. Иммуноглобулины могут иметь несколько структурных форм, включая полноразмерные антитела, фрагменты антител и отдельные иммуноглобулиновые домены, включая V_H , $C\gamma 1$, $C\gamma 2$, $C\gamma 3$, V_L и C_L .

Интактные антитела можно разделить на различные классы на основе аминокислотной последовательности константной области тяжелой цепи. Существуют пять основных классов (изотипов) интактных антител: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, и некоторые из них могут быть далее разделены на "подклассы", например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA и IgA2. Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют различным классам антител, называются альфа, дельта, эpsilon, гамма и мю, соответственно. Специалистам в данной области хорошо известны структуры субъединиц и трехмерные конфигурации различных классов иммуноглобулинов.

Термины "антитело" или "антигенсвязывающий фрагмент" соответственно относятся к интактным молекулам, а также к их функциональным фрагментам, таким как Fab, двухвалентная молекула scFv-Fc, $F(ab')_2$ и Fv, которые способны специфически взаимодействовать с желаемой мишенью. В некоторых случаях антигенсвязывающие фрагменты содержат:

(1) Fab, фрагмент, содержащий моновалентный антигенсвязывающий фрагмент молекулы антитела, который может быть получен при расщеплении цельного антитела ферментом папаином с получением цельной легкой цепи и части одной тяжелой цепи;

(2) Fab', фрагмент молекулы антитела, который может быть получен путем обработки всего антитела пепсином с последующим восстановлением с получением цельной легкой цепи и части тяжелой цепи; на молекулу антигена получают два фрагмента Fab';

(3) $(Fab')_2$, фрагмент антитела, который может быть получен путем обработки цельного антитела ферментом пепсином без последующего восстановления; $F(ab')_2$ представляет собой димер двух Fab'-фрагментов, удерживаемых двумя дисульфидными связями;

(4) Fv - генетически модифицированный фрагмент, содержащий переменный участок легкой цепи и переменный участок тяжелой цепи, выраженный в виде двух цепей;

(5) одноцепочечное антитело ("SCA"), генетически модифицированная молекула, содержащая переменный участок легкой цепи и переменный участок тяжелой цепи, связанный подходящим полипептидным линкером в виде генетически сплавленной одноцепочечной молекулы; и

(6) scFv-Fc, получаемый при слиянии одноцепочечного Fv (scFv) с шарнирной областью из иммуноглобулина (Ig), такого как IgG, и Fc-области.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложенное антитело представляет собой моноклональное антитело. В одном варианте реализации предложенный антигенсвязывающий фрагмент представляет собой одноцепочечный Fv (scFv), диатело, тандемный scFv, двухвалентную молекулу scFv-Fc, Fab, Fab', Fv, $F(ab')_2$ или антигенсвязывающий каркас (например, аффитело, монотело, антикалин, DARPIn, Knottin).

Термины "связывает", "связывание" или их грамматические эквиваленты относятся к композициям, которые прямо или косвенно обладают сродством друг к другу. "Специфическое связывание" означает, что связывание является селективным между двумя молекулами. Конкретный пример специфического связывания происходит между антителом и антигеном. Обычно специфическое связывание можно отличить от неспецифического, когда константа диссоциации (K_D) составляет менее примерно 1×10^{-5} М или

менее примерно 1×10^{-6} М или 1×10^{-7} М. Специфическое связывание можно определить, например, при помощи ELISA, иммунопреципитации, копреципитации, с химическим поперечным сшиванием или без него, и дугибридных анализов. Для различения "специфического" и "неспецифического" связывания можно использовать подходящий контроль. "Аффинность" - это сила связывающего взаимодействия двух молекул, таких как антиген и его антитело, которая определяется для антител и других молекул с более чем одним сайтом связывания как прочность связывания лиганда в одном определенном сайте связывания. Хотя нековалентное присоединение лиганда к антителу или другой молекуле обычно не так сильно, как ковалентное присоединение, "высокая аффинность" относится к лиганду, который связывается с антителом или другой молекулой, имеющей константу аффинности (K_a) выше 10^4 M^{-1} , обычно 10^5 - 10^{11} M^{-1} при определении ингибированием ELISA или эквивалентной аффинностью, определяемой сравнимыми методами, такими как графики Скэтчарда или с использованием константы диссоциации K_d , которая является величиной, обратной K_a .

Термин "селективный" по отношению к связыванию, ингибированию, стимуляции или модуляции означает преимущественное связывание, ингибирование, стимуляцию или модуляцию, соответственно, первой активности относительно второй активности (например, предпочтительное связывание одного рецептора с другим рецептором; предпочтительное ингибирование по сравнению с другими рецепторами или предпочтительное ингибирование мутантного типа по сравнению с диким типом или наоборот). В некоторых случаях связывание более чем в два раза более селективное, более чем в пять раз более селективное, более чем в десять раз более селективное, более чем в пятьдесят раз более селективное, более чем в 100 раз более селективное или более чем в 1000 раз более селективное для желательной молекулярной мишени или пути против нежелательной молекулярной мишени или пути. В некоторых случаях соединение связывает первую молекулярную мишень или влияет на путь по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз по отношению к второй мишени или пути в тех же условиях. Понятно, что в предпочтительных вариантах связывание с семейством D2-подобных дофаминовых рецепторов или его отдельными рецепторами будет селективным по отношению к семейству D1-подобных дофаминовых рецепторов или его рецептору в любом из указанных выше соотношений. Активность молекулярной мишени или пути *in vitro* или *in vivo* можно измерить с помощью любого подходящего воспроизводимого метода.

Термин "модулирование" относится к "стимулированию" или "ингибированию" активности молекулярной мишени или пути. Например, композиция модулирует активность молекулярной мишени или пути, если она стимулирует или ингибирует активность этой мишени или пути по меньшей мере на 10%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95%, по меньшей мере примерно на 98% или примерно на 99% или более относительно активности этой молекулярной мишени или пути в тех же условиях, но без присутствия указанной композиции. В другом примере композиция модулирует активность молекулярной мишени или пути, если она стимулирует или ингибирует активность этой мишени или пути по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз относительно активности этой мишени или пути в тех же условиях, отличающихся только отсутствием указанной композиции. Активность молекулярной мишени или пути можно измерить с помощью любого подходящего воспроизводимого средства. Например, активность молекулярной мишени или пути можно измерить *in vitro* или *in vivo* при помощи подходящего анализа, известного в данной области техники для измерения активности. Контрольным образцам (необработанным указанной композицией) можно присвоить относительное значение активности 100%.

В одном варианте реализации антитело, антигенсвязывающий фрагмент или аффинная метка связывает свою мишень с K_D 0,1 нМ - 10 мМ, 0,1 нМ - 1 мМ или в пределах интервала 0,1 нМ. В одном варианте реализации антитело, антигенсвязывающий фрагмент или аффинная метка связывает свою мишень с K_D 0,1-2 нМ, 0,1-1 нМ, 0,05-1 нМ, 0,1-0,5 нМ или 0,1-0,2 нМ. В одном варианте реализации антитело, антигенсвязывающий фрагмент или аффинная метка непосредственно связывают свою мишень. В одном варианте реализации настоящего изобретения антитело, антигенсвязывающий фрагмент или аффинная метка связывают свою мишень опосредованно, например, при связывании в качестве вторичного антитела, которое связывается с антителом, связанным с мишенью.

Слово "метка" относится к соединению или композиции, которая конъюгирована или слита прямо или косвенно с реагентом, например, зонд на основе нуклеиновой кислоты или антитело, и облегчает обнаружение реагента, с которым он конъюгирован или слит. Сама метка может быть обнаруживаемой (например, радиоизотопной или флуоресцентной меткой), или, в случае ферментативной метки, может катализировать химическое изменение субстратного соединения или композиции, которое можно обнаружить.

Термин "зонд" относится к синтетическим или биологически продуцируемым нуклеиновым кисло-

там, которые содержат специфические нуклеотидные последовательности, которые гибридизуются в жестких условиях до целевых последовательностей нуклеиновых кислот. Термины "меченый зонд", "зонд на основе нуклеиновой кислоты, функционально связанный с обнаруживаемой меткой" или "цепь нуклеиновой кислоты, функционально связанная с обнаруживаемой меткой" относятся к зонду, содержащему маркерный фрагмент или "обнаруживаемую метку" для обнаружения. Часть маркера прикреплена на 5'-конце, 3'-конце, внутри или в их комбинации. Таким образом, один зонд может быть присоединен к нескольким маркерным фрагментам. Предпочтительным фрагментом является идентифицирующая метка, такая как флуорофор. Меченый зонд может также содержать множество различных последовательностей нуклеиновых кислот, каждая из которых помечена одной или несколькими маркерными фрагментами. Маркерные фрагменты могут быть одинаковыми или разными. Может быть выгодно маркировать каждый из различных зондов (например, последовательности нуклеиновых кислот) другой маркерной группой. Это может быть достигнуто за счет наличия одного различимого фрагмента на каждом зонде. Например, зонд А присоединен к фрагменту X, а зонд В присоединен к фрагменту Y. Альтернативно, зонд А присоединен к фрагментам X и Y, тогда как зонд В присоединен к фрагментам Z и W. Альтернативно, зонд А присоединен к фрагментам X и Y, тогда как зонд В присоединен к фрагментам Y и Z. Все зонды "А" и "В" выше будут различимы и однозначно помечены.

Под "образцом ткани" подразумевается коллекция подобных клеток, полученных из ткани субъекта или пациента, предпочтительно содержащая клетки с ядром с хромосомным материалом. Существуют четыре основные ткани человека: (1) эпителий; (2) соединительные ткани, включая кровеносные сосуды, кости и хрящи; (3) мышечная ткань; и (4) нервная ткань. Источник образца ткани может представлять собой твердую ткань из свежего, замороженного и/или консервированного образца органа или ткани, или из биопсии или аспирата; кровь или составляющую крови; физиологические жидкости, такие как спинная жидкость головного мозга, амниотическая жидкость, перитонеальная жидкость или интерстициальная жидкость; клетки со времени внутриутробного нахождения или развития субъекта. Образец ткани может представлять собой первичные или культивированные клетки или клеточные линии. Образец ткани может содержать соединения, которые естественным образом не смешиваются с тканями в природе, такие как консерванты, антикоагулянты, буферы, фиксаторы, питательные вещества или антибиотики. Под "срезом" образца ткани подразумевается одна часть или кусок образца ткани, например, тонкий кусок ткани или клеток, вырезанный из образца ткани. Можно отбирать и анализировать несколько срезов образцов тканей. "Клеточная линия" относится к постоянно установленной культуре клеток, которая будет размножаться при наличии соответствующей свежей среды и пространства.

Способы определения

В различных аспектах в настоящем документе предложены способы выявления или измерения рецептора-мишени (например, дофамина рецептора или GPCR) в биологическом образце. Мишени обнаруживают при приведении образца в контакт с реагентом для выявления мишени, например, с антителом или его фрагментом, и с реагентом для мечения. Присутствие или отсутствие мишеней обнаруживается по присутствию или отсутствию реагента для мечения. В некоторых случаях образец приводят в контакт с реагентом для выявления мишени и реагентом для мечения одновременно, например, указанный реагент для выявления является первичным антителом, а реагент для мечения представляет собой конъюгированный с ним флуоресцентный краситель. Альтернативно указанный биологический образец приводят в контакт с реагентом для выявления мишени и реагентом для мечения последовательно, например, указанный реагент для выявления является первичным антителом, а реагент для мечения содержит вторичное анти тело. Например, образец инкубируют с реагентом для выявления, в некоторых случаях вместе с реагентом для мечения, в условиях, позволяющих образование комплекса между реагентом для выявления (и реагентом для мечения) и мишенью. После образования комплекса указанный образец необязательно промывают один или несколько раз для того, чтобы удалить несвязанный реагент для обнаружения (и реагент для мечения). Когда указанный образец дополнительно приводят в контакт с реагентом для мечения, который специфически связывает реагент для выявления, связанный с мишенью, указанный образец необязательно можно промыть один или более раз для того, чтобы удалить несвязанный реагент для мечения. Затем присутствие или отсутствие мишени в образце определяют путем обнаружения реагента для мечения.

Описанные в настоящем документе способы обеспечивают обнаружение нескольких мишеней в выборке. Несколько мишеней идентифицируются путем приведения биологического образца в контакт с дополнительными реагентами для выявления, а затем с дополнительным реагентом для мечения, специфичным для дополнительных реагентов для обнаружения с использованием описанных способов.

Обнаруживаемый фрагмент, т.е. обнаруживаемая метка, представляет собой вещество, применяемое для облегчения идентификации и/или количественного определения цели.

Обнаруживаемые фрагменты наблюдают или измеряют непосредственно или наблюдают или измеряют опосредованно. Обнаруживаемые фрагменты включают, но не ограничиваются ими, радиоактивные метки, которые можно обнаружить с помощью устройств подсчета с применением излучения; пигменты, красители или другие хромофены, которые можно наблюдать визуально или измерять с помощью спектрофотометра; спиновые метки, которые можно измерить с помощью анализатора спиновых меток;

и флуоресцентные фрагменты, где выходной сигнал генерируется при возбуждении подходящего молекулярного аддукта и который можно визуализировать при возбуждении светом, который поглощается красителем, или можно измерить стандартными флуориметрами или системами визуализации. Обнаруживаемый фрагмент может представлять собой люминесцирующее вещество, такое как фосфоресцентное вещество или флюороген; биолюминесцентное вещество; хемилюминесцентное вещество, где выходной сигнал генерируется химической модификацией сигнального соединения; металлсодержащее вещество или фермент, в котором возникает зависимость от фермента вторичная генерация сигнала, такая как образование цветного продукта из бесцветного субстрата. Обнаруживаемый фрагмент может также принимать форму химической или биохимической или инертной частицы, включая коллоидное золото, микросферы, квантовые точки или неорганические кристаллы, такие как нанокристаллы или фосфоресцентные вещества. Термин "обнаруживаемый фрагмент" или обнаруживаемая метка также может относиться к "тегу" или гаптenu, который может селективно связываться с меченой молекулой, так что указанные меченые молекулы при последующем добавлении используются для генерации обнаруживаемого сигнала. Например, в качестве метки можно использовать биотин, иминобиотин или дестиобиотин, а затем использовать конъюгат авидина или стрептавидина с пероксидазой хрена (HRP) для связывания с тегом, а затем использовать хромогенный субстрат (например, тетраметилбензидин) или флюорогенный субстрат, такой как как Amplex Red или Amplex Gold (Molecular Probes, Inc.) для обнаружения присутствия HRP. Аналогично, тег может представлять собой гаптен или антиген (например, дигоксигенин), и для связывания с тегом можно использовать ферментативно, флуоресцентно или радиоактивно меченое антитело. Многочисленные метки известны специалистам в данной области и включают, но не ограничиваются ими, частицы, флуоресцентные красители, гаптены, ферменты и их хромогенные, флюорогенные и хемилюминесцентные субстраты.

Флюорофор представляет собой химический фрагмент, который демонстрирует максимум поглощения выше 280 нм и сохраняет свои спектральные свойства при ковалентном присоединении к реагенту для мечения. Флюорофоры включают пирен, антрацен, нафталин, акридин, стилбен, индол или бензиндол, оксазол или бензоксазол, тиазол или бензотиазол, порфирин, цианин, перилен, 4-амино-7-нитробенз-2-окса-1,3-диазол (NBD), карбоцианин, карбостирил, салицилат, антранилат, азулен, пиридин, хинолин, бораполизаиндацен, ксантен, оксазин или бензоксазин, карбазин, феналенон, кумарин, бензофуран и бензфеналенон и их производные. Оксазины включают резорфуины, аминоксантины, диаминоксантины и их бензозамещенные аналоги.

Когда флюорофор представляет собой ксантен, указанный флюорофор может представлять собой флуоресцеин, родол или родамин. Флуоресцеин включает бензо- или дибензофлуоресцеины, семинафтофлуоресцеины или нафтофлуоресцеины. Подобным образом родол включает семинафтородафлуоры. Альтернативно указанный флюорофор представляет собой ксантен, который связан через одну ковалентную связь в 9-положении ксантена. Предпочтительные ксантены включают производные 3Н-ксантен-6-ол-3-она, производные 6-амино-3Н-ксантен-3-она или производные 6-амино-3Н-ксантен-3-имина. Флюорофоры включают ксантен (родол, родамин, флуоресцеин и их производные), кумарин, цианин, пирен, оксазин и бораполизаиндацен. Кроме того, указанный флюорофор может представлять собой сульфированные ксантены, фторированные ксанфены, сульфированные кумарины, фторированные кумарины и сульфированные цианины. Свойства поглощения и флуоресценции реагента для мечения будут определяться выбором флюорофора для указанного реактива для мечения. Физические свойства метки флюорофором включают спектральные характеристики (абсорбция, эмиссионный и стоксов сдвиг), интенсивность флуоресценции, продолжительность жизни, поляризация и скорость фотоотбеливания, которые можно использовать для того, чтобы отличить один флюорофор от другого.

Обычно флюорофор содержит одно или более ароматических или гетероароматических колец, которые необязательно замещены одним или более из множества заместителей, включающих галоген, нитро, циано, алкил, перфторалкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, арилалкил, ацил, арил или гетероарильную кольцевую систему, бензо- или другие заместители, обычно присутствующие на флюорофорах, известных в данной области техники.

Предпочтительно обнаруживаемый фрагмент представляет собой флуоресцентный краситель. Флуоресцентные красители включают, например, флуоресцеин, родамин, тexasский красный, Cy2, Cy3, Cy5, Cy0, Cy0,5, Cy1, Cy1,5, Cy3,5, Cy7, VECTOR красный, ELF™ (флуоресценция с ферментной меткой), FluorX, кальцеин, кальцеин-AM, CRYPTOFLUOR™S, оранжевый (42 кДа), мандарин (35 кДа), золотой (31 кДа), красный (42 кДа), багровый (40 кДа), BHMP, BHDMP, Br-Oregon, Lucifer желтый, семейство красителей Alexa, N-(6-(7-нитробенз-2-окса-1,3-диазол-4-ил)амино)капроил (NBD), BODIPY™, дифторид дипиррометена бора, Oregon зеленый, MITOTRACKER™ красный, DiOC7 (3), DiIC18, фикоэритрин, фикобилипротеины BPE (240 кДа) RPE (240 кДа) CPC (264 кДа) APC (104 кДа), Spectrum синий (Spectrum Blue), Spectrum голубой (Spectrum Aqua), Spectrum зеленый, Spectrum золотой, Spectrum оранжевый, Spectrum красный, NADH, NADPH, FAD, инфракрасные (ИК) красители, циклическая GDP-рибоза (сGDP), калькофлуор белый, тирозин и триптофан. Многие флюорофоры могут также функционировать как хромофоры, и поэтому они также являются предпочтительными хромофорами.

В дополнение к флуорофорам в качестве обнаруживаемых фрагментов также находят применение ферменты. Ферменты представляют собой желательные обнаруживаемые фрагменты, поскольку можно достичь амплификации обнаруживаемого сигнала, что повышает чувствительность анализа. Сам фермент не производит обнаруживаемого ответа, но при приведении в контакт с соответствующим субстратом разрушает субстрат, так что преобразованный субстрат создает флуоресцентный, колориметрический или люминесцентный сигнал. Ферменты усиливают обнаруживаемый сигнал, поскольку один фермент в реактиве для мечения может привести к тому, что несколько субстратов преобразуются в обнаруживаемый сигнал. Таким образом, обеспечиваются преимущества в случае, когда в образце присутствует небольшое количество мишени, или не существует флуорофора, который дает сопоставимый или более сильный сигнал, чем фермент. Однако флуорофоры являются предпочтительными, поскольку они не требуют дополнительных этапов анализа и, таким образом, уменьшают общее время, требуемое на завершение анализа. Субстрат для фермента выбирают так, чтобы получить предпочтительный измеримый продукт, например, колориметрический, флуоресцентный или хемилюминесцентный. Такие субстраты широко используются в данной области техники.

В предпочтительной комбинации колориметрического или флюорогенного субстрата и фермента используют оксидоредуктазы, такие как пероксидаза хрена, и субстрат, такой как 3,3'-диаминобензидин (DAB) и 3-амино-9-этилкарбазол (AEC), которые дают различный цвет (коричневый и красный, соответственно). Другие колориметрические оксидоредуктазные субстраты, которые дают обнаруживаемые продукты, включают, но не ограничиваются ими: 2,2-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновую кислоту) (ABTS), о-фенилендиамин (OPD), 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (TMB), о-дианизидин, 5-аминосалициловую кислоту, 4-хлор-1-нафтол. Флюорогенные субстраты включают, но не ограничиваются ими, гомованиллиновую кислоту или 4-гидрокси-3-метоксифенилуксусную кислоту, восстановленные феноксазины и восстановленные бензотиазины, включая реагент Amplexe красный и его варианты, а также восстановленные дигидроксантены, включая дигидрофлуоресцеины и дигидрородамины, включая дигидрородамин 123. Пероксидазные субстраты тирамиды представляют собой уникальный класс субстратов пероксидазы, поскольку их можно по существу обнаружить перед действием фермента, но они "зафиксированы на месте" благодаря действию пероксидазы в процессе, описанном как тирамидное усиление сигнала (TSA). Эти субстраты широко используются для маркировки мишеней в образцах, представляющих собой клетки, ткани или массивы для последующего их обнаружения с помощью микроскопии, проточной цитометрии, оптического сканирования и флюорометрии.

В дополнительных колориметрических (и в некоторых случаях флюорогенных) комбинациях субстратов и ферментов используют фермент фосфатазу, такой как кислотная фосфатаза, щелочная фосфатаза или рекомбинантный вариант такой фосфатазы в комбинации с колориметрическим субстратом, таким как 5-бром-6-хлор-3-индолилфосфат (BCIP), 6-хлор-3-индолилфосфат, 5-бром-6-хлор-3-индолилфосфат, п-нитрофенилфосфат или о-нитрофенилфосфат или с флюорогенным субстратом, таким как 4-метилумбеллиферилфосфат, 6,8-дифтор-7-гидрокси-4-метилкумаринилфосфат (DiFMUP), флуоресцеиндифосфат, 3-0-метилфлуоресцеинфосфат, резорифинфосфат, 9H-(1,3-дихлор-9,9-диметилакридин-2-он-7-ил) фосфат (DDAO-фосфат) или ELF 97, ELF 39 или родственные фосфаты.

Дополнительными подходящими ферментами являются гликозидазы, в частности β -галактозидаза, β -глюкуронидаза и β -глюкозидаза. Соответствующие колориметрические субстраты включают, но не ограничиваются ими, 5-бром-4-хлор-3-индолил β -D-галактопиранозид (X-gal) и подобные индолилгалактозиды, глюкозиды и глюкурониды, о-нитрофенил β -D-галактопиранозид (ONPG) и п-нитрофенил β -D-галактопиранозид. Предпочтительные флюорогенные субстраты включают резорифин β -D-галактопиранозид, дигалактозид флуоресцеина (FDG), диглюкуронид флуоресцеина и их структурные варианты, 4-метилумбеллиферил β -D-галактопиранозид, карбоксиумбеллиферил β -D-галактопиранозид и фторированные кумарин- β -D-галактопиранозиды. Дополнительные ферменты включают гидролазы, такие как холинэстеразы и пептидазы, оксидазы, такие как глюкозооксидаза и цитохромоксидазы, и редуктазы, для которых известны подходящие субстраты.

Для некоторых анализов предпочтительны ферменты и их подходящие субстраты, производящие хемилюминесценцию. К ним относятся, но не ограничиваются ими, природные и рекомбинантные формы люциферазы и экворины. Дополнительно пригодны субстраты, продуцирующие хемилюминесценцию для фосфатаз, гликозидаз и оксидаз, таких как те, которые содержат стабильные диоксаты, люминол, изолюминол и эфиры акридиния. Например, фермент представляет собой люциферазу или акворин. Субстратами являются люциферин, АТФ, Ca^{++} и коэлектронизатор.

В дополнение к ферментам полезными обнаруживаемыми фрагментами являются гаптены, такие как биотин. Биотин полезен, поскольку он находится в ферментной системе, которая может дополнительно усилить обнаруживаемый сигнал и может служить в качестве метки в аффинной хроматографии для выделения. Для обнаружения используется ферментный конъюгат, который имеет сродство к биотину, например авидин-HRP. Затем добавляют пероксидазный субстрат для получения обнаруживаемого сигнала. Гаптены также включают гормоны, природные и синтетические лекарственные вещества, загрязняющие вещества, аллергены, эффекторные молекулы, факторы роста, хемокины, цитокины, лимфо-

кины, аминокислоты, пептиды, химические промежуточные соединения или нуклеотиды.

В некоторых случаях обнаруживаемый фрагмент представляет собой флуоресцентный белок. Иллюстративные флуоресцентные белки включают зеленый флуоресцентный белок (GFP), фикобилипротеины и их производные, люциферазу или экворин. Флуоресцентные белки, особенно фикобилипротеин, особенно полезны для создания tandemных красителей, меченых реагентов для мечения. Эти tandemные красители содержат флуоресцентный белок и флуорофор, чтобы получить большой Stokes shift, при котором спектры излучения дальше смещены от спектров поглощения флуоресцентного белка. Это обеспечивает преимущества для обнаружения небольшого количества мишени в образце, где излучаемый флуоресцентный свет максимально оптимизирован, другими словами, флуоресцентный белок практически не поглощает нисколько из излучаемого света. Флуоресцентный белок и флуорофор функционируют как пара переноса энергии, где флуоресцентный белок излучает с длиной волны, которую поглощает флуорофор, и флуорофор затем излучает с длиной волны, отстоящей дальше от флуоресцентного белка, чем можно получить только с флуоресцентным белком. Особенно полезной комбинацией являются фикобилипротеины и сульфородаминные флуорофоры или сульфированные цианиновые флуорофоры; или сульфированные производные ксантена. Альтернативно, флуорофор является донором энергии, а флуоресцентный белок является акцептором энергии.

Методы визуализации обнаруживаемого фрагмента зависят от метки.

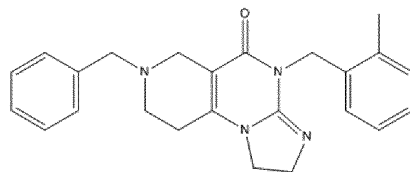
В некоторых случаях образец освещают светом с той длиной волны, которая выбрана для получения обнаруживаемого оптического отклика, и наблюдают при помощи средств для обнаружения этого ответа. Оборудование, пригодное для освещения люминесцентных соединений, включает ручные ультрафиолетовые лампы, ртутные дуговые лампы, ксеноновые лампы, лазеры и лазерные диоды. Эти источники освещения оптически интегрированы в лазерные сканеры, микропланшетные ридеры для определения флуоресценции или стандарты или микрофлуорометры. Степень или местоположение сигнала по сравнению со стандартным или ожидаемым откликом указывает на то, имеет ли указанный образец определенную характеристику или желаемую цель и в какой степени.

Оптический отклик обнаруживают визуальным контролем или с использованием одного из следующих устройств: ПЗС-камера, видеокамера, фотопленка, лазерные сканирующие устройства, флуорометры, фотодиоды, квантовые счетчики, эпифлуоресцентные микроскопы, сканирующие микроскопы, проточные цитометры, микропланшетные ридеры для определения флуоресценции или средства для усиления сигнала, такие как фотоумножители. Когда образец исследуют с использованием проточного цитометра, его исследование необязательно включает сортировку его частей в соответствии с их флуоресцентным откликом.

Когда используют опосредованно обнаруживаемую метку, то освещение обычно включает добавление реагента для получения обнаруживаемого сигнала, такого как колориметрический ферментный субстрат. Радиоизотопы также считаются опосредованно обнаруживаемыми, когда дополнительный реагент не нужен, скорее радиоизотоп оказывает воздействие на рентгеновскую пленку или воздействие фиксируется другим механизмом для записи и измерения сигнала. Это справедливо для некоторых хемилюминесцентных сигналов, которые можно наблюдать после оказания воздействия на пленку.

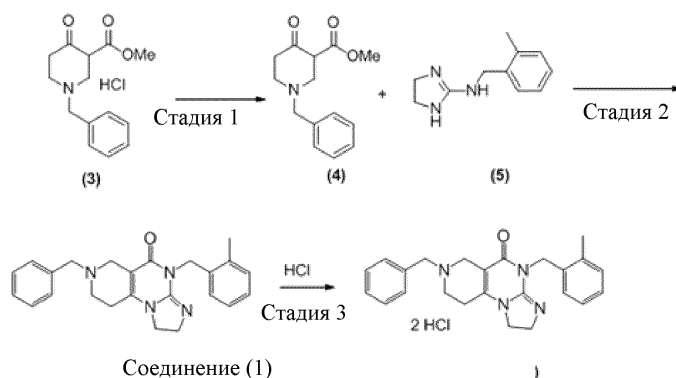
I. ONC201 (соединение (1)), его соли и способы синтеза.

В настоящем документе описаны ONC201 (соединение (1))



и его аналоги и их фармацевтически приемлемые соли, а также способы их получения. В моделях *in vitro*, моделях на животных и клинических испытаниях у людей ONC201 обладает противораковой активностью широкого спектра, низкой токсичностью, в том числе незначительными, если таковые имеются, побочными действиями, низкой генотоксичностью и высокой биодоступностью, включая пероральную биодоступность. Благодаря указанным особенностям ONC 201 и различные аналоги особенно хорошо подходят для различных применений. ONC201 можно получить при помощи способа синтеза, показанного на схеме 1.

Схема 1

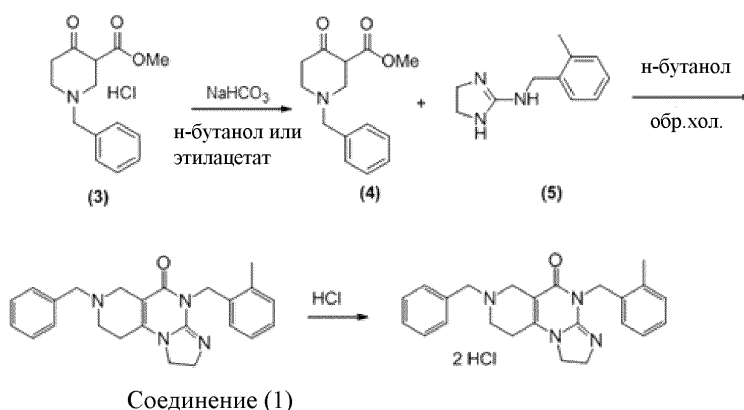


Синтез дигидрохлоридной соли ONC201 начинают с коммерчески доступного промежуточного соединения, гидрохлорида N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона, соединение (3). В одном варианте реализации синтез включает нейтрализацию соединения (3) с помощью основания (стадия 1) с получением соединения (4), свободного основания. В одном варианте реализации соединение (3) нейтрализуют с помощью неорганического основания с получением соединения (4). В одном варианте реализации соединения (3) нейтрализуют с помощью органического основания с получением соединения (4). В одном варианте реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии спирта, например, н-бутанола. В одном варианте реализации настоящего изобретения промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии по меньшей мере одного органического растворителя. Например, промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии н-бутанола и/или этилацетата. В одном варианте реализации настоящего изобретения промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии основания и по меньшей мере одного органического растворителя, например, NaHCO_3 и н-бутанола. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии н-бутанола и триэтиламина (Et_3N).

В одном варианте реализации настоящего изобретения синтез включает взаимодействие указанного соединения (4) с соединением (5) (стадия 2) с получением промежуточного соединения (1). В одном варианте реализации взаимодействие на стадии 2 включает нагревание указанного соединения (4) с соединением (5). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное взаимодействие на стадии 2 включает нагревание с обратным холодильником указанных соединения (4) и соединения (5) в присутствии растворителя. В одном варианте реализации реакция на стадии 2 включает использование ловушки Дина-Старка для удаления воды и/или метанола (MeOH), образующихся в реакции.

В одном варианте реализации настоящего изобретения синтезируют дигидрохлоридную соль ONC201 (стадия 3). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное взаимодействие на стадии 3 включает обработку ONC201 с помощью HCl в диоксане. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное взаимодействие на стадии 3 включает обработку ONC201 с помощью 4н. HCl в диоксане. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный процесс синтеза необязательно включает рекристаллизацию ди-соли ONC201. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения дигидрохлоридную соль ONC201 синтезируют так, как проиллюстрировано на схеме 2.

Схема 2



II. TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд ("TRAIL").

Белок TRAIL можно проанализировать в тестируемом образце, полученном от субъекта, для выявления экспрессии TRAIL, индуцированной соединениями и их солями, описанными в настоящем документе. Для анализа TRAIL в образце можно применять иммунологические методы, включая фермент-связанный иммуносорбентный анализ (ELISA), фермент-связанный иммунофилтративный анализ

(ELISA), проточную цитометрию, иммуноблот, иммунопреципитацию, иммуногистохимию, иммуноцитохимию, люминесцентный иммуноанализ (ЛИА), флуоресцентный иммуноанализ (ФИА) и радиоиммуноанализ. Анализы можно использовать для получения качественных и/или количественных результатов. Конкретные детали подходящих методов как для качественного, так и количественного анализа образца описаны в стандартных ссылках, включая E. Harlow & D. Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling & S. Diibel, *Recombinant Antibodies*, John Wiley & Sons, New York, 1999; H. Zola, *Monoclonal Antibodies: Preparation and Use of Monoclonal Antibodies and Engineered Antibody Derivatives, Basics: From Background to Bench*, BIOS Scientific Publishers, 2000; B.K.C. Lo, *Antibody Engineering: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Humana Press, 2003; F.M. Ausubel et al., Eds., *Short Protocols in Molecular Biology, Current Protocols*, Wiley, 2002; S. Klussman, Ed., *The Aptamer Handbook: Functional Oligonucleotides and Their Applications*, Wiley, 2006; Ormerod, M.G., *Flow Cytometry: a practical approach*, Oxford University Press, 2000; Givan, A.L., *Flow Cytometry: first principles*, Wiley, New York, 2001; Gorczyca, W., *Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: morphologic-immunophenotypic correlation*, Taylor & Francis, 2006; Crowther, J.R., *The ELISA Guidebook (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press, 2000; Wild, D., *The Immunoassay Handbook*, 3rd Edition, Elsevier Science, 2005, and J. Sambrook and D.W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd ed., 2001.

Протоколы для определения и анализа образца на TRAIL для выявления эффекта фармацевтической композиции описаны в патенте США № 8673923 Вафика С. Эль-Дейри (Wafik S. El-deiry) и др., который полностью включен в настоящее описание посредством ссылки.

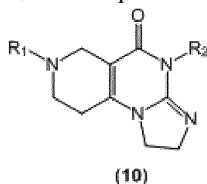
В одном варианте реализации анализа TRAIL применяют для контроля субъекта. Например, образец берут у субъекта до начала лечения фармацевтической композицией и один или более раз во время и/или после введения для оценки эффективности лечения. В другом примере образец берут у субъекта в различные моменты времени для оценки хода или развития заболевания или лечения. В одном варианте реализации рецепторы смерти циркулирующих опухолевых клеток анализируют, чтобы увидеть, увеличивает ли лечение, описанное в настоящем документе, количество или тип рецепторов смерти.

Виды рака, которые лечат с применением способов и композиций, описанных в настоящем документе, характеризуются аномальной клеточной пролиферацией, включая пренеопластическую гиперпролиферацию, рак in-situ, новообразования и метастазы. Способы и композиции, описанные в настоящем документе, можно применять для предотвращения, и также ослабления признаков или симптомов рака. "Лечение" рака у субъекта, включает: предотвращение, ингибирование или ослабления указанного рака у субъекта, например, замедление прогрессирования рака или уменьшение или ослабления признаков и/или симптомов рака. Примеры раковых заболеваний, которые лечат с применением способов и композиций, описанных в настоящем документе, включают рак молочной железы, раки ЦНС, рак толстой кишки, рак яичников, рак предстательной железы, лейкоз, рак легких и лимфому.

III. Соединение формулы (10) и его соли.

В одном аспекте предложены соединения и соли формулы (10), и способы их получения. Специалистам в данной области техники понятно, что общие принципы и концепции, описанные в настоящем документе в отношении ONC201 (соединения (1)) и его солей, включая принципы и концепции, относящиеся к способам и фармацевтическим композициям, в той же степени относятся к соединениям формулы (10) и их солям.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложены соединения формулы (10):



где R₁ и R₂ независимо выбраны из H, алкила, арила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, алкоксиалкила, алкоксикарбонила, аралкокси, аралкилтио и ацильных радикалов. В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой CH₂Ph и R₂ представляет собой CH₂-(2-CH₃-Ph) (т.е. ONC201). В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой CH₂Ph и R₂ представляет собой CH₂-(2,4-ди F-Ph) (т.е. ONC206). В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой CH₂Ph и R₂ представляет собой CH₂-(4-CF₃-Ph) (т.е. ONC212). В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой CH₂Ph и R₂ представляет собой CH₂-(3,4-ди F-Ph) (т.е. ONC213). В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой CH₂ (3,4-ди Cl-Ph) и R₂ представляет собой CH₂-(4-CF₃-Ph) (т.е. ONC234). В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой CH₂-3-тиенил и R₂ представляет собой CH₂-(4-CF₃-Ph) (т.е. ONC236).

В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁ и R₂ независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилфенила, C₁₋₄алкилфенилкетона, C₁₋₄бензилпиперазина, C₁₋₄алкил-

тиенила, C₁₋₄алкилпиридинила, C₁₋₄алкилизоксазолидинила, C₁₋₄алкилморфолинила, C₁₋₄алкилтиазолила и C₁₋₄алкилпиразинила, где C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилфенил, C₁₋₄алкилфенилкетон, C₁₋₄бензил-пиперазин, C₁₋₄алкилтиенил, C₁₋₄алкилпиридинил, C₁₋₄алкилизоксазолидинил, C₁₋₄алкилморфолинил, C₁₋₄алкилтиазолил и C₁₋₄алкилпиразинил необязательно замещены C₁₋₄алкилом, C₁₋₄алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C₁₋₄алкилом или галогеном. В одном варианте реализации R₁ и/или R₂ представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил или гетероарилалкил. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероарилалкил выбран из C₁₋₄алкилпирролила, C₁₋₄алкилфурила, C₁₋₄алкилпиридила, C₁₋₄алкил-1,2,4-тиадиазолила, C₁₋₄алкилпиримидила, C₁₋₄алкилтиенила, C₁₋₄алкил-изотиазолила, C₁₋₄алкилимидазолила, C₁₋₄алкилтетразолила, C₁₋₄алкилпиразинила, C₁₋₄алкилпиримидила, C₁₋₄алкилхинолила, C₁₋₄алкилизохинолила, C₁₋₄алкилтиофенила, C₁₋₄алкилбензотиенила, C₁₋₄алкил-изобензофурила, C₁₋₄алкилпиразолила, C₁₋₄алкилиндолола, C₁₋₄алкилпуридила, C₁₋₄алкилкарбазолила, C₁₋₄алкилбензимидазолила и C₁₋₄алкилизоксазолила.

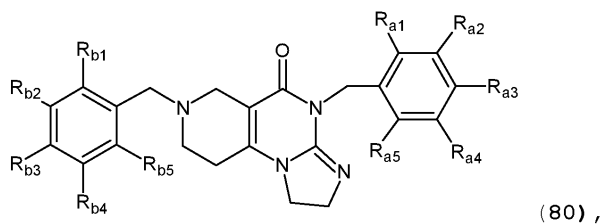
В одном варианте реализации R₁ и/или R₂ представляют собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей в бензильном кольце: X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂-C₄-алкил, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m и C(O)OR^m, R^m и Rⁿ независимо выбраны из H или C₁-C₄-алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген, включая F, Cl, Br или I; предпочтительно F, Cl или Br; более предпочтительно F или Cl.

В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁ выбран из H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(4-CF₃-Ph), CH₂-(4-F-Ph), CH₂-(4-Cl-Ph), CH₂-(OCH₃-Ph), CH₂-(2-Cl-Ph), CH₂-(2-тиенил), CH₂-(3-тиенил), CH₂-2-пиридинила, CH₂-4-метил-2-тиазолила, CH₂-2-пиразинила, CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-бензил-пиперазин), CH₂-(2,4-ди F-Ph), CH₂-(3,4-ди Cl-Ph), CH₂-(3,4-ди F-Ph), CH₂-(3,5-ди F-Ph), CH₂-(2-CH₃-Ph), CH₂CH(OH)Ph, (4-F-Ph)-4-оксобутил, CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₂NH₂ и CD₂C₆D₅. В одном варианте реализации настоящего изобретения R₂ выбран из H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(4-CF₃-Ph), CH₂-(2-Cl-Ph), CH₂-(2-F-Ph), CH₂-(2-тиенил), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-бензил-пиперазин), CH₂-(2,4-ди F-Ph), CH₂-(2,4-ди Cl-Ph), CH₂-(3,4-ди Cl-Ph), CH₂-(3,4-ди F-Ph), CH₂-(3,5-ди F-Ph), CH₂-(2-CH₃-Ph), CH₂(2-CH₃, 4-F-Ph), CH₂-(4-OCH₃-Ph), CH₂-(3-пиридинил), CH₂-(3-изоксазолидинил), CH₂CH₂-(4-морфолинил), CH₂-(2-F, 4-CF₃-Ph), CH₂CH(OH)Ph, (CH₂)₃CO-4F-Ph, (4-F-Ph)-4-оксобутила, CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₂NH₂ и CD₂C₆D₅.

В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой водород. В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, например, бензильную (CH₂Ph) или фенилэтильную группу. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C₁₋₄алкилом, C₁₋₄алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C₁₋₄алкилом или галогеном.

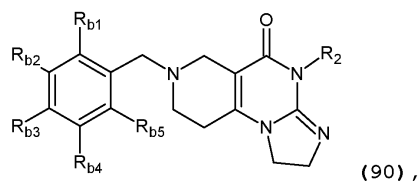
В одном варианте реализации настоящего изобретения R₂ представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, например, бензил или фенилэтил. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C₁₋₄алкилом, C₁₋₄алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C₁₋₄алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CH₃, CF₃ или OCH₃. В одном варианте реализации настоящего изобретения R₂ представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, например, пиперазинилалкил или морфолиноалкил. В одном варианте реализации настоящего изобретения R₂ представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, например, пиридилметил или изоксазолидинилметил. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C₁₋₄алкилом, C₁₋₄алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C₁₋₄алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CH₃, CF₃ или OCH₃.

В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (10) имеет структуру формулы (80):



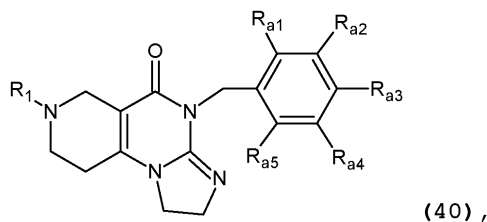
где каждый из R_{a1}, R_{a2}, R_{a3}, R_{a4}, R_{a5}, R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, R_{b4} и R_{b5} независимо выбран из группы, состоящей из H, X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂-C₄-алкила, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m и C(O)OR^m, R^m и Rⁿ независимо выбраны из H или C₁-C₄-алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген.

В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (10) имеет структуру формулы (90)



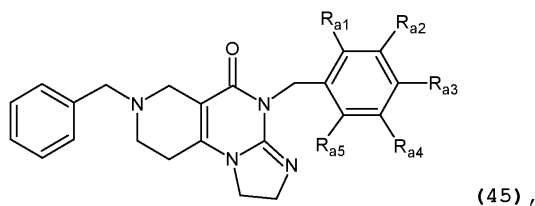
где R_2 такой, как определено выше, и где каждый из R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} и R_{b5} независимо выбран из группы, состоящей из H, X, $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, C_2 - C_4 -алкила, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ и $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$; R^m и R^n независимо выбраны из H или C_1 - C_4 -алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген.

В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (10) имеет структуру формулы (40):



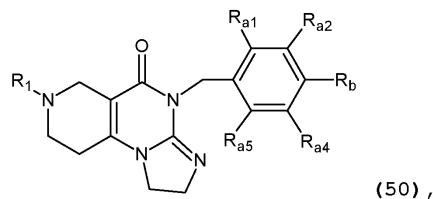
где R_1 такой, как определено выше, и где каждый из R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} и R_{a5} независимо выбран из группы, состоящей из H, X, $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, C_2 - C_4 -алкила, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ и $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$; R^m и R^n независимо выбраны из H или C_1 - C_4 -алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензил или фенилэтил. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} -алкилом, C_{1-4} -алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} -алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним или более галогенами. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CH_3 , CF_3 , OCH_3 . В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним галогеном, например, фтором в орто- или пара-положении. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен двумя галогенами, например, F в обоих мета-положениях.

В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (40) имеет структуру соединения (45):



где R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} и R_{a5} такие, как определено выше. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним или более галогенами. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CH_3 , CF_3 , OCH_3 . В одном варианте реализации R_{a1} или R_{a5} представляют собой галоген, например, фтор. В одном варианте реализации как R_{a2} , так и R_{a3} представляют собой галоген, например, F.

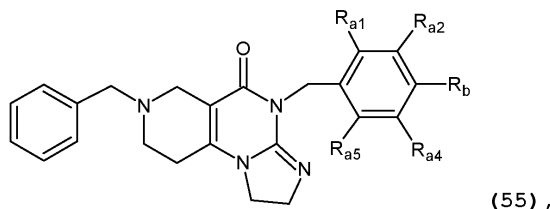
В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (10) имеет структуру соединения (50)



где R_1 такой, как определено выше, и где R_b выбран из группы, состоящей из H, X, $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, C_2 - C_4 -алкила, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ и $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$; R^m и R^n независимо выбра-

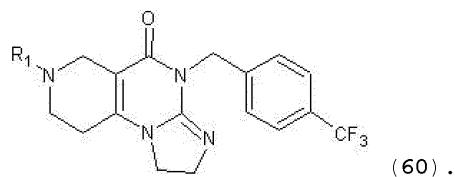
ны из H или C₁-C₄-алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген, и где каждый из R_{a1}, R_{a2}, R_{a4} и R_{a5} независимо выбраны из группы, состоящей из H, X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂₋₄алкила, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m и C(O)OR^m, R^m и Rⁿ независимо выбраны из H или C₁-C₄-алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген. В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой водород. В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C₁₋₄алкилом, C₁₋₄алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C₁₋₄алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b выбран из галогена, CH₃, CF₃ и OCH₃. В одном варианте реализации настоящего изобретения один или более из R_{a1}, R_{a2}, R_{a4} и R_{a5} выбраны из галогена, CH₃, CF₃ и OCH₃. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_{a1}, R_{a2}, R_{a4} и R_{a5} представляют собой водород, а R_b выбран из галогена, CH₃, CF₃ и OCH₃. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой галоген, например, F, и R_{a1} представляет собой CH₃. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой F или Cl, и R_{a2} представляет собой F или Cl. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой CF₃. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой OCH₃. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b и R_{a1} представляют собой Cl.

В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (50) имеет структуру соединения (55):



где R_{a1}, R_{a2}, R_{a4}, R_{a5} и R_b такие, как определено выше. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b выбран из галогена, CH₃, CF₃ и OCH₃. В одном варианте реализации настоящего изобретения один или более из R_{a1}, R_{a2}, R_{a4} и R_{a5} выбраны из галогена, CH₃, CF₃ и OCH₃. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_{a1}, R_{a2}, R_{a4} и R_{a5} представляют собой водород, а R_b выбран из галогена, CH₃, CF₃ и OCH₃. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой галоген, например, F, и R_{a1} представляет собой CH₃. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой F или Cl, и R_{a2} представляет собой F или Cl. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой CF₃. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой OCH₃. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b и R_{a1} представляют собой Cl.

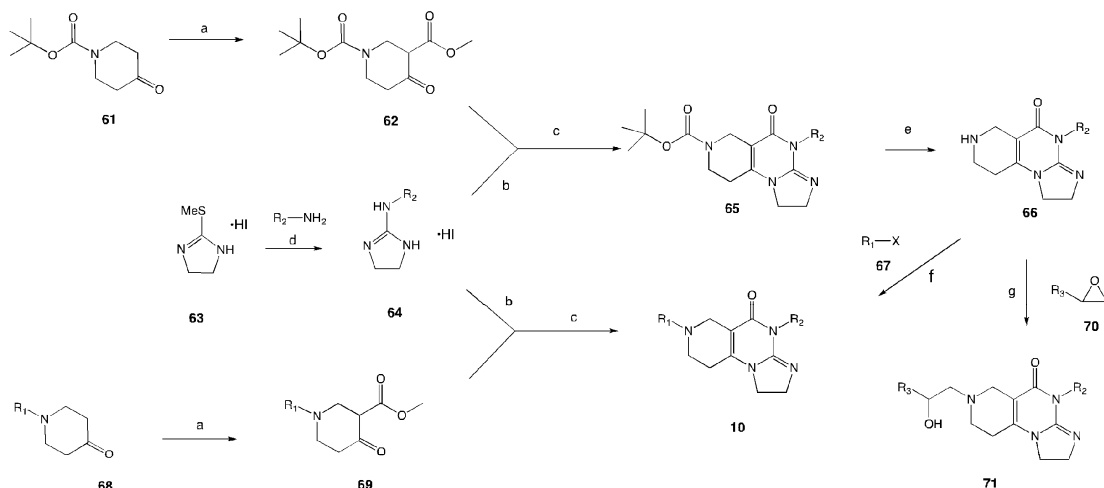
В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (10) имеет структуру соединения (60)



В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой H. В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензил или фенилэтил. В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил или замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как CH₂-(2-тиенил), CH₂-(3-тиенил), CH₂-4-метил-2-тиазолил, CH₂-2-пиразинил, CH₂CH₂ (4-N-бензил-пиперазин), CH₂-(3-изоксалидинил), CH₂-2-пиридилил, CH₂-3-пиридилил и CH₂CH₂-(4-морфолинил). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C₁₋₄алкилом, C₁₋₄алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C₁₋₄алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним или более галогенами. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена (например, F), CH₃, CF₃ и OCH₃. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен в пара-положении галогеном, CH₃, CF₃ или OCH₃-заместителями. В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой фторфенилоксибутил или гидроксифенилэтил.

На схеме 3 представлен синтез соединений формулы (10).

Схема 3



Способы: а. NaH, диметил карбонат, толуол, 80°C, 4 часа; б. 1N NaOH/CH₂Cl₂ конвертировать в свободное основание, затем нагрев в диоксане при 70°C; с. 1-бутанол/нагрев с обр. хол. 3-6 часов (ловушка Дина-Старка) PPTS; d. диоксан 70°C; e. HCl в диоксане – 25°C – комн. темп. с получением HCl-соли; f. Na₂CO₃, DIEA 80°C; g. NaOH/CH₂Cl₂ конвертировать в свободное основание, затем MeOH нагрев с обр. хол., 3,5 часа

Соединения формулы (10) (т.е. имипридоны) синтезировали, начиная с замещенного пиперидона, который модифицировали при помощи взаимодействия с замещенным аминоимидазолином с получением основного соединения (10). Существует два пути: один, в котором заместитель R₁ присутствует в пиперидоне (т.е. 68). В указанном способе соединение (68) ацилируют диметилкарбонатом с применением гидрида натрия в толуоле при температуре 80°C с получением сложного эфира пиперидона (69). Коммерчески доступную HI соль метилтиоимидазолина (63) подвергали взаимодействию с амином в диоксане при температуре 70°C с получением R₂-замещенного аминоимидазолина (64) в виде его HI соли. После прямого взаимодействия соединения (64) с пиперидоновым эфиром (69) в 1-бутаноле при нагреве с обратным холодильником с удалением воды через ловушку Дина-Старка в течение 3-6 ч получали трициклическое соединение (10). В варианте этой схемы N-BOC-защищенный пиперидон (61) преобразовали теми же способами в BOC-защищенное соединение (65), которое обрабатывали HCl в диоксане для удаления BOC группы, а затем превращали в свободное основание (66) при помощи 1N NaOH с экстракцией метиленхлоридом. Последующая обработка (66) галогенидом (67) или эпоксидом (70) позволяла получить желаемое соединение (10).

Неочищенные продукты можно очищать при помощи колоночной хроматографии, элюируя смесью метиленхлорид:метанол или при помощи ВЭЖХ с использованием ацетонитрил:TFA:H₂O, с получением конечных продуктов в виде свободных оснований или в виде солей TFA. Обработка указанных свободных оснований с помощью HCl в диоксане или лиофилизация солей TFA приводит к получению продуктов (10) в виде солей HCl или TFA. Альтернативно, указанное свободное основание можно обработать другой неорганической или органической кислотой с получением других солей, обычно выбранных из тех, которые известны как фармацевтически приемлемые соли. Соли соединения (10) обычно представляют собой твердые вещества, и примеры кристаллизуют из этанола или других растворителей с получением кристаллов высокого качества. Трициклическая структура была окончательно подтверждена в случае соединения (1) рентгеновской кристаллической структурой и по ЯМР.

Соединения, описанные в настоящем документе, можно применять, с или без аминокислотного линкера (например, соединения (33)), для идентификации молекул (например, белков), которые взаимодействуют с ними в контексте клетки. Экспрессию указанных связывающих мишеней можно использовать для прогнозирования реакции на имипридоны или их аналоги (т.е. в качестве биомаркеров). Указанные соединения можно применять для скрининга структурно не родственных молекул с применением конкурентных анализов, известных в данной области техники, для идентификации лекарственных средств, способных вытеснить взаимодействие с мишенью с более высокой аффинностью. Кроме того, указанные молекулы могут обладать улучшенными лекарственными свойствами или допускать дополнительное применение путем изменения свойств лекарственного средства, включая безопасность, активность, фармакокинетику, биораспределение или метаболизм.

Таблица 1
Примеры соединений формулы (10)

№	Номер ONC	R ₁	R ₂
1	ONC201	CH ₂ Ph	CH ₂ - (2-CH ₃)-Ph
13		CH ₂ Ph	CH ₃
14	ONC202	CH ₂ Ph	CH ₂ - (2-Cl)-Ph
15	ONC203	CH ₂ Ph	CH ₂ - (2-тиенил)
16	ONC204	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph
17	ONC205	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ (4-N-бензил-пиперазин)
18	ONC206	CH ₂ Ph	CH ₂ - (2,4-ди F-Ph)
19	ONC207	H	CH ₂ - (2-CH ₃)-Ph
20	ONC208	CH ₃	CH ₂ - (2-CH ₃)-Ph
21	ONC209	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ - (2-CH ₃)-Ph
22		CH ₂ CH ₂ - (4-N-бензил-пиперазин)	CH ₂ - (2-CH ₃)-Ph
23		CH ₂ CHONPh	CH ₂ - (2-CH ₃)-Ph
24		(CH ₂) ₃ CO-4F-Ph	CH ₂ - (2-CH ₃)-Ph
32	ONC215	CH ₂ CH ₂ NHCOOC (CH ₃) ₃	CH ₂ - (2-CH ₃)-Ph
33	ONC216	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ - (2-CH ₃)-Ph
41	ONC210	CH ₂ Ph	CH ₂ - (3,5-ди F-Ph)
51	ONC211	CH ₂ Ph	CH ₂ - (3,4-ди Cl-Ph)
52	ONC212	CH ₂ Ph	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
53	ONC213	CH ₂ Ph	CH ₂ - (3,4-ди F-Ph)
54	ONC214	CD ₂ C ₆ D ₅	CH ₂ - (2-CH ₃)-Ph
43	ONC217	CH ₂ Ph	CH ₂ - (2-F-Ph)
55	ONC218	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-CH ₃ , 4-F-Ph)
56	ONC219	CH ₂ Ph	CH ₂ - (2,4-ди Cl-Ph)
57	ONC220	CH ₂ Ph	CH ₂ - (4-OCH ₃)-Ph
34	ONC226	CH ₂ Ph	CH ₂ - (3-пиридинил)
35	ONC222	CH ₂ Ph	CH ₂ - (3-изоксалидинил)
36	ONC224	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ - (4-морфолинил)
37	ONC223	CH ₂ Ph	CH ₂ - (4-CH ₃ -Ph)
38	ONC221	H	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
73	ONC227	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
72	ONC225	CH ₂ Ph	CH ₂ - (2-F, 4-CF ₃ -Ph)
74	ONC228	CH ₂ - (4-F-Ph)	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
75	ONC229	CH ₂ - (OCH ₃ -Ph)	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
76	ONC230	(4-F-Ph)-4-оксобутил	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
77	ONC231	CH ₂ -3-пиридил	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
78	ONC232	CH ₂ -4-метил-2-тиазолил	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
79	ONC233	CH ₂ -2-пиразинил	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
81	ONC234	CH ₂ - (3,4-ди Cl-Ph)	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
82	ONC235	CH ₂ - (4-Cl-Ph)	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
83	ONC236	CH ₂ -3-тиенил	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
84	ONC237	CH ₂ CH (OH) Ph	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)

IV. Оценка чувствительности и эффективности схем лечения.

Измерение экспрессии, генных мутаций или количества копий гена дофаминового рецептора или другого рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR), можно применять для прогнозирования ответа или чувствительности к способу лечения, описанному в настоящем документе, и для идентификации того, будут ли субъекты отвечать на описанный в настоящем документе способ лечения, такой как лечение соединением формулы (10), его фармацевтически приемлемой солью или его аналогом. В одном аспекте, предложенном в настоящем документе, описаны способы определения того, может ли субъект, имеющий состояние, реагировать на схему лечения, описанную в настоящем документе. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные способы включают (i) забор биологического образца у указанного субъекта; (ii) измерение уровней экспрессии по меньшей мере одного рецептора дофамина или рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR) в образце; (iii) сравнение указанных измеренных уровней в образце с уровнями для предварительно определенного стандарта; и (iv) определение вероятности ответа субъекта на схему лечения на основе измеренных уровней в образце, в сравнении с измеренными для предварительно определенного стандарта. В одном варианте реализации настоящего изобретения стадия

измерения уровня экспрессии дофамина рецептора или GPCR в образце включает стадии (i) приведения образца в контакт с антителом или антигенсвязывающим фрагментом, который специфически связывается с рецептором с образованием комплекса антитела или антигенсвязывающего фрагмента с рецептором; и (ii) измерение количества комплекса. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет рак или подвержен риску возникновения рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный рак представляет собой нейроонкологическое заболевание. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный рак представляет собой нейроэндокринную опухоль. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный рак выбран из группы, состоящей из менингиомы, эпендимомы, глиомы, нейробластомы или диффузной глиомы ствола головного мозга. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет психическое расстройство или подвержен риску возникновения психического расстройства. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное психическое расстройство выбрано из группы, состоящей из психоза, шизофрении, биполярного расстройства или большого депрессивного расстройства. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет инфекцию или подвержен риску возникновения инфекции. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой грамотрицательную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой грамположительную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная бактериальная инфекция представляет собой инфекцию бактерией, выбранной из группы, состоящей из *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter*. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная грамположительная бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Staphylococcus*. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция *Staphylococcus* представляет собой инфекцию *S. aureus* (например, инфекцию *S. aureus*, устойчивую к метициллину (MRSA)). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества терапевтического средства, такого как соединение формулы (10), его фармацевтически приемлемой соли или его аналога. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор относится к семейству D2-подобных дофаминовых рецепторов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD2. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD3. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD4. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD2, DRD3 или оба. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPCR класса A. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPR132. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR выбран из группы, состоящей из GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD5, указанная схема лечения включает введение эффективного количества лекарственного средства, такого как соединение формулы (10) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом повышенный уровень экспрессии DRD5, измеренный в образце, при сравнении с заранее определенным стандартом указывает на то, может ли субъект реагировать на схему лечения.

В другом аспекте, предложенном в настоящем документе, описаны способы оценки эффективности схемы лечения, описанной в настоящем документе, мониторинга или определения прогноза для субъекта с состоянием. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные способы включают (i) забор биологического образца у указанного субъекта; (ii) измерение уровней экспрессии по меньшей мере одного рецептора дофамина или рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR) в образце; (iii) сравнение указанных измеренных уровней в образце с уровнями для предварительно определенного стандарта; и (iv) определение прогноза или определение вероятности ответа субъекта на схему лечения на основе измеренных уровней в образце, в сравнении с измеренными для предварительно определенного стандарта. В одном варианте реализации настоящего изобретения стадия измерения уровня экспрессии дофамина рецептора или GPCR в образце включает стадии (i) приведения образца в контакт с антителом или антигенсвязывающим фрагментом, который специфически связывается с рецептором с образованием комплекса антитела или антигенсвязывающего фрагмента с рецептором; и (ii) измерение количества комплекса. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные способы включают (i) забор биологического образца у указанного субъекта; (ii) измерение количества копий гена или мутаций, обнаруженных в по меньшей мере одном дофаминовом рецепторе в образце; (iii) сравнение указанного измеренного количества копий или мутаций в образце с уровнями для предварительно определенного стандарта; и (iv) определение вероятности ответа субъекта на указанную схему лечения на основе измеренного количества копий или мутаций, обнаруженных в образце в сравнении с измеренными для предварительно определенного стандарта. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет рак или подвержен риску возникновения рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный рак представляет собой нейроонкологическое заболевание. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный рак

представляет собой нейроэндокринную опухоль. В одном варианте реализации указанный рак выбран из группы, состоящей из менингиомы, эпендимомы, глиомы, нейробластомы или диффузной глиомы ствола головного мозга. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет психическое расстройство или подвержен риску возникновения психического расстройства. В одном варианте реализации указанное психическое расстройство выбрано из группы, состоящей из психоза, шизофрении, биполярного расстройства или большого депрессивного расстройства. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет инфекцию или подвержен риску возникновения инфекции. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой грамотрицательную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой грамположительную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная бактериальная инфекция представляет собой инфекцию бактерией, выбранной из группы, состоящей из *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter*. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная грамположительная бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Staphylococcus*. В одном варианте реализации указанная инфекция *Staphylococcus* представляет собой инфекцию *S. aureus* (например, инфекцию *S. aureus*, устойчивую к метициллину (MRSA)). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества терапевтического средства, такого как соединение формулы (10), его фармацевтически приемлемой соли или его аналога. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор выбран из DRD2, DRD2S, DRD2L и DRD3. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор относится к семейству D2-подобных дофаминовых рецепторов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор относится к D1-подобных дофаминовых рецепторов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD1. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD2. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD3. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD4. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD5. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD2, DRD3 или оба. В одном варианте реализации указанный GPCR представляет собой GPCR класса A. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR представляет собой GPR132. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный GPCR выбран из группы, состоящей из GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 и их комбинаций.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD5, указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения формулы (10) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом повышенный уровень экспрессии DRD5, измеренный в образце, при сравнении с заранее определенным стандартом указывает на то, является ли схема лечения эффективной. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD5, указанная схема лечения включает введение эффективного количества лекарственного средства, такого как соединение формулы (10) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом мутации в гене DRD5, измеренные в образце, указывают на то, является ли схема лечения эффективной. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD5, указанная схема лечения включает введение эффективного количества лекарственного средства, такого как соединение формулы (10) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом миссенс-мутации Q366R в гене DRD5, измеренные в образце, указывают на то, является ли схема лечения эффективной.

В другом аспекте, предложенном в настоящем документе, описаны способы определения вероятности ответа субъекта, имеющего состояние, на схему лечения, описанную в настоящем документе. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные способы включают (i) забор биологического образца у указанного субъекта; (ii) измерение количества копий гена или мутаций, обнаруженных в по меньшей мере одном дофаминовом рецепторе в образце; (iii) сравнение указанного измеренного количества копий или мутаций в образце с уровнями для предварительно определенного стандарта; и (iv) определение вероятности ответа субъекта на указанную схему лечения на основе измеренного количества копий или мутаций, обнаруженных в образце, в сравнении с измеренными для предварительно определенного стандарта. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет рак или подвержен риску возникновения рака. В одном варианте реализации указанный рак представляет собой нейроонкологическое заболевание. В одном варианте реализации указанный рак представляет собой нейроэндокринную опухоль. В одном варианте реализации указанный рак выбран из группы, состоящей из менингиомы, эпендимомы, глиомы, нейробластомы или диффузной глиомы ствола головного мозга. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет психическое рас-

стройство или подвержен риску возникновения психического расстройства. В одном варианте реализации указанное психическое расстройство выбрано из группы, состоящей из психоза, шизофрении, биполярного расстройства или большого депрессивного расстройства. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет инфекцию или подвержен риску возникновения инфекции. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой грамотрицательную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная инфекция представляет собой грамположительную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная бактериальная инфекция представляет собой инфекцию бактерией, выбранной из группы, состоящей из *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter*. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная грамположительная бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Staphylococcus*. В одном варианте реализации указанная инфекция *Staphylococcus* представляет собой инфекцию *S. aureus* (например, инфекцию *S. aureus*, устойчивую к метициллину (MRSA)). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества терапевтического средства, такого как соединение формулы (10), его фармацевтически приемлемой соли или его аналога. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор относится к семейству D2-подобных дофаминовых рецепторов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD1. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD2. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD3. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD4. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD5. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD2, DRD3 или оба. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD5, указанная схема лечения включает введение эффективного количества лекарственного средства, такого как соединение формулы (10) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом мутации в гене DRD5, измеренные в образце, указывают на то, может ли субъект реагировать на схему лечения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дофаминовый рецептор представляет собой DRD5, указанная схема лечения включает введение эффективного количества лекарственного средства, такого как соединение формулы (10) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом миссенс-мутации Q366R в гене DRD5, измеренные в образце, указывают на то, может ли субъект отвечать на схему лечения.

Дополнительно измерение экспрессии, посттрансляционных модификаций или уровней активности eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5 или мутаций в eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5, или расщепленного или общего цитокератина 18 можно применять для прогнозирования ответа или чувствительности к способу лечения, описанному в настоящем документе, и для идентификации того, будут ли субъекты отвечать на описанный в настоящем документе способ лечения, такой как лечение соединением формулы (10), его фармацевтически приемлемой солью или его аналогом. Кроме того, измерение экспрессии, посттрансляционных модификаций или уровней активности eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5 или мутаций в eIF2-α, ATF4, CHOP, DR5, или расщепленного или общего цитокератина 18 можно применять для оценки эффективности или контроля способа лечения, описанного в настоящем документе. Кроме того, измерение экспрессии, посттрансляционных модификаций или уровней активности eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5 или мутаций в eIF2-α, ATF4, CHOP, DR5, или расщепленного или общего цитокератина 18 можно применять для скрининга *in vivo*, *in vitro* или *in silico* для структурно не родственных между собой противораковых молекул. Например, конкурентный и другие анализы, известные в данной области техники, можно применять для идентификации лекарственных средств, способных вытеснить взаимодействие с мишенью с более высокой аффинностью, для сравнения изменений указанных уровней с соответствующими изменениями, полученными посредством соединения формулы (10) или его аналогов. Анализы также можно проводить на живых клетках млекопитающих, которые более близко аппроксимируют влияние определенного уровня лекарственного средства в сыворотке крови в организме, или на микросомальных экстрактах, полученных из культивируемых клеточных линий.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет рак или подвержен риску возникновения рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения схема лечения включает введение эффективного количества имипридона, такого как ONC201, или его аналога. В одном варианте реализации настоящего изобретения схема лечения включает введение эффективного количества ONC201. В одном варианте реализации настоящего изобретения схема лечения включает введение эффективного количества соединения формулы (10). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (40), например, соединение формулы (45). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение форму-

лы (10) представляет собой соединение формулы (50), например, формулы (55). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (80). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (90). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (60). В одном варианте реализации настоящего изобретения аналоги соединения (1) имеют структуру, выбранную из структур формулы (25), формулы (26), формулы (27), формулы (28), формулы (29), формулы (30) или формулы (31).

Уровни для предварительно определенного стандарта могут быть, например, средними или медианными уровнями, измеренными в образцах у субъектов. Уровни для предварительно определенного стандарта можно измерять в тех же или по существу аналогичных экспериментальных условиях, как при измерении образца от указанного субъекта. Уровни для предварительно определенного стандарта можно получать у субъектов, которые отвечают на лечение имипридоном, таким как ONC201, или его аналогом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предварительно определенный стандарт получают у субъектов, которые отвечают на лечение указанным соединением, и, если уровни в образце от субъекта аналогичны уровням в стандарте, тогда субъекта можно отнести к тем, кто, вероятно, будет отвечать на лечение. Уровни для предварительно определенного стандарта можно получать у субъектов, которые не реагируют на лечение указанным соединением. В одном варианте реализации настоящего изобретения предварительно определенный стандарт получают у субъектов, которые не отвечают на лечение указанным соединением, и, если уровни в образце от субъекта отличаются (например, в сторону повышения или понижения) от предварительно определенного стандарта, тогда субъекта можно отнести к тем, кто, вероятно, будет реагировать на лечение. Уровни для предварительно определенного стандарта можно получать от нормальных здоровых субъектов.

Иммуноанализы можно использовать для анализа уровней белка или метилирования в образце, включая фермент-связанный иммуносорбентный анализ (ELISA), фермент-связанный иммунофилтративный анализ (ELIFA), проточную цитометрию, иммуноблот, иммунопреципитацию, иммуногистохимию, иммуноцитохимию, люминесцентный иммуноанализ (ЛИА), флуоресцентный иммуноанализ (ФИА) и радиоиммуноанализ. Уровни метилирования m6A мРНК можно получить с помощью иммунопреципитации метилированной РНК (Me-RIP) или другими количественными биохимическими анализами, известными в данной области техники.

Мутации нуклеиновой кислоты можно определить любым из ряда известных способов. Например, сначала можно получить биологический образец от индивидуума. Такие биологические образцы включают, но не ограничиваются ими, физиологическую жидкость (например, мочу, слюну, плазму или сыворотку) или образец ткани (например, образец щечной ткани или клетка буккального эпителия). Затем указанный биологический образец можно секвенировать или сканировать с использованием известных методов. Например, массивы ДНК можно применять для анализа по меньшей мере части геномной последовательности субъекта. Кроме того, можно применять полные или частичные данные по последовательности генома. Указанные последовательности можно определить с использованием стандартных методов секвенирования, включая обрыв цепи (дидезоксинуклеотид Сэнгера), секвенирование красителя-терминатора и секвенирование SOLID™ (Applied Biosystems). Целые геномные последовательности можно разрезать при рестрикции ферментами или разрезать (механически) на более короткие фрагменты для секвенирования. Последовательности ДНК также можно амплифицировать с использованием известных методов, таких как ПЦР и методы клонирования на основе векторов (например, *Escherichia coli*). В одном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере часть генетического материала субъекта (например, ДНК, РНК, мРНК, кДНК, другие нуклеотидные основания или их производные) сканируют или секвенируют, применяя, например, обычные секвенаторы ДНК или технологии на основе микропроцессоров, для определения наличия или отсутствия мутаций или количества вариаций копий.

В одном аспекте, представленном в настоящем документе, описаны способы идентификации и лечения субъекта, имеющего состояние, который, вероятно, будет отвечать на схему лечения, описанную в настоящем документе. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ содержит (i) определение вероятности ответа субъекта, имеющего состояние, на схему лечения, описанную в настоящем документе; и (ii) лечение с помощью указанной схемы лечения субъекта, для которого было определено, что он, вероятно, будет отвечать на указанную схему лечения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет рак или подвержен риску возникновения рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества имипридона, например, ONC201 или его аналога. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1). В одном варианте реализации настоящего изобретения схема лечения включает введение эффективного количества соединения формулы (10). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (40), например, соединение формулы (45). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (50), например, формулы (55). В одном варианте реализа-

ции настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (80). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (90). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (60). В одном варианте реализации настоящего изобретения аналоги соединения (1) имеют структуру, выбранную из структур формулы (25), формулы (26), формулы (27), формулы (28), формулы (29), формулы (30) или формулы (31).

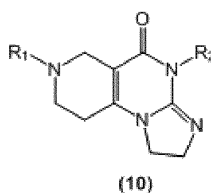
Уровни для предварительно определенного стандарта могут быть, например, средними или медианными уровнями, измеренными в образцах у субъектов. Уровни для предварительно определенного стандарта можно измерять в тех же или по существу аналогичных экспериментальных условиях, как при измерении образца от указанного субъекта. Уровни для предварительно определенного стандарта можно получать у субъектов, которые реагируют на лечение имипридоном, таким как ONC201 или его аналогом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предварительно определенный стандарт получают у субъектов, которые реагируют на лечение указанным соединением, и, если уровни в образце от субъекта аналогичны уровням в стандарте, тогда субъекта можно отнести к тем, кто, вероятно, будет отвечать на лечение. Уровни для предварительно определенного стандарта можно получать у субъектов, которые не реагируют на лечение указанным соединением. В одном варианте реализации настоящего изобретения предварительно определенный стандарт получают у субъектов, которые не отвечают на лечение указанным соединением, и, если уровни в образце от субъекта отличаются (например, в сторону повышения или понижения) от предварительно определенного стандарта, тогда субъекта можно отнести к тем, кто, вероятно, будет отвечать на лечение. Уровни для предварительно определенного стандарта можно получать от нормальных здоровых субъектов. Для анализа уровней белка в образце можно использовать иммуноанализы.

В другом аспекте, представленном в настоящем документе, предложены способы лечения и оценки эффективности лечения у субъекта, имеющего состояние. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ включает (i) лечение субъекта в соответствии со способом лечения, описанным в настоящем документе, (ii) оценку эффективности лечения, как описано в настоящем документе. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет рак или подвержен риску возникновения рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения схема лечения включает введение эффективного количества имипридона, такого как ONC201 или его аналога. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1). В одном варианте реализации настоящего изобретения схема лечения включает введение эффективного количества соединения формулы (10). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (40), например, соединение формулы (45). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (50), например, формулы (55). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (80). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (90). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (60). В одном варианте реализации настоящего изобретения аналоги соединения (1) имеют структуру, выбранную из структур формулы (25), формулы (26), формулы (27), формулы (28), формулы (29), формулы (30) или формулы (31).

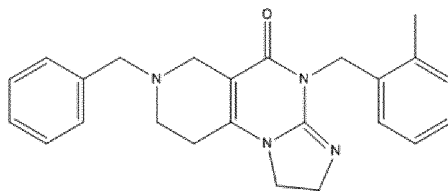
Другие состояния, которые могут быть пригодны для описанных в настоящем документе способов, включают синдром дефицита внимания; зависимость; эпилепсию; вирусную инфекцию; воспаление; нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз; сердечно-сосудистые заболевания, такие как болезнь коронарных артерий, кардиомиопатия, гипертоническая болезнь сердца, сердечная недостаточность, легочно-сердечная недостаточность, сердечные аритмии, воспалительная болезнь сердца, эндокардит, воспалительная кардиомиопатия, миокардит, болезнь клапанов сердца, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических артерий, врожденные пороки сердца, ревматическую болезнь сердца; диабеты и амилоидоз легкой цепи.

V. Композиции.

В одном аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (10):



или формулы (1):



и их фармацевтически приемлемые соли. В одном варианте реализации указанная соль представляет собой фармацевтически приемлемую моносоль указанного соединения. В одном варианте реализации указанная соль представляет собой фармацевтически приемлемую ди-соль указанного соединения. В одном варианте реализации указанная соль представляет собой фармацевтически приемлемую моносоль или мультисоль (например, ди-соль или три-соль) указанного соединения, выбранную из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, бисульфата, сульфатов, фосфатов, fumarатов, сукцинатов, оксалатов и лактатов, бисульфатов, гидроксила, тартрата, нитрата, цитрата, битартрата, карбоната, малата, малеата, fumarатсульфоната, метилсульфоната, формиата, ацетата и карбоксилата. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная соль представляет собой соль, выбранную из группы, состоящей из п-толуолсульфоната, бензолсульфоната, цитрата, метансульфоната, оксалата, сукцината, тартрата, fumarата и малеата. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная соль представляет собой соль, выбранную из группы, состоящей из аммония, натрия, калия, кальция, магния, цинка, лития, и/или с противоионами, такими как противоионы метиламино, диметиламино, диэтиламино и триэтиламино. В одном варианте реализации указанная соль представляет собой дигидрохлоридную или дигидробромидную соль указанного соединения.

Соединение (1) (ONC201) имеет такую же химическую структуру, которую можно обнаружить с помощью структурного анализа (например, ЯМР, дифракция рентгеновских лучей) соединения NSC 350625, доступного в архиве данных программы по разработке лекарственных средств Национального института рака.

В одном варианте реализации указанная фармацевтическая композиция содержит ди-соль (т.е. дигидрохлоридную соль) ONC201 или его аналога (т.е. имипридон). Соли (т.е. ди-соли или три-соли) аналога ONC201 можно получить из аналога соединения ONC201, который может быть синтезирован, как описано в настоящем документе, или с применением стандартных способов химического синтеза, известных специалисту в данной области техники.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, но не ограничиваются ими, те, которые перечислены в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7th ed., edited by Raymond C. Rowe et al., American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London; и более ранних изданиях. Иллюстративные фармацевтически приемлемые носители, способы получения фармацевтических композиций и различных лекарственных форм, а также способы введения, хорошо известны в данной области техники, например, как описано в Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, edited by Larry L. Augsburger & Stephen W. Hoag, London: Informa Healthcare, 2008; и в L.V. Allen, Jr. et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8th ed., Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; A.R. Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed., 2005, особенно в главе 89; и в J.G. Hardman et al., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill Professional, 10th ed., 2001.

В одном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтические композиции составлены для глазного введения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция составлена для местного введения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные фармацевтические композиции составлены в виде капель, мазей или жидкостей. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит общепринятые фармацевтические носители, например, водную, порошкообразную или масляную основу, загустители.

В одном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция представляет собой состав для внутривенного введения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная композиция для внутривенного введения содержит соединение формулы (10) или его фармацевтически приемлемую соль, растворенную в растворителе. В одном варианте реализации указанный растворитель содержит воду. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит указанное соединение или его соль в концентрации примерно 0,05, примерно 0,25, примерно 0,5, примерно 2,5, примерно 5, примерно 25 или примерно 50 мг/мл. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит указанное соединение или его соль в концентрации от примерно 0,05, 0,5 или от 5 мг/мл до примерно 1, 10 или 100 мг/мл. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутри-

венного введения содержит от примерно 0,005, 0,05 или от 0,5% до примерно 0,1, 1 или 10% указанного соединения или его соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит примерно 0,05, 0,5 или 5% указанного соединения или его соли. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит указанное соединение или его соль в более высокой или более низкой концентрации.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения имеет pH примерно 3. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения доводят до pH 3 при помощи фосфатного буфера. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит декстрозу или натрия хлорид. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит указанное соединение или его соль в концентрации примерно 5 мг/мл и pH 3 и образует стабильный раствор. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит указанное соединение или его соль в концентрации примерно 5 мг/мл и pH < 5 и образует стабильный раствор. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит указанное соединение или его соль и один или более антиоксидантов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит смесь моно- и дигидрохлоридной солей указанного соединения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит указанное соединение или его соль в виде 1% раствора в концентрации примерно 10 мг/мл. Например, указанный состав для внутривенного введения представляет собой раствор, имеющий pH примерно 3,3. В одном варианте реализации настоящего изобретения pH составляет менее 4,0.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте реализации указанный фармацевтически приемлемый носитель содержит носитель на основе воды. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный носитель на основе воды содержит стерильную воду. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав содержит декстрозу и/или натрия. В одном варианте реализации указанный фармацевтически приемлемый носитель содержит масло.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит ONC201 или его аналог или его дигидрохлоридную соль, растворенные в воде в концентрации 25 мг/мл. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав доводят до pH 3 помощи фосфатного буфера. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав содержит декстрозу, хлорид натрия или и то, и другое. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав содержит дигидрохлоридную соль ONC201 или его аналога в более высокой или более низкой концентрации. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав содержит ONC201 или его аналог или его дигидрохлоридную соль в концентрации примерно 5 мг/мл. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав с концентрацией примерно 5 мг/мл образует стабильный раствор и pH=3. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав с концентрацией примерно 5 мг/мл имеет pH < 5 и образует стабильный раствор. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит ONC201 или его аналог или его дигидрохлоридную соль и один или более антиоксидантов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит смесь моно- и дигидрохлоридной соли ONC201 или его аналога. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит ONC201 или его аналог или его дигидрохлоридную соль в виде 1% раствора в концентрации примерно 10 мг/мл. Например, указанный состав для внутривенного введения представляет собой раствор, имеющий pH примерно 3,3. В одном варианте реализации настоящего изобретения pH составляет менее 4,0.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит от примерно 0,5% до примерно 10% (или от примерно 5 мг/мл до примерно 100 мг/мл) ONC201 или его аналога или их ди-соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит примерно 5% (или примерно 50 мг/мл) ONC201 или его аналога или их ди-соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения скорость внутривенного введения можно замедлять для уменьшения побочных эффектов ONC201 или его аналога или их ди-соли.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит примерно 0,1-99% соли ONC201 или его аналога; и фармацевтически приемлемый носитель, например, масло или стерильную воду или другой водный носитель. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная композиция содержит моно- или ди-соль ONC201 или его аналога в диапазоне от примерно 5 до примерно 50% для пероральных лекарственных форм.

В одном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит антиоксидант. Подходящие антиоксиданты включают: производные аскорбиновой кислоты, такие как аскорбиновая кислота, эриторбиновая кислота, аскорбат натрия, тиольные производные, такие как тиоглицерин, цистеин, ацетилцистеин, цистин, дитиозритритол, дитиотреитол, глутатион, токоферолы, бутили-

рованный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), соли сернистой кислоты, такие как сульфат натрия, бисульфит натрия, ацетон бисульфит натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия и тиосульфат натрия, нордигидрогвайаретовую кислоту. Следует отметить, что антиоксиданты, применяемые для водных составов, обычно включают: сульфит натрия, метабисульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия и аскорбиновую кислоту и их комбинации, в то время как антиоксиданты, применяемые в растворах на масляной основе и органических растворителях, включают бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), бутилированный гидроксианизол (ВНА) и пропилгаллат и их комбинации. В других вариантах реализации настоящего изобретения указанный антиоксидант может представлять собой один или более из флавоноида, изофлавона, монотиоглицерина, L-цистеина, тиогликолевой кислоты, α -токоферола, аскорбиновой кислоты 6-пальмитата, дигидролипоевой кислоты, бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), бутилированного гидроксианизола (ВНА), витамина Е, пропилгаллата, β -каротина, аскорбиновой кислоты. Антиоксиданты обычно применяют в количестве примерно от 0,1 до 1,0% по массе, наиболее часто примерно 0,2%.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201 или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один другой терапевтический агент. Например, указанный другой терапевтический агент выбран из аналогов гормонов и антигормонов, ингибиторов ароматазы, агонистов и антагонистов ЛГ-РГ, ингибиторов факторов роста, антител к фактору роста, антител к рецептору фактора роста, ингибиторов тирозинкиназы; антиметаболитов; противоопухолевых антибиотиков; производных платины; алкилирующих агентов; антимитотических агентов; ингибиторов тубулина; ингибиторов PARP, ингибиторов топоизомеразы, ингибиторов серин/треонинкиназы, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов белок-белковых взаимодействий, ингибиторов RAF, ингибиторов MEK, ингибиторов ERK, ингибиторов IGF-1R, ингибиторов рецептора ErbB, аналогов рапамицина, ингибиторов BTK, ингибиторов CRM1 (например, KPT185), модуляторов P53 (например, нутлинов), антиангиогенных веществ (например, акситиниба, афлиберцепта, сорафениба и регорафениба), амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната и порфимера, 2-хлордезоксиденозина, 2-фтордезоксцитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2C4,3-алетина, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-этил-10-гидроксикамптотецина, 16-азаэпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, алдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиквона, апомина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, ABT-199 (венетоклакса), ABT-263 (навитоклакса), AVLБ, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаба), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниба), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиба), авастина, AZD-2014, азацитидина, азаэпотилона В, азонофида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикода дитритрата, BCX-1777, BKM-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниба, томтовока), BIBF 1120 (варгафефа), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталаптоплатина, CCL-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цемадотина, CH4987655/RO-4987655, хлортрианизена, цленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастатина А4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицина 52, CTP-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксорубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксорубицина, дезоксирубицина, дезоксикоформицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотретида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, EKB-569, EKB-509, энзастаурина, энзалутамида, элсамитруцина, эпотилона В, эспратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, эксатекана, эксатекана мезилата, экземестана, экзисулинда, фенретиноида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, галлия мальтолата, гефитиниба, гемтузумаба, гиматекана, глюфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиба), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, иммуногена G17DT, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниба), GSK-2118436 (дабрафениба), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламина, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуриновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибрутиниба, ибритутумаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаба), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофулвена, изогомогалихондрина-

В, изофлавона, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобоплатина, лефлуномида, ленограса, лейпролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, лютеция тексафирина, лометрексола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосама, маримастата, мехлорэтамид, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, МК-2206, МК-0646 (далотузумаба), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, 06-бензилгуанина, облимерсена, омпразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплата, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниба), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пэгфилграса, PCK-3145, пэгфилграса, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, PEG-паклитаксела, альбумин-стабилизированного паклитаксела, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифосина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениба), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, кви-намеда, квинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторной тирозинкиназы (RTK), регорафениба, ревимида, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SANA, сарграмостима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спиролатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацедиалина, талапорфина, тарцева, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоломида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, трасзутумаба (traszutumab), тремелимумаба, третиноина, триацетилюридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тайкерба/тайверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлуина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселола, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит аналог гормона и/или антигормона, или и то, и другое, выбранных из тамоксифена, торемифена, ралоксифена, фулвестранта, мегестролацетата, флутамида, нилутамида, бикалутамида, аминоклутемида, ципротерона ацетата, финастерид, бусерелинацетата, флуорокортисона, флуоксиместерона, медроксипрогестерона, октреотида и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более агонистов и/или антагонистов ЛГ-РГ, выбранных из гозерелина ацетата, лейпролида ацетата, трипторелина памоата и их комбинаций, и где антагонисты ЛГ-РГ выбраны из Дегареликса, Цетрореликса, Абареликса, Озареликса, их комбинаций с Дегареликсом. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов фактора роста, выбранных из ингибиторов: фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобных факторов роста (IGF), эпидермального фактора роста человека (HER) и фактора роста гепатоцитов (HGF). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов эпидермального фактора роста человека, выбранных из HER2, HER3, и HER4. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов тирозинкиназы, выбранных из цетуксимаба, гефитиниба, иматиниба, лапатиниба и трастузумаба и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов ароматазы, выбранных из анастрозола, летрозолола, лиарозолола, ворозолола, экземестана, атаместана и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более антиметаболитов, которые представляют собой антифолаты, выбранные из метотрексата, ралтитрекседа и аналогов пиримидина. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более антиметаболитов, которые являются аналогами пиримидина, выбранными из 5-фторурацила, капецитабина и гемцитабина. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более антиметаболитов, которые являются аналогами пурина и/или аденозина, выбранными из меркаптопурина, тиогуанина, кладрибина и пентостатина, цитарабина, флударабина и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобрете-

ния указанный другой терапевтический агент содержит один или более противоопухолевых антибиотиков, выбранных из антрациклинов, доксорубина, даунорубина, эпирубина и идарубина, митомицина-С, блеомицина, дактиномицина, пликамицина, стрептозоцина и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более производных платины, выбранных из цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более алкилирующих агентов, выбранных из эстрамустина, мехлорэтамидина, мелфалана, хлорамбуцила, бусульфана, дакарбазина, циклофосфамида, ифосфамида, темозоломида, нитрозомочевина и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит нитрозомочевину, выбранные из кармустина, ломустина, тиотепы и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит антимитотические агенты, выбранные из алкалоидов барвинка и таксанов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более таксанов, выбранных из паклитаксела, доцетаксела и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более алкалоидов барвинка, выбранных из винбластана, виндезина, винорелбина, винкристина и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов топоизомеразы, которые являются эпиподофиллотоксинами. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более эпиподофиллотоксинов, выбранных из этопозида и этопозифоса, тенипозида, амсакрина, топотекана, иринотекана, митоксантрона и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов серин/треонинкиназы, выбранных из ингибиторов PDK 1, ингибиторов B-Raf, ингибиторов mTOR, ингибиторов mTORC1, ингибиторов PI3K, двойных ингибиторов mTORC1/PI3K, ингибиторов STK 33, ингибиторов AKT, ингибиторов PLK 1, ингибиторов CDK, ингибиторов киназы Aurog и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов тирозинкиназы, которые представляют собой ингибиторы PTK2/FAK. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов белок-белковых взаимодействий, выбранных из IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более аналогов рапамицина, выбранных из эверолимуса, темсиролимуса, ридафоролимуса, сиролимуса и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более терапевтических агентов, выбранных из амифостина, анагрелида, клондроната, филграстина, интерферона, интерферона альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната и порфиримера и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более терапевтических агентов, выбранных из 2-хлордезоксиденозина, 2-фтордезоксиденозина, 2-метоксистероидола, 2C4,3-алетина, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-этил-10-гидроксикамптотедина, 16-азаэпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтратамидина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазикована, апамина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, ABT-199 (венетоклакса), ABT-263 (навитоклакса), AVLБ, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаба), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниба), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиба), авастина, AZD-2014, азациитидина, азаэпотилона В, азонафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, BKM-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниба, томтовока), BIBF 1120 (варгатефа), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, цеlexоксима, целмолейкина, цемадотина, CH4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастатина А4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицина 52, CTP-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксорубина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксорубина, дезоксирубина, дезоксикоформина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфпроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, EKB-569, EKB-509, энзастаурина, энзалутамида, элсамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, эксатекана, эксатекана мезилата, экземестана, экзисулинда, фенретинола, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галаруби-

цина, галлия мальтолата, гефитиниба, гемтузумаба, гиматекана, глюофосаида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиба), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, иммуногена G17DT, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниба), GSK-2118436 (дабрафениба), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламина, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуриновой кислоты, гидроксимочевина, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибрутиниба, ибритутумаба, идатрекса, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаба), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофулвена, изогомогалихондриина-В, изофлавола, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобоплатина, лефлуномида, ленограса, лейпролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, лютеция тексафирина, лометрексола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосаида, маримастата, мехлорэамина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомидина, мивобулина, MK-2206, MK-0646 (далотузумаба), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, 06-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, опсоVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниба), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пэгфилграса, PCK-3145, пэгфилграса, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, PEG-паклитаксела, альбумин-стабилизированного паклитаксела, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифосина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениба), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, квинамеда, квинупрестина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторной тирозинкиназы (RTK), ревимиды, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SAHA, сарграмостима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спиролатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацедиалина, талапорфина, тарцева, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоломида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, терарубицина, тималфазина, тимектазина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, трасзутумаба (traszutumab), тремелимумаба, третиноина, триацетилюридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тайкерба/тайверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселола, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквида и их комбинаций.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит стероид, включая дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, гидрокортизон, триамцинолон, бетаметазон и кортивазол. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит противорвотное средство. Указанные противорвотные средства включают, но не ограничиваются ими, агонисты рецептора 5-HT₃ (такие как доласетрон, гранисетрон, ондансетрон, трописетрон, палонсетрон и миртазапин), агонисты дофамина (такие как домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прохлорперазин, ализаприд, прохлорперазин и метоклопрамид), антагонисты рецептора NK1 (такие как апрепитант и касопитант), антигистаминные средства (такие как циклизин, дифенгидрамин, дименгидринат, доксиламин, меклизин, прометазин, гидроксизин), каннабиноиды (такие как каннабис, дронабинол, набилон и сативекс), бензодиазепины (такие как мидазолам и лоразепам), антихолинергические вещества (такие как гиосцин), триметобензамид, имбирь, эметрол, пропофол, мяту перечную, мусцимол и ажгон.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит противораковый агент, который включает ингибитор митоза. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор митоза включает таксан. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор митоза включает таксан, выбранный из группы, состоящей из паклитаксела и доцетаксела.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит имиридон, такой как ONC201, или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль и

по меньшей мере один противораковый агент, при этом указанный противораковый агент включает один или более из: активина, акларубина, акидизина, акронина, адозелина, альдеслейкина, алитретина, аллопуринола, алтретина, амбимицина, аметантрона, амифостина, аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, антрамицина, триоксида мышьяка, аспарагиназы, асперлина, азациитидина, азетепе, азотимицина, батимастата, бензодепы, бевацизумаба, бикалутамида, бисантрена, биснафида димезилата, бизелезина, блеомицина, бреквинара, бропиримина, бусульфана, кактиномицина, калустерона, капецитабина, карацемида, карбетимера, карбоплатина, кармустина, карубина, карзелезина, цедефингола, целекоксиба, хлорамбуцила, циролемицина, цисплатина, кладрибина, кризнатола мезилата, циклофосамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубина, децитабина, дексормаплатина, деазагуанина, деазагуанина мезилата, диазиквона, доцетаксела, доксорубина, дролоксифена, дромостанолон, дуазомицина, эдатрекса, элфомитина (eflomithine), элсамитруцина, энлоплатина, энпромата, эпипропицина, эпирубина, эрбулозола, эзрубина, эстрамустина, этанидазола, этопозида, этоприна, фадрозоло, фазарабина, фенретинида, флоксуридина, флударабина, фторурацила, фторцитидина, фосквидона, фострицина, фулвестранта, гемцитабина, гидроксимочевина, идарубина, ифосфамида, илмофосина, интерлейкина II (IL-2, включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферона альфа-2a, интерферона альфа-2b, интерферона альфа-n1, интерферона альфа-n3, интерферона бета-1a, интерферона гамма-1b, ипроплатина, иринотекана, лантеотида, летрозоло, лейпролида, лиарозоло, лометрексола, ломустина, лозоксантрона, масопрокола, майтанзина, мехлорэтамина гидрохлорида, мегестрола, мелгестрола ацетата, мелфалана, меногирина, меркаптопурина, метотрекса, метоприна, метуредепы, митиндомида, митоксарина, митокромина, митогиллина, митомаллина, митомидина, митоспера, митотана, митоксантрона, микофеноловой кислоты, неларабина, нокадзола, ногаламицина, ормаплатина, оксисурана, паклитаксела, пегаспаргазы, пелиомицина, пентамустина, еплатина, перфосфамида, пипобромана, пипосульфана, пироксантрона гидрохлорида, пликамицина, племестана, порфимера, порфирамицина, преднимустина, прокарбазина, пурамицина, пирозофурина, рибоприна, роглетимида, сафингола, семустина, симтазена, спарфосата, спарсомицина, спирогермания, спиромустина, спироплатина, стрептонирина, стрептозоцина, сулофенура, тализомицина, тамоксифена, текогалана, тегафура, телоксантрона, темопорфина, тенипозида, тероксирона, тестолактона, тиамиприна, тиогуанина, тиотепы, тиазофурина, тирапазамина, топотекана, торемифена, трестолон, трицирибина, триметрексола, трипторелина, тубулозола, урацилового иприта, уредепы, вапреотида, вертепорфина, винбластина, винкристина сульфата, виндизина, винепидина, винглицината, винлейрозина, винорелбина, винрозидина, винзолидина, ворозоло, зениплатина, зиностатина, золедроната, зорубина и их комбинаций.

Примеры подходящих противораковых агентов включают агенты, которые описаны в Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., edited by Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman, McGraw Hill Professional, 2010.

ONC201 В некоторых иллюстративных вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соль (например, моно- или ди-соль) имипридона, т.е. ONC201, или его аналога и по меньшей мере один другой терапевтический агент, при этом указанный другой терапевтический агент содержит антиангиогенный агент, например, бевацизумаб. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный антиангиогенный агент выбран из афлиберцепта, акситиниба, ангиостатина, эндостатина, фрагмента пролактина 16 кДа, ламининовых пептидов, фибронектиновых пептидов, ингибиторов тканевой металлопротеиназы (TIMP 1, 2, 3, 4), активаторов плазминогена, ингибиторов (PAI-1, -2), фактора некроза опухолей α , (в высоких дозах, *in vitro*), TGF- β 1, интерферонов (IFN- α , - β , γ), хемокинов ELR-CXC-, IL-12; SDF-1; MIG; тромбоцитарного фактора 4 (PF-4); IP-10, тромбоспондина (TSP), SPARC, 2-метоксиэстрадиола, пролиферин-связанного белка, сурамина, сорафениба, регорафениба, талидомида, кортизона, линомида, фумагиллина (AGM-1470; TNP-470), тамоксифена, ретиноидов, CM101, дексаметазона, лейкоз-ингибирующего фактора (LIF), ингибитора Hedgehog и их комбинаций.

Фармацевтическая комбинация может содержать первый и второй терапевтические агенты в любых требуемых пропорциях при условии, что синергетический эффект или кооперативный эффект по-прежнему имеет место. Указанная синергическая фармацевтическая комбинация предпочтительно содержит первый и второй терапевтические агенты в соотношении примерно от 1:9 примерно до 9:1. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная синергическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в соотношении от примерно 1:8 до примерно 8:1, от примерно 1:7 до примерно 7:1, от примерно 1:6 до примерно 6:1, от примерно 1:5 до примерно 5:1, от примерно 1:4 до примерно 4:1, от примерно 1:3 до примерно 3:1 или от примерно 1:2 до примерно 2:1. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в соотношении приблизительно 1:1.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент выбран из аллопуринола, триоксида мышьяка, азациитидина, бортезомида, бевацизумаба, капецитабина, карбоплатина, целекоксиба, хлорамбуцила, клофарабина, цитарабина, дакарбазина, даунорубина HCl, доцетаксела, доксорубина HCl, флоксуридина, гемцитабина HCl, гидроксимочевина, ифосфамида,

иматиниба мезилата, иксабепилона, леналидомида, мегестрола ацетата, метотрексата, митотана, митоксантрона HCl, оксалиплатина, паклитаксела, пралатрексата, ромидеписина, сорафениба, стрептозоцина, тамоксифена цитрата, топотекана HCl, третиноина, вандетаниба, висмодегиба, вориностата и их комбинаций.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит низкомолекулярный ингибитор мультиткиназы, т.е. сорафениб или регорафениб. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор сигнального пути Hedgehog, т.е. висмодегиб. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит лекарственные средства, выбранные из табл. 2 ниже.

Таблица 2

Классы лекарственных средств

Классы лекарственных средств	Примеры
Аналоги пурина	Аллопуринол, оксипуринол, клофарабин и тизопурин
Аналоги пиримидина	5-фторурацил, Флоксуридин (FUDR), капецитабин, цитарабин, 6-азаурацил (6-AU) и гемцитабин (Гемзар)
Ингибиторы протеасомы	бортезомиб, карфилзомиб, цедираниб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат, салиноспирамид А, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, эпоксомицин и MG132
Антиангиогенные вещества	бевацизумаб, афлиберцепт, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, вандетаниба, кабозантиниб, акситиниб, понатиниб, регорафениб, ранибизумаб, лапатиниб и вандетаниб
Платиносодержащие противоопухолевые лекарственные средства	Цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, пикоплатин, недолатин и триплатин
Ингибиторы COX-2	Целекоксиб, валдекоксиб (Vextra), парекоксиб (Dynastat), люмиракоксиб, эторикоксиб и рофекоксиб
Азотистые иприты	Циклофосфамид, хлорамбуцил, урамустин, ифосфамид, мелфалан, бендамустин и иприт
Алкилирующие агенты	циклофосфамид, мехлорэтамин или мустин (HN2) (торговое название Mustardgen), урамустин или урациловый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бендамустин, кармустин, ломустин, стрептозоцин и бусульфан
Антрациклины	даунорубицин (дауномицин), даунорубицин (липосомальный), доксорубицин (адриамицин), доксорубицин (липосомальный),

	эпирубицин, идаруцибин, валрубицин и митоксантрон
Таксаны	паклитаксел (таксол), доцетаксел (таксотер) и связанный с альбумином паклитаксел (абраксан)
Ингибитор синтеза нуклеотидов	метотрексат, пралатрексат, гидроксимочевина и 5-фтордезоксифуридин, 3,4-дигидроксибензиламин
Ингибиторы Bcr-abl	иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, босутиниб и понатиниб
Другие	триоксид мышьяка, талидомид, ремилд и митотан
Ингибиторы топоизомеразы	амсакрин, этопозид, этопозид фосфат, тенипозид, доксорубин, Топотекан (Гикамтин), Иринотекан (CPT-11, Камптозар), Экзатекан, Лурботекан, ST 1481, CKD 602, ICRF-193 и генистеин
Ингибиторы HDAC	Вориностат (SAHA), Ромидеписин (Истодакс), Панобиностат (LBH589), вальпроевая кислота (в виде Mg вальпроата), Белиностат (PXD101), Моцетиностат (MGCD0103), Абексиностат (PCI-24781), Энтиностат (MS-275), SB939, Ресминостат (4SC-201), Гивиноностат, Квизиноностат (JNJ-26481585), CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215, ME-344, сульфорафан, Кеветрин и ATRA
Мультицелестные ингибиторы киназ	сорафениб, регорафениб и вандетаниб
Гормональные средства	тамоксифен, торемифен, аримидекс (анастрозол), аромазин (экземестан),
	фемара (летрозол) и фулвестрант (фаслодекс)
Ингибиторы сигнального пути Hedgehog	висмодегид, BMS-833923, IPI-926, LDE-225, PF-04449913, LEQ 506 и TAK-441
Ингибиторы контрольных точек	Опдиво (ниволумаб), Дурвалумаб (Medi4736), Кейтруда (пембролизумаб, MK3475), BGB-A317, AMP-224, PDR001, REGN 281атезолизумаб (MPDL3280A), пидилизумаб (BMS-936559, CT-011, ONO-4538), авелумаб (MSB0010718 C), Иервой (ипилимумаб), тремелимумаб
Ингибиторы BCL2	AT-101, ингибитор Bcl-2/xL, навитоклакс (ABT-263), венетоклакс (ABT-199), апогоссипол, PTN1258, обатоклакс, G3139

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит лекарственные средства, которые нацелены на рецепторы индуцирующего апоптоз лиганда, связанного с фактором некроза опухоли (TRAIL). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит рекомбинантный TRAIL или агонистическое антитело, которое активирует один или более рецепторов TRAIL. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит одно или более антител или рекомби-

нантных TRAIL, которые активируют передачу сигналов посредством DR4, DR5, или обоих. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит один или несколько из AMG-655, LBY-135, мапатумумаб, лексатумумаб, апомаб и rhApo2L/TRAIL. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит активный агент, выбранный из камптотецина, 5-FU, капецитабина, цисплатина, доксорубина, иринотекана, паклитаксела, цисплатина, бортезомиба, ВН3I-2, ритуксимаба, облучения, тритерпеноидов, сорафениба, гемцитабина, ингибиторов HDAC, карбоплатина, T-101 (производного госсипола), АВТ-263, АВТ-737 и GX-15-070 (обатоклакса), вориноста, цетуксимаба, панитумумаба, бевацизумаба, ганитумаба, интерферона гамма, сорафениба, антагонистов XIAP, антагонистов Bcl-2 и миметиков Smac.

VI. Доза.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201, или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от примерно 40, 50, 60 или 100 мг до примерно 2000 мг; от примерно 4, 5, 6 или 10 мг до примерно 200 мг; или от примерно 0,4, 0,5, 0,6 или от 1 мг до примерно 20 мг, при этом масса может быть рассчитана по указанному соединению в форме свободного основания. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201, или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 50 мг до примерно 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 5 мг до примерно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 и 200 мг; или от примерно 0,5 мг до примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20 мг. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201, или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 40 мг до примерно 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 4 мг до примерно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 и 200 мг; или от примерно 0,4 мг до примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20 мг. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201, или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 60 мг до примерно 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 6 мг до примерно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 и 200 мг; или от примерно 0,6 мг до примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201, или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 100 мг до примерно 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 мг или 2000 мг; от примерно 10 мг до примерно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 и 200 мг; или от примерно 1 мг до примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201, или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 200 мг до примерно 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 20 мг до примерно 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мг; или от примерно 2 мг до примерно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 19 или 20 мг в расчете на соединение в форме его свободного основания. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201, или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 400 мг до примерно 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 40 мг до примерно 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мг; или от примерно 4 мг до примерно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 19 или 20 мг в расчете на соединение в форме его свободного основания. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201, или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 50 до примерно 60, 70, 80, 90 или 100 мг; от примерно 60 до примерно 70, 80, 90 или 100 мг; от примерно 70 до примерно 80, 90 или 100 мг, от примерно 80 до примерно 90 или 100 мг; от примерно 90 мг до примерно 100 мг; от примерно 5 мг до примерно 6, 7, 8, 9 или 10 мг; от примерно 6 до примерно 7, 8, 9 или 10 мг; от примерно 7 до примерно 8, 9 или 10 мг, от примерно 8 до примерно 9 или 10 мг; от примерно 9 мг до примерно 10 мг; от примерно 0,5 мг до примерно 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или 1 мг; от примерно 0,6 мг до примерно 0,7, 0,8, 0,9 или 1 мг; от примерно 0,7 до примерно 0,8, 0,9 или 1 мг, от примерно 0,8 до примерно 0,9 или 1 мг; или от примерно 0,9 мг до примерно 1 мг.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201, или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от примерно 1 мг/кг до примерно 40 мг/кг; 0,1 мг/кг до примерно 4 мг/кг; или от 0,01 мг/кг до около 0,40 мг/кг. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая компози-

ция содержит имипридон, такой как ONC201, или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или от 9 мг/кг до примерно 10, 20, 30 или 40 мг/кг; от примерно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19 мг/кг до примерно 20, 30 или 40 мг/кг; от примерно 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или 29 мг/кг до примерно 30 или 40 мг/кг; от примерно 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 или 39 мг/кг до примерно 40 мг/кг; от примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 или 0,9 мг/кг до примерно 1, 2, 3 или 4 мг/кг; от примерно 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 или 1,9 мг/кг до примерно 2, 3 или 4 мг/кг; от примерно 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8 или 2,9 мг/кг до примерно 3 или 4 мг/кг; или от примерно 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8 или 3,9 мг/кг до примерно 4 мг/кг; от примерно 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 мг/кг до примерно 0,10, 0,20, 0,30 или 0,40 мг/кг; от примерно 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18 или от 0,19 мг/кг до примерно 0,20, 0,30 или 0,40 мг/кг; от примерно 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28 или от 0,29 мг/кг до примерно 0,30 или 0,40 мг/кг; или от примерно 0,30, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38 или 0,39 мг/кг до примерно 0,40 мг/кг.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201, или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 37,5 мг/м² до примерно 1500 мг/м²; от примерно 3,75 мг/м² до примерно 150 мг/м²; или от примерно 0,4 мг/м² до примерно 15 мг/м². В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201, или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, 1000, 1005, 1010, 1015, 1020, 1025, 1030, 1035, 1040, 1045, 1050, 1055, 1060, 1065, 1070, 1075, 1080, 1085, 1090, 1095, 1100, 1105, 1110, 1115, 1120, 1125, 1130, 1135, 1140, 1145, 1150, 1155, 1160, 1165, 1170, 1175, 1180, 1185, 1190, 1195, 1200, 1205, 1210, 1215, 1220, 1225, 1230, 1235, 1240, 1245, 1250, 1255, 1260, 1265, 1270, 1275, 1280, 1285, 1290, 1295, 1300, 1305, 1310, 1315, 1320, 1325, 1330, 1335, 1340, 1345, 1350, 1355, 1360, 1365, 1370, 1375, 1380, 1385, 1390, 1395, 1400, 1405, 1410, 1415, 1420, 1425, 1430, 1435, 1440, 1445, 1450, 1455, 1460, 1465, 1470, 1475, 1480, 1485, 1490, 1495 мг/м² до примерно 1500 мг/м²; от примерно 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 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, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 мг/м² до примерно 150 мг/м²; или от примерно 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 мг/м² до примерно 15 мг/м².

VII. Лекарственные формы.

Подходящие фармацевтические композиции для применения в способах, описанных в настоящем документе, могут быть приготовлены в виде лекарственной формы, которую можно вводить пациенту. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде пероральной дозированной лекарственной формы или парентеральной дозированной лекарственной формы. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде пероральной дозированной лекарственной формы. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная пероральная дозированная лекарственная форма разделена на несколько меньших доз, которые вводят субъекту в течение заранее заданного периода времени с целью снижения токсичности вводимого терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную пероральную дозированную лекарственную форму вводят в виде таблетки или капсулы, содержащей состав с контролируемым высвобождением, которая может включать в себя множество частиц, гранулы, пеллеты, мини-таблетки или таблетки. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде парентеральной дозированной лекарственной формы. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде парентеральной дозированной лекарственной формы выбранной из группы, состоящей из внутривенной (в/в), подкожной (п/к) и внутримышечной (в/м), ректальной (р) и трансдермальной дозированной лекарственной формы. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде дозированной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из стерильных растворов, суспензий, суппозитория, таблеток и капсул. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная композиция нахо-

дится в виде пероральной дозированной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из таблетки, капсулы, капсулы, пастилки, сиропа, жидкости, суспензии и эликсира. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная композиция находится в виде пероральной дозированной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из таблеток, твердых капсул, мягких желатиновых капсул, шариков, гранул, агрегатов, порошков, гелей, твердых и полутвердых форм.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения подходящие формы фармацевтических композиций, предназначенных для применения в способах, описанных в настоящем документе, включают в себя дерматологические композиции, адаптированные для местного введения через кожу.

Дерматологические композиции содержат косметически или фармацевтически приемлемую среду. Указанные дерматологические композиции для местного введения могут включать мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. В одном варианте реализации обычные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основания, загустители, усилители проницаемости кожи и тому подобное могут быть необходимы или желательны и поэтому их можно применять. Примеры подходящих усилителей включают простые эфиры, такие как моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (коммерчески доступный как Transcutol®) и метилэтиловый эфир диэтиленгликоля; поверхностно-активные вещества, такие как лаурат натрия, лаурилсульфат натрия, бромид цетилтриметиламмония, бензалкония хлорид, Полоксамер (231, 182, 184), Твин (20, 40, 60, 80) и лецитин (патент США № 4783450); спирты, такие как этанол, пропанол, октанол, бензиловый спирт и тому подобные; полиэтиленгликоль и его сложные эфиры, такие как полиэтиленгликоль монолаурат; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как мочевины, диметилацетамид (ДМА), диметилформамид (ДМФА), 2-пирролидон, 1-метил-2-пирролидон, этаноламин, диэтианоламин и триэтианоламин; терпены; алканы; и органические кислоты, в частности, лимонную кислоту и янтарную кислоту. Также можно применять Azone® и сульфоксиды, такие как ДМСО и ClOMSO, но они менее предпочтительны.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из форм с замедленным высвобождением, форм с контролируемым высвобождением, форм с отсроченным высвобождением и форм с ответным высвобождением.

VIII. Способы применения.

Композиции и способы, описанные в настоящем документе, находят применение при лечении многих болезненных состояний, включая рак (например, колоректальный рак, рак мозга и глиобластому). В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как меланома глаза, десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль, хондросаркома, лептоменингеальная болезнь, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденокарцинома, СПИД-ассоциированные раки, СПИД-ассоциированная лимфома, рак анального канала и рак прямой кишки, рак аппендикса, астроцитомы и атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как базальноклеточная карцинома, синдром базальноклеточного невуса, синдром Горлина, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоли бронхов, лимфома Беркитта и опухоли спинного мозга. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как карциноидная опухоль, карцинома неизвестной первичной локализации, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль центральной нервной системы, лептоменингеальная болезнь, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, лимфома центральной нервной системы, рак шейки матки, хордома, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронические миело-пролиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома и Т-клеточная лимфома кожи (включая синдром Сезари и фунгоидный микоз (ФМ)). В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак эндометрия, эпендимобластома, эпендимома, рак пищевода, семейство сарком Юинга, экстракраниальные герминогенные опухоли, внегонадные герминогенные опухоли, рак внепеченочных желчных протоков и рак глаз, включая интраокулярную меланому и ретинобластому. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST), герминогенная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль и глиома. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака (рака печени), гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина и гиподермального рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения та-

ких заболеваний, как саркома Капоши и рак почки (почечно-клеточный рак). В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как лимфогранулематоз, рак гортани, рак губ и полости рта, рак печени, рак легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, неходжкинская лимфома и первичная лимфома центральной нервной системы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как макроглобулинемия Вальденстрема (лимфомаплазматическая лимфома), злокачественная фиброзная гистиоцитома костей и остеосаркома, медуллобластома, медуллоэпителиома, меланома, карцинома из клеток Меркеля, мезотелиома, метастатический плоскоклеточный рак шеи с неизвестной первичной локализацией, синдром множественной эндокринной неоплазии, рак ротовой полости, множественная миелома/плазмноклеточное новообразование, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, комплексный кариотип, лейкоз бластной формы, миелодиспластические/миелолифферативные новообразования, множественная миелома и миелолифферативные заболевания. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как рак носовой полости и околоносовых пазух, рак носоглотки и нейробластома. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как рак полости рта, рак губ и полости рта, рак ротоглотки, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома костей, рак яичников, герминогенная опухоль яичников, эпителиальный рак яичников и опухоль яичников с низким злокачественным потенциалом. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как рак поджелудочной железы, папилломатоз, рак околоносовых пазух и носовой полости, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рака глотки, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластома и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоли гипофиза, плевропульмональная бластома, беременность и рак молочной железы, первичная лимфома центральной нервной системы и рак предстательной железы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака прямой кишки, почечно-клеточного рака (почки), рака почечной лоханки и мочеочника, карциномы дыхательных путей с вовлечением NUT-гена на хромосоме 15, ретинобластомы и рабдомиосаркомы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака предстательной железы высокой степени. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака предстательной железы средней степени. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака предстательной железы низкой степени. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения опухоли нервной системы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения опухоли центральной нервной системы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения опухоли периферической нервной системы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения параганглиомы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения феохромоцитомы.

В моделях *in vitro*, моделях на животных и клинических испытаниях у людей соединение (1) (ONC201) обладает противораковой активностью широкого спектра, низкой токсичностью, в том числе незначительными, если таковые имеются, побочными действиями, низкой генотоксичностью и высокой биодоступностью, включая пероральную биодоступность. Благодаря указанным признакам ONC201 и различные аналоги особенно хорошо подходят для пациентов детского возраста. Благодаря этим признакам ONC201 и различные аналоги особенно хорошо подходят для продолжительной терапии, для пациентов с высоким риском, а также для обеспечения длительных ответов или предотвращения рецидива стабильного заболевания или для предотвращения возврата заболевания.

В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака у детей (солидных опухолей у детей, сарком у детей, сарком Юинга у детей, глиом у детей, рака центральной нервной системы у детей, лейкемии у детей и лимфомы у детей).

В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения пролиферативного расстройства кожи, такого как псориаз. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем

документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака слюнных желез, саркомы, синдрома Сезари, рака кожи, рака глаз, карциномы кожи, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы, плоскоклеточного рака шеи с неизвестной первичной локализацией и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из Т-клеточной лимфомы, рака яичек, рака гортани, тимомы и карциномы тимуса, рака щитовидной железы, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника и гестационной трофобластической опухоли. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из карциномы неизвестной первичной локализации, рака неизвестной первичной локализации, необычных раков детского возраста, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака уретры и саркомы матки. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из вагинального рака и рака вульвы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из опухоли Вильмса и гинекологических раков.

В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве терапии первой линии (иногда называемой первичной терапией). В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве терапии второй линии. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве терапии третьей линии. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве "терапии спасения". Термин "терапия спасения", используемый в настоящем документе, обозначает терапевтический агент, который можно принимать в любом режиме после того, как потерпела неудачу первоначальная схема лечения субъекта или после того, как субъект не ответил на первоначальное лечение. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве резервной терапии. В одном варианте реализации резервной терапии указанные композиции применяют в качестве резервного агента для нейтрализации действия первоначального лечения. В одном варианте реализации резервной терапии указанные композиции применяют в качестве резервного агента, который вводят субъекту, который уже имеет резистентность к стандартному или первоначальному лечению. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве неоадьювантной терапии. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная неоадьювантная терапия включает введение субъекту одного или более терапевтических агентов, описанных в настоящем документе, перед основной или первой линией терапии. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная неоадьювантная терапия уменьшает размер или степень рака, подлежащего лечению, перед введением основной или первой линии терапии субъекту, подвергаемого лечению. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве адьювантной терапии. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная адьювантная терапия включает введение субъекту одного или более терапевтических агентов, описанных в настоящем документе, где указанные один или более терапевтических агентов модифицируют действие других терапевтических агентов, которые уже ввели субъекту или одновременно вводят субъекту или последовательно вводят субъекту.

В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, демонстрируют пониженную вероятность лекарственных взаимодействий. В одном варианте реализации настоящего изобретения имипридон, такой как ONC201, или его аналог удаляется из организма пациента прежде, чем сможет взаимодействовать с другим фармацевтически активным веществом.

В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, демонстрируют уровни токсичности, которые облегчают комбинации с другими фармацевтическими агентами.

Способы и композиции, описанные в настоящем документе, не ограничиваются конкретными видами животных. В одном варианте реализации субъект, которого лечат в соответствии со способами и с применением композиций, описанными в настоящем документе, может представлять собой млекопитающее или не представлять собой млекопитающее. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект-млекопитающее включает любое млекопитающее, но не ограничивается ими: человека; не являющихся человеком приматов; грызуна, такого как мышь, крыса или морская свинка; одомашненное животное, такое как кошка или собака; лошадь, корова, свинья, овца, коза, или кролик. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект, не являющийся млекопитающим, включает, но не ограничивается ими: птицу, такую как утку, гусь, курицу или индейку. В одном варианте реализации настоящего изобретения описания указанный субъект представляет собой человека. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные субъекты могут быть любого пола и любого

возраста. Композиции и способы также можно применять для предотвращения рака. Композиции и способы также можно применять для стимуляции иммунной системы.

Способы и композиции, описанные в настоящем документе, не ограничены конкретным возрастом субъекта. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект, которого лечат в соответствии со способами и с применением композиций, описанных в настоящем документе, может быть в возрасте старше 50 лет, в возрасте старше 55 лет, в возрасте старше 60 лет или в возрасте старше 65 лет. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект, которого лечат в соответствии со способами и с применением композиций, описанных в настоящем документе, может быть в возрасте моложе 50 лет, в возрасте моложе 55 лет, в возрасте моложе 60 лет или в возрасте моложе 65 лет.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект, которого лечат в соответствии со способами и с применением композиций, описанных в настоящем документе, может являться пациентом детского возраста. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста младше 18 лет, младше 17 лет, младше 16 лет, младше 15 лет, младше 14 лет, младше 13 лет, младше 12 лет, младше 11 лет, младше 10 лет, младше 9 лет, младше 8 лет, младше 7 лет, младше 6 лет, младше 5 лет, младше 4 лет, младше 3 лет, младше 2 лет, младше 1 года. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста младше 12 месяцев, младше 11 месяцев, младше 10 месяцев, младше 9 месяцев, младше 8 месяцев, младше 7 месяцев, младше 6 месяцев, младше 5 месяцев, младше 4 месяцев, младше 3 месяцев, младше 2 младше, младше 1 месяца. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста младше 4 недель, младше 3 недель, младше 2 недель, младше 1 недели. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста младше 7 дней, младше 6 дней, младше 5 дней, младше 4 дней, младше 3 дней, младше 2 дней или младше 1 дня. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста является новорожденным. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста является недоношенным.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент имеет вес менее 45 кг, вес менее 40 кг, вес менее 35 кг, вес менее 30 кг, вес менее 25 кг, вес менее 20 кг, менее вес менее 15 кг, вес менее 14 кг, вес менее 10 кг, вес менее 5 кг, вес менее 4 кг, вес менее 3 кг, вес менее 2 кг или менее 1 кг.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект получил по меньшей мере один предшествующий терапевтический агент. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект получил по меньшей мере два, по меньшей мере три или по меньшей мере четыре предшествующих терапевтических агентов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный предшествующий терапевтический агент представляет собой ибрутиниб, бортезомиб, карфилзомиб, темозоломид, бевацизумаб, циклофосфамид, гидроксидаунорубицин, винкристин, преднизон, цитарабин, цисплатин, ритуксимаб, 5-фторурацил, оксалиплатин, лейковорин или леналидомид.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанного субъекта лечат облучением. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанного субъекта лечат хирургическим путем. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанного субъекта лечат при помощи адаптивной Т-клеточной терапии.

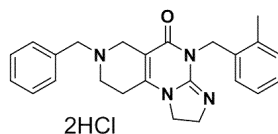
В некоторых вариантах реализации указанный рак больше не реагирует на лечение при помощи ибрутиниба, бортезомиба, карфилзомиба, темозоломида, бевацизумаба, циклофосфамида, гидроксидаунорубицина, винкристина, преднизона, цитарабина, цисплатина, ритуксимаба, 5-фторурацила, оксалиплатина, лейковорина, леналидомида, облучения, хирургии или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, имеют зависимость "доза-эффект" в раковых клетках, которая отличается от зависимости "доза-эффект" тех же самых композиций и способов в нормальных клетках. Зависимость "доза-эффект" для ONC201 по отношению к пролиферации и гибели клеток в нормальных и опухолевых клетках определяли по измерению жизнеспособности клеток после обработки ONC201 в различных концентрациях в течение 72 ч. Тестируемые опухоли включали клеточную линию рака толстой кишки человека (HCT116), клеточную линию опухоли молочной железы (MDA-MB-231), клеточную линию первичной глиобластомы человека (U87). Нормальные тестируемые клетки включали фибробласты крайней плоти человека (HFF), фибробласты легких эмбриона человека (MRC-5) и клеточную линию фибробластов легких человека (WI-38). Доксорубицин использовали в качестве положительного контроля в количестве 1 мкг/мл на нормальных фибробластах. Жизнеспособность нормальных тестируемых клеток составляла по меньшей мере примерно 75% при концентрации примерно 1-5 мг/мл ONC201, в то время как жизнеспособность опухолевых клеток была значительно ниже (например, на уровне 50% или ниже) при той же концентрации ONC201. Кроме того, когда концентрация ONC201 возрастала до значения за пределами примерно 5 мг/мл, жизнеспособность опухолевых клеток падала до уровня ниже 25%, в то время как жизнеспособность нормальных клеток оставалась на уровне примерно 75%. Анализ жизнеспособности клеток на фибробластах легких эмбриона человека (MRC-5) проводили после 72-часовой обработки соединением (1) (5 мкМ) или ДМСО и периода восстановления в среде, полностью свободной от лекарственных

ного средства, после обработки. Восстановление клеток наблюдалось с ONC201, но не с ДМСО.

В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, находят применение при лечении рака у субъекта. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, находят применение при лечении рака у субъекта, который представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтически эффективного количества ONC201 или его аналога или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении: (i) первого терапевтического агента, включая имипридон, такой как ONC201, или его аналог или их фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с (ii) вторым терапевтическим агентом, при этом указанный первый и указанный второй терапевтические агенты вводят одновременно или последовательно. Второй терапевтический агент может представлять собой любой подходящий терапевтический агент, включая любой фармацевтически активный агент, описанный в настоящем документе. Фармацевтически приемлемая соль ONC201 включает дигидрохлоридную соль, приведенную ниже:



Следует понимать, что дигидрохлоридная соль ONC201 или его аналога (включая, но не ограничиваясь ими, соединение формулы (10)) или их альтернативная ди-соль, описанная в настоящем документе, может быть заменена на ONC201 или его аналог в композиции или режиме дозирования, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение синергетической фармацевтической комбинации, или одновременно или последовательно, субъекту, нуждающемуся в таком лечении, где указанная синергетическая фармацевтическая комбинация содержит (i) первый терапевтический агент, содержащий имипридон, такой как ONC201, или его аналог или их фармацевтически приемлемую соль; и (ii) второй терапевтический агент. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, одновременно или последовательно, терапевтически синергетически эффективного количества указанного первого терапевтического агента в комбинации с указанным вторым терапевтическим агентом. В одном варианте реализации указанный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества указанного первого терапевтического агента в комбинации с эффективным количеством указанного второго терапевтического агента, при этом указанная комбинация производит синергетический эффект при лечении *in vivo* рака, чувствительного к комбинации, и при этом указанные первый и второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества указанного первого терапевтического агента в комбинации с эффективным количеством указанного второго терапевтического агента, при этом указанная комбинация производит синергетический эффект при лечении *in vivo* минимального остаточного заболевания, чувствительного к указанной комбинации, и при этом первый и второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно. В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент может быть введен до или перед первым терапевтическим агентом.

В одном варианте реализации указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из солидных опухолей, гемобластозов (liquid tumors), лимфом, лейкозов или миелом.

В одном варианте реализации указанный способ лечения направлен на солидную опухоль, где солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из: рака шейки матки, рака эндометрия, экстракраниальных герминогенных опухолей; внегонадных герминогенных опухолей; герминогенной опухоли; гестационной трофобластической опухоли; рака яичников, герминогенной опухоли яичников, эпителиального рака яичников и опухоли яичников с низким злокачественным потенциалом; рака полового члена, рака предстательной железы; рака молочной железы беременных; рака предстательной железы высокой степени; рака предстательной железы средней степени; рака предстательной железы низкой степени; кастрационно-резистентного рака предстательной железы; рака молочной железы; рака желчных протоков; рака внепеченочных желчных протоков; рака желчного пузыря; гепатоцеллюлярного рака (печени); рака (почечно-клеточного) почки; рака печени, почечно-клеточного рака (почки), рака почечной лоханки и мочеточника; базальноклеточной карциномы; синдрома базально-клеточного невуса, синдрома Горлина, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, папилломатоза, синдрома множественной эндокринной неоплазии; рака поджелудочной железы, рака парашитовидной железы, меланомы глаза; рака глаз; ретинобластомы; злокачественной фиброзной гистиоцитомы; семейства сарком Юинга; десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли; хондросаркомы, саркомы Капоши, рабдомиосаркомы; опухолей спин-

ного мозга, лептоменингеальной болезни, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, хордомы, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, эпендимобластомы, эпендимомы, нейробластомы; опухолей паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластомы; аденокортикальной карциномы; рака костей, остеосаркомы; злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей и остеосаркомы; остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей; карциноидной опухоли, карциномы неизвестной первичной локализации, опухолей бронхов, рака легких, плевропульмональной бластомы; карциномы дыхательных путей с вовлечением NUT-гена на хромосоме 15, астроцитом, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли; атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли центральной нервной системы, краниофарингиомы, глиомы, рака головного мозга, медуллобластомы, медуллоэпителиомы, супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей; опухоли гипофиза; рака желудка, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST), рака мочевого пузыря, рака анального канала и рака прямой кишки, рака аппендикса, рака пищевода, гипоглоточного рака; рака гортани, рака губ и полости рта, метастатический плоскоклеточный рак шеи с неизвестной первичной локализацией, рака ротовой полости, рака носовой полости и околоносовых пазух, рака носоглотки, рака полости рта, рака губ и полости рта, рака ротоглотки, рака околоносовых пазух и носовой полости, рака глотки; рака головы и шеи и мезотелиомы.

В одном варианте реализации способ лечения направлен на лимфому, выбранную из группы, состоящей из: диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, СПИД-ассоциированной лимфомы, Т-клеточной лимфомы кожи, синдрома Сезари, фунгоидного микоза (ФМ); гистиоцитоза; лимфомы Беркитта и лимфомы центральной нервной системы; неходжкинской лимфомы и первичной лимфомы центральной нервной системы, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема; фунгоидного микоза; первичной лимфомы центральной нервной системы; лимфоплазмоцитарной лимфомы и первичной лимфомы центральной нервной системы.

В одном варианте реализации способ лечения направлен на неходжкинскую лимфому (НХЛ), выбранную из группы, состоящей из мантийноклеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, лимфоплазмоцитарной НХЛ, макроглобулинемии Вальденстрема и лимфом кожи.

В одном варианте реализации способ лечения направлен на лейкоз, выбранный из группы, состоящей из: острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронических миелопролиферативных заболеваний; волосатоклеточного лейкоза; острого миелоидного лейкоза (ОМЛ); хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ); и гистиоцитоза из клеток Лангерганса.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на острый лейкоз, выбранный из группы, состоящей из острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, хронического лимфобластного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома и миелопролиферативного заболевания.

В одном варианте реализации способ лечения направлен на миелому, выбранную из группы, состоящей из: IgA-миеломы; IgG-миеломы; IgM-миеломы; IgD-миеломы; IgE-миеломы; легкоцепочечной миеломы; несекретирующей миеломы; комплексного кариотипа, лейкоза в бластной форме, множественной миеломы/плазмноклеточного новообразования, множественной миеломы, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопопролиферативных новообразований и миелопопролиферативных заболеваний.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на опухоль периферической нервной системы. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на параганглиому. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на феохромоцитому.

В одном варианте реализации настоящего изобретения лечение рака включает предотвращение роста опухоли у субъекта, страдающего раком. В одном варианте реализации настоящего изобретения лечение рака включает предотвращение образования раковых метастаз у субъекта с раком. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лечение рака включает направленное лечение минимального остаточного заболевания у субъекта, страдающего раком, для которого известно, что он имеет минимальное раковое остаточное заболевание, или у субъекта с риском наличия минимального остаточного заболевания.

Это может быть показано после лечения первичной опухоли хирургическим путем и/или того, как была начата химиотерапия (лучевая терапия) или была определена ее эффективность. Диссеминированные опухолевые клетки могут находиться в состоянии покоя и часто химиотерапия (лучевая терапия) не может их атаковать. Пролеченный таким образом пациент, казалось бы, находится в состоянии исцеления, и упоминается как с "минимальным остаточным заболеванием". Тем не менее, покоящиеся опухолевые клетки обладают потенциалом формирования метастаз, если они становятся метастазирующими клетками из-за стимула роста после длительного состояния покоя.

Термин "минимальное остаточное заболевание" обозначает небольшое количество раковых клеток, которое остается у субъекта во время лечения или после лечения, когда субъект находится в стадии ремиссии (не проявляет никаких симптомов или признаков заболевания). Способы, описанные в настоя-

щем документе, предпочтительно применяют к формам заболеваний, перечисленным в настоящем документе, включая взрослые и детские формы этих заболеваний.

В одном варианте реализации указанный способ лечения подходит для лечения аутоиммунного заболевания. Аутоиммунные заболевания включают, но не ограничиваются, очаговую алопецию, антифосфолипидный, аутоиммунный гепатит, целиакию, диабет типа 1, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, болезнь Хашимото, гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительное заболевание кишечника, воспалительные миопатии, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз печени, псориаз, ревматоидный артрит, склеродермию, синдром Шегрена, системную красную волчанку и витилиго.

В одном варианте реализации способ лечения согласно настоящему изобретению подходит для лечения аутоиммунных и воспалительных расстройств периферической нервной системы, таких как боковой амиотрофический склероз (болезнь Лу Герига), из-за различных причин, таких как нарушения обмена веществ, которые включают диабет, недостаток витаминов B12 и фолиевой кислоты, химиотерапевтических препаратов и препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции, ядов, которые вызывают повреждение периферических нервов, раков, которые развиваются в периферические нейропатии, а также паранеопластические синдромы, злоупотребления алкоголем, хронических заболеваний почек, травм, которые вызывают сдавливание нервов и другие поражения, инфекций, таких как болезнь Лайма, синдром Гийена-Барре, болезни соединительной ткани, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, системной красной волчанки, некоторых воспалительных состояний, таких как саркоидоз, целиакия, наследственных заболеваний, таких как синдром Шарко-Мари-Тута, атаксия Фридрейха, и/или идиопатии, где не найдено никакой определенной причины, но воспалительные и/или аутоиммунные механизмы являются причиной возникновения заболевания.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения подходит для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний с проявлениями на глазах. Такие проявления на глазах включают, но не ограничиваются, глазной рубцовый пемфигоид, язву роговицы Морена, различные формы увеита, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, узелковый полиартрит, рецидивирующий полихондрит, гранулематоз Вегенера, склеродермию, болезнь Бехчета, болезнь Рейтера, воспалительное заболевание кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) и анкилозирующий спондилоартрит, пигментную дистрофию сетчатки, дегенерацию желтого пятна, сухой кератоконъюнктивит, склерит, эписклерит, кератит, периферическое изъязвление роговицы, и менее распространенные заболевания, такие как хориоидит, васкулит сетчатки, эписклеральные узелки, отслоения сетчатки, и/или отек желтого пятна.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения подходит для лечения острого отторжения аллотрансплантата у пациентов после трансплантации. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения подходит для лечения ишемического инсульта. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения воспалительных заболеваний, включая артрит, псориаз, астму и колит.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент содержит фармацевтически приемлемую моно-соль ONC201 или его аналога (например, соединения формулы (10)). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент содержит фармацевтически приемлемую ди-соль ONC201 или его аналога (например, соединения формулы (10)). Как описано в настоящем документе, некоторые аналоги могут представлять собой три-соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный первый терапевтический агент содержит ONC201 или его аналог (например, соединение формулы (10)) в форме фармацевтически приемлемой моно- или ди-соли, выбранной из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, бисульфата, сульфатов, фосфатов, фумаратов, сукцинатов, оксалатов и лактатов, бисульфатов, гидроксидов, тартрата, нитрата, цитрата, битартрата, карбоната, малата, малеата, фумаратсульфоната, метилсульфоната, формиата, ацетата и карбоксилата. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент содержит ONC201 или его аналог в форме фармацевтически приемлемой моно- или ди-соли, выбранной из п-толуолсульфоната, бензолсульфоната, метансульфоната, оксалата, сукцината, тартрата, цитрата, фумарата и малеата. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент содержит ONC201 или его аналог в форме фармацевтически приемлемой моно- или ди-соли, содержащей противоион, выбранный из группы, состоящей из аммония, натрия, калия, кальция, магния, цинка, лития, и/или противоионов, таких как противоионы метиламино, диметиламино, диэтиламино, триэтиламино и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент содержит соединение, описанное в настоящем документе, в форме галогенидной ди-соли, такой как дигидрохлоридная или дигидробромидная соль.

В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит противораковый агент. В одном варианте реализации указанного способа лечения второй терапевтический агент выбран из активина, акларубина, актодизола, акронина, адозелезина, альдеслейкина, алитретиноина, аллопуринола, алтретамина, амбозицина, аметантрона, амифостина, аминоглутетида, амсакрина, анастрозола, антрамицина, триоксида мышьяка, аспарагиназы, асперлина, азациитидина,

азетепы, азотомидина, батимастата, бензодепы, бевацизумаба, бикалутамида, бисантрена, биснафида димезилата, бизелезина, блеомицина, бреквинара, бропиримина, бусульфана, кактиномицина, калустерона, капецитабина, карацемида, карбетимера, карбоплатина, кармустина, карубицина, карзелезина, цедефингола, целекоксиба, хлорамбуцила, циролемицина, цисплатина, кладрибина, криснатола мезилата, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, децитабина, дексормаплатина, деазагуанина, деазагуанина мезилата, диазиковна, доцетаксела, доксорубицина, дролоксифена, дромостанолон, дуазомицина, эдатрексата, элфомитина (eflomithine), элсамитруцина, энлоплатина, энпромата, эпипропидина, эпирубицина, эрбулозола, эзорубицина, эстрамустина, этанидазола, этопозид, этоприна, фадрозол, фазарабина, фенретиноид, флоксуридина, флударабина, фторурацила, фторцитидина, фосквидона, фостриецина, фулвестранта, гемцитабина, гидроксимочевина, идарубицина, ифосфамида, илмофосина, интерлейкина II (IL-2, включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферона α -2a, интерферона α -2b, интерферона α -n1, интерферона α -n3, интерферона β -1a, интерферона гамма-1b, ипроплатина, иринотекана, ланреотида, летрозол, лейпролида, лиарозол, лометрексол, ломустина, лозоксантрон, масопрокол, майтанзина, мехлорэтамид гидрохлорида, мегестрола, меленгестрола ацетата, мелфалана, меногарил, меркаптопурина, метотрексат, метопринал, метуредепы, митиндомида, митокарпина, митокромидина, митогиллина, митомалина, митомицина, митоспера, митотана, митоксантрон, микофеноловой кислоты, неларабина, нокадазол, ногаламицин, ормаплатина, окисурана, паклитаксела, пегаспаргазы, пелиомицин, пентамустина, епмоидин, перфосфамида, пипоброман, пипосульфана, пироксантрон гидрохлорида, пликамицин, племестан, порфимер, порфириомидин, преднимустин, прокарбазин, пуриомидин, пиразофурина, рибопринал, роглетимид, сафингола, семустин, симтразена, спарфосат, спарсомицин, спирогермания, спиромустин, спиролатин, стрептониридин, стрептозоцин, сулофенур, тализомицин, тамоксифен, текогалан, тегафур, телоксантрон, темопорфин, тенипозид, тероксирон, тестолактон, тиамипринал, тиогуанин, тиотепы, тиазофурина, тирапазамина, топотекан, торемифен, трестолон, трициридин, триметрексат, трипторелин, тубулозол, урацилового иприта, уредепы, вапреотида, вертепорфин, винбластин, винкристин сульфат, виндизин, винепидин, винглицинат, винлейрозин, винорелбин, винрозидин, винзолидин, ворозол, зениплатин, зиностатин, золедронат, зорубин и их комбинаций.

В одном варианте реализации указанного способа лечения второй терапевтический агент выбран из: аналогов гормонов и антигормонов, ингибиторов ароматазы, агонистов и антагонистов ЛГ-РГ, ингибиторов факторов роста, антител к фактору роста, антител к рецептору фактора роста, ингибиторов тирозинкиназы; антиметаболитов; противоопухолевых антибиотиков; производных платины; алкилирующих агентов; антимитотических агентов; ингибиторов тубулина; ингибиторов PARP, ингибиторов топоизомеразы, ингибиторов серин/треонинкиназы, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов белок-белковых взаимодействий, ингибиторов MEK, ингибиторов ERK, ингибиторов IGF-1R, ингибиторов рецептора ErbB, аналогов рапамицина, амифостин, анагелида, клодроната, филграстин, интерферона, интерферона α , лейковорин, ритуксимаб, прокарбазин, левамизол, месны, митотан, памидронат и порфимер, 2-хлордезоксиденозин, 2-фтордезоксидитидин, 2-метоксистероид, 2C4,3-алетин, 131-I-TM-601, 3CRA, 7-этил-10-гидроксикампитотетин, 16-азаэпотилона B, A 105972, A 204197, абиратерон, альдеслейкин, алитретиноин, алловектин-7, алтретамин, альвоцидидин, амонафид, антрапирозол, AG-2037, AP-5280, апазиковна, апамина, аранозы, арглабин, арзоксифен, атаместан, атрасентан, ауристатин PE, ABT-199 (венетоклакс), ABT-263 (навитоклакс), AVLБ, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаб), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниб), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиб), авастин, AZD-2014, азацитидин, азаэпотилона B, азонофид, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаб, BEZ-235, бирикодар дицитрат, BCX-1777, BKM-120, блеоцин, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниб, томовока), BIBF 1120 (варгатеф), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицин A, блеомицин B, бриваниб, бриостатин-1, бортезомиб, бросталлицин, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриол, канертиниб, канфосфамида, капецитабин, карбоксифталатоплатин, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксим, цефлатонин, цефтриаксон, целекоксиб, целмолейкин, цемадотин, CH4987655/RO-4987655, хлортианнизен, циленгитид, циклоспорин, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, клофарабин, колхицин, комбретастатин A4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофидин 52, CTP-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксорубицин, цитарабин, D 24851, децитабин, дезоксорубицин, дезоксирубицин, дезоксиформидин, депсипептид, дезоксиэпотилона B, дексаметазон, дексразоксанет, диэтилстилбестрол, дифломотекан, дидокс, DMDC, доластатин 10, доранидазол, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексат, эдотретида, эфаксоксирал, эфлорнитин, ингибиторов EGFR, EKB-569, EKB-509, энзастаурин, энзалутамид, элсамитруцин, эпотилона B, эпратузимаб, ER-86526, эрлотиниб, ET-18-OCN3, этинилцитидин, этинилэстероид, эксатекан, эксатекан мезилат, экземестан, экзисулин, фенретиноид, фигитумумаб, флоксуридин, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместан, фотемустин, галарубицин, галлия мальтолат, гефитиниб, гемтузимаб, гима-

текана, глюофосаида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиба), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, иммуногена G17DT, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниба), GSK-2118436 (дабрафениба), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламина, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуроновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибритутомаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаба), иммунола, индисулама, интерферона α -2a, интерферона α -2b, пегилированного интерферона α -2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофулвена, изогомогалихондриина-В, изофлавола, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетокконазола, KW-2170, KW-2450, лобоплатина, лефлуномида, леногратима, лейпролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, лютеция тексафирина, лометрексола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосаида, маримастата, мехлорэтамидина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGX, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, MK-2206, MK-0646 (далотузумаба), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицирина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, 06-бензилгуанина, облимесена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниба), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пэгфилгратима, PCK-3145, пэгфилгратима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, PEG-паклитаксела, альбумин-стабилизированного паклитаксела, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифосина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениба), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликмицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, квинамеда, квинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторной тирозинкиназы (RTK), ревимиды, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAB, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SANA, сарграмостима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитолы, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спиролатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацединалаина, талапорфина, тарцева, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоломида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, трасзутумаба (traszutumab), тремелимумаба, третиноина, триацетилуридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тайкерба/тайверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибика, кселола, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент выбран из тамоксифена, торемифена, ралоксифена, фулвестранта, мегестролацетата, флутамида, нилутамида, бикалутамида, аминоклутетимида, ципротерона ацетата, финастериды, бусерелинацетата, флудрокортизона, флуоксиместерона, медроксипрогестерона, октреотида и их комбинаций. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент выбран, без ограничения, из группы, состоящей из агонистов ЛГ-РГ и антагонистов ЛГ-РГ. В одном варианте реализации агонист ЛГ-РГ выбран из ацетата гозерелина, ацетата люпролида, памоата трипторелина и их комбинаций. В одном варианте реализации указанный второй терапевтический агент содержит антагонист ЛГ-РГ, выбранный из комбинаций Дегареликса, Цетрореликса, Абареликса, Озареликса, их комбинаций с Дегареликсом. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор фактора роста. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор фактора роста выбран из ингибиторов: фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобных факторов роста (IGF), эпидермального фактора роста человека (HER), фактора роста гепатоцитов (HGF) и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации эпидермальный фактор роста человека (HER) выбран из HER2, HER3 и HER4.

В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор тирозинкиназы. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения

ингибитор тирозинкиназы выбран из цетуксимаба, гефитиниба, иматиниба, лапатиниба и трастузумаба и их комбинаций. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор ароматазы. В одном варианте реализации указанного способа лечения ингибитор ароматазы выбран из анастрозола, летроззола, лиарозола, ворозола, экземестана, атаместана и их комбинаций.

В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит антиметаболит. В одном варианте реализации указанного способа лечения антиметаболит содержит антифолат. В одном варианте реализации указанного способа лечения антифолат выбран из метотрексата, ралтитрекса, аналогов пиримидина и их комбинаций. В одном варианте реализации указанного способа лечения антиметаболит содержит аналог пиримидина. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный аналог пиримидина выбран из 5-фторурацила, капецитабина, гемцитабина и их комбинаций. В одном варианте реализации указанного способа лечения антиметаболит содержит аналог пурина или аналог аденозина. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный аналог пурина или аналог аденозина выбраны меркаптопурина, тиогуанина, кладрибина и пентостатина, цитарабина, флударабина и их комбинаций. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит противоопухолевый антибиотик. В одном варианте реализации способа лечения указанный противоопухолевый антибиотик выбран из антрациклинов, доксорубина, даунорубина, эпирубина и идарубина, митомицина-С, блеомицина, дактиномицина, пликамицина, стрептозоцина и их комбинаций. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит производное платины. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанное производное платины выбрано из группы, состоящей из цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина и их комбинаций. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит алкилирующий агент. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный алкилирующий агент выбран из эстрамустина, мехлорэтамидина, мелфалана, хлорамбуцила, бусульфана, дакарбазина, циклофосфамида, ифосфамида, темозоламида, нитрозомочевина и их комбинаций. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит нитрозомочевину. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанная нитрозомочевина выбрана из кармустина, ломустина, тиотепа и их комбинаций. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит антимитотический агент. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный антимитотический агент выбран из алкалоидов барвинка и таксанов. В одном варианте реализации способа лечения указанный таксан выбран из паклитаксела, доцетаксела и их комбинаций. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанные алкалоиды барвинка выбраны из винбластина, виндезина, винорелбина, винкристина и их комбинаций. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор топоизомеразы. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанная топоизомераза представляет собой эпиподофиллотоксин. В одном варианте реализации способа лечения указанной топоизомеразы, который является эпиподофиллотоксином, выбран из этопозиды, этопозифоса, тенипозиды, амсакрина, топотекана, иринотекана, митоксантрона и их комбинаций. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор серин/треонинкиназы. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный ингибитор серин/треонинкиназы выбран из ингибиторов PDK 1, ингибиторов B-Raf, ингибиторов mTOR, ингибиторов mTORC1, ингибиторов PI3K, двойных ингибиторов mTORC1/PI3K, ингибиторов STK 33, ингибиторов AKT, ингибиторов PLK 1, ингибиторов CDK, ингибиторов киназы Auroga и их комбинаций. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор тирозинкиназы. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор PTK2/FAK. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор белок-белковых взаимодействий. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный ингибитор белок-белковых взаимодействий выбран из IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX и их комбинаций. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит аналог рапамицина. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный аналог рапамицина выбран из группы, состоящей из эверолимуса, темсилолимуса, ридафоролимуса, сиролимуса и их комбинаций. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент выбран из амифостина, анагрелида, клондроната, филграстина, интерферона, интерферона альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната и порфимера и их комбинаций. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент выбран из 2-хлордезоксиденозина, 2-фтордезоксиденозина, 2-метоксиэстрадиола, 2C4,3-алетина, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-этил-10-гидроксикампитотетина, 16-азаэпотилона B, A 105972, A 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, альвоцидиба, амонафида, аттрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиковона, апамина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, ABT-199 (венетоклакса), ABT-263 (навитоклакса), AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479

(ганитумаба), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниба), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиба), авастина, AZD-2014, азацитидина, азаэпотилона В, азонафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, BKM-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниба, томтовока), BIBF 1120 (варгатефа), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целкоксиба, целмолейкина, цемадотина, CH4987655/RO-4987655, хлортианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастатина А4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицина 52, CTP-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксорибуцина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксорибуцина, дезоксирубицина, дезоксикоформицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфпроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, EKB-569, EKB-509, энзастаурина, энзалутамида, элсамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, эксатекана, эксатекана мезилата, экземестана, экзисулинда, фенретиноид, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, галлия мальтолата, гефитиниба, гемтузумаба, гиматекана, глюфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиба), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, иммуногена G17DT, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниба), GSK-2118436 (дабрафениба), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламина, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуроновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибритутомаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаба), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофулвена, изогомогалихондрин-В, изофлавоноид, изотретиноин, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобоплатина, лефлуномида, ленограстима, лейпролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, лютеция тексафирина, лометрексола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримаастата, мехлорэтамина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGv, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, MK-2206, MK-0646 (далотузумаба), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицирина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, Об-бензилгуанина, облимесена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниба), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патуилона, пэгфилграстима, PCK-3145, пэгфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, PEG-паклитаксела, альбумин-стабилизированного паклитаксела, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифосина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениба), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола О, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, квинамеда, квинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторной тирозинкиназы (RTK), ревимида, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SAHA, сарграмогестима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, со-рафениба, спироплатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацединолина, талапорфина, тарцева, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоломида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, трасзутумаба (traszutumab), тремелимумаба, третиноина, триацетилуридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тайкерба/тайверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлурина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселола, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598,

ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит стероид, включая дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, гидрокортизон, триамцинолон, бетаметазон и кортивазол. В одном варианте реализации указанный другой терапевтический агент содержит противорвотное средство. Указанные противорвотные средства включают, но не ограничиваются ими, агонисты рецептора 5-HT₃ (такие как доласетрон, гранисетрон, ондансетрон, трописетрон, палонсетрон и миртазапин), агонисты дофамина (такие как домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прохлорперазин, ализаприд, прохлорперазин и метоклопрамид), антагонисты рецептора NK1 (такие как апрепитант и касопитант), антигистаминные средства (такие как циклизин, дифенгидрамин, дименгидринат, доксиламин, меклизин, прометазин, гидроксизин), каннабиноиды (такие как каннабис, дронабинол, набилон и сативекс), бензодиазепины (такие как мидазолам и лоразепам), антихолинергические вещества (такие как гиосцин), триметобензамид, имбирь, эметрол, пропופол, мяту перечную, мусцимол и ажгон.

Фармацевтические композиции можно вводить субъекту с помощью любого подходящего пути введения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально, парентерально, трансдермально или трансмукозально. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту парентерально. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту посредством парентерального пути введения, выбранного из группы, состоящей из внутривенного (в/в), подкожного (п/к) и внутримышечного (в/м) пути. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту посредством пути введения, выбранного из ректального и трансдермального пути. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из стерильных растворов, суспензий, суппозиторий, таблеток и капсул. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в пероральной лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, каплеты, капсулы, пастилки, сиропа, жидкости, суспензии и эликсира. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в пероральной лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из таблеток, твердых капсул, мягких желатиновых капсул, шариков, гранул, агрегатов, порошков, гелей, твердых и полутвердых форм.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из форм с замедленным высвобождением, форм с контролируемым высвобождением, форм с отсроченным высвобождением и форм с ответным высвобождением.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в сутки. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в соответствии с редким режимом дозирования (например, вводят один раз в неделю или менее часто). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в соответствии с частым режимом дозирования (например, вводят чаще одного раза в неделю). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в неделю. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз каждые четыре недели. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту два раза в неделю. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз каждые две недели. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз каждые три недели. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде повторяющегося цикла один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз каждые четыре недели или их комбинаций.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении: (i) первого терапевтического агента, включая соединение, содержащее имипридон, такой как ONC201, или его аналог, или их фармацевтически приемлемую соль в комбинации со (ii) вторым терапевтическим агентом, при этом указанный первый терапевтический агент и указанный второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно; и дополнительно включает определение экспрессии генов стрессового ответа эндоплазматического ретикулума (ЭР) в биологическом образце. В одном варианте реализации указанный ген стрессового ответа эндоплазматического ретикулума выбран из группы, которая включает, но не ограничивается ими, C/EBP-гомологичный белок (CHOP), фактор активации транскрипции 3 (ATF3), и как CHOP, так и ATF3. В одном варианте реализации указанный ген стрессового ответа эндоплазматического ретикулума выбран из группы, которая включает, но не ограничивается ими: ATF3, фактора активации транскрипции 3 (ATF3), CHOP, IRE1, белка связывающего иммуноглобулины (BiP), фактора инициации эукариотической транс-

ляции 2A (EIF2a), X-бох-связывающего белка 1 (XBP1). Указанный биологический образец может представлять собой опухоль, мононуклеарные клетки периферической крови или биопсию кожи. Указанный биологический образец может быть получен до, во время или после введения лекарственного средства. В одном варианте реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы первого терапевтического агента для достижения индукции примерно 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600 или более 600% одного или более гена стрессового ответа ЭР. В одном варианте реализации указанный способ лечения дополнительно включает корректировку дозы первого терапевтического агента для достижения индукции примерно от 50% примерно до 100%, примерно от 100% примерно до 150%, примерно от 150% примерно до 200%, примерно от 200% примерно до 250%, примерно от 250% примерно до 300%, примерно от 300% примерно до 350%, примерно от 350% примерно до 400%, примерно от 400% примерно до 450%, примерно от 450% примерно до 500%, примерно от 500% примерно до 550%, примерно от 550% примерно до 600%, или более 600% гена стрессового ответа ЭР. В одном варианте реализации указанный способ лечения дополнительно включает корректировку дозы первого терапевтического агента для достижения индукции примерно от 50% примерно до 100%, примерно от 100% примерно до 200%, примерно от 200% примерно до 300%, примерно от 300% примерно до 400%, примерно от 400% примерно до 500%, примерно от 500% примерно до 600%, или более 600% гена стрессового ответа ЭР.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении: (i) первого терапевтического агента, включая соединение, содержащее имипридон, такой как ONC201, или его аналог, или их фармацевтически приемлемую соль в комбинации со (ii) вторым терапевтическим агентом, при этом указанный первый терапевтический агент и указанный второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно; и дополнительно включает определение экспрессии протеасомальной активности в биологическом образце. В одном варианте реализации указанная протеасомальная активность может представлять собой химотрипсин-подобную, трипсин-подобную и/или каспаза-подобную активность. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный биологический образец может представлять собой опухоль, мононуклеарные клетки периферической крови или клетки кожи. Указанный биологический образец может быть получен до, во время или после введения лекарственного средства. В одном варианте реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы для достижения ингибирования примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, или примерно 100% протеасомальной активности. В одном варианте реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы для достижения ингибирования по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% протеасомальной активности. В одном варианте реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы для достижения ингибирования примерно 20% примерно до 30%, примерно 30% примерно до 40%, примерно 40% примерно до 50%, примерно 50% примерно до 60%, примерно 60% примерно до 70%, примерно 70% примерно до 80%, примерно 80% примерно до 90%, или более 90% протеасомальной активности.

В аспекте, приведенном в настоящем документе, представлены способы лечения, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, комбинации первого терапевтического агента, включая имипридон, такой как ONC201, его аналога или их фармацевтически приемлемой соли (например, ди-соли или три-соли) и второго терапевтического агента, указанный способ включает:

- (i) введение субъекту первого терапевтического агента;
- (ii) ожидание, пока не истечет заранее заданное время ожидания после времени введения первого терапевтического агента субъекту; и/или пока побочные эффекты будут устранены или устраняются; и
- (iii) введение второго терапевтического агента субъекту, при этом заранее заданное время ожидания выбирается так, чтобы получить замедленное терапевтическое действие первого терапевтического агента без повышенного риска возможных комбинированных токсических эффектов первого и второго терапевтических агентов. В одном варианте реализации способа лечения указанное заранее заданное время ожидания определяют на основании скорости клиренса соединения первого терапевтического агента или его метаболита. В одном варианте реализации указанного способа лечения заранее заданное время ожидания определяют путем количественной оценки функции почек и параметров почек. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанное заранее заданное время ожидания определяют с помощью анализов для определения функции почек, где анализ выбирают из группы, состоящей из уровня в сыворотке соединения первого терапевтического агента или его метаболита; скорости выведения соединения первого терапевтического агента или его метаболита; 24-часового почечного клиренса соединения первого терапевтического агента или его метаболита.

В одном варианте реализации указанного способа лечения указанное заранее заданное время ожидания по существу равно времени, требуемому для системного выведения соединения первого терапев-

тического агента или его метаболита из тела субъекта. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанное заранее заданное время ожидания по существу равно времени, требуемому для выведения почками соединения первого терапевтического агента или его метаболита из тела субъекта. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанное заранее заданное время ожидания по существу равно времени, требуемому для выведения печенью соединения первого терапевтического агента или его метаболита из тела субъекта. В одном варианте реализации указанного способа лечения, заранее заданное время ожидания по существу равно времени, требуемому для общего выведения соединения первого терапевтического агента или его метаболита из тела субъекта. В одном варианте реализации способа лечения заранее заданное время ожидания составляет примерно 4 ч. В других вариантах реализации время ожидания составляет 1 сутки. В одном варианте реализации указанное время ожидания составляет период, пока не пройдет $C_{\max}$ соединения первого терапевтического агента. В других вариантах реализации время ожидания составляет период, после которого большинство побочных действий устранены или устраняются. В одном варианте реализации способа лечения заранее заданное время ожидания составляет примерно 2 дня, примерно 3 дня, примерно 4 дня, примерно 5 дней, примерно 6 дней или примерно 7 дней. В одном варианте реализации способа лечения заранее заданное время ожидания составляет в диапазоне примерно от 1 до 7 дней, примерно от 1 до 6 дней, примерно от 1 до 5 дней, примерно от 1 до 4 дней, примерно от 1 до 3 дней или примерно от 1 до 2 дней. В одном варианте реализации время ожидания составляет до 3 недель. Вышеприведенное считается "терапевтическими периодами времени".

Когда порядок введения является обратным, время для введения указанного первого терапевтического агента наступает тогда, когда проходит $C_{\max}$ указанного второго терапевтического агента (то есть первого из вводимых лекарственных средств). В одном варианте реализации введение указанного первого терапевтического агента можно проводить после того, как большинство или по существу все первое введенное лекарственное средство будет удалено из организма или токсические эффекты первого введенного лекарственного средства будут устранены или устраняются.

В одном варианте реализации указанный способ лечения дополнительно включает мониторинг уровня соединения первого терапевтического агента или его метаболита у субъекта с помощью оценки фармакокинетических показателей. В некоторых таких вариантах реализации контроль уровня соединения первого терапевтического агента или его метаболита у субъекта с помощью оценки фармакокинетических показателей включает построение фармакокинетического профиля соединения первого терапевтического агента или его метаболита для субъекта с использованием концентрации соединения первого терапевтического агента или его метаболита по меньшей мере в двух образцах, полученных от указанного субъекта в моменты времени, подходящие для создания фармакокинетического профиля. В одном варианте реализации способа, который включает наблюдение за уровнями соединения первого терапевтического агента или его метаболита у субъекта с помощью фармакокинетических показателей, забор образцов у субъекта осуществляют по месту лечения или по месту применения путем забора образцов или самостоятельного забора образцов при помощи устройств по месту лечения или устройств по месту использования или в матрицы, пригодные для хранения образцов, до количественного определения в лаборатории. В одном варианте реализации указанного способа лечения каждое из устройств по месту лечения или устройств по месту применения способно количественно определять соединение первого терапевтического агента или его метаболита. В одном варианте реализации способа, который включает наблюдение за уровнями соединения первого терапевтического агента или его метаболита у субъекта, забор одного или более образцов у субъекта осуществляют по месту лечения или по месту применения при помощи устройства для проведения биопсии для анализа устройствами по месту лечения или устройствами по месту использования или для хранения образцов до количественного определения в лаборатории. В одном варианте реализации биопсию выполняют после истечения временного интервала в 3-8 ч после введения первого терапевтического агента указанному субъекту. В одном варианте реализации биопсию выполняют после истечения временного интервала в 3-24 ч после введения первого терапевтического агента указанному субъекту. В одном варианте реализации биопсию выполняют после истечения временного интервала в 8-24 ч после введения первого терапевтического агента указанному субъекту. В одном варианте реализации биопсию выполняют после истечения временного интервала в 2 суток после введения первого терапевтического агента указанному субъекту. В одном варианте реализации биопсию выполняют после истечения временного интервала в 3 суток после введения первого терапевтического агента указанному субъекту. В одном варианте реализации биопсию выполняют после истечения временного интервала в 4 суток после введения первого терапевтического агента указанному субъекту. В одном варианте реализации биопсию выполняют после истечения временного интервала в 1-7 суток после введения первого терапевтического агента.

В одном варианте реализации настоящего изобретения фармакокинетический профиль включает фармакокинетические параметры, подходящие для регулирования дозирования первого терапевтического агента субъекту, подлежащего лечению. В одном варианте реализации настоящего изобретения $C_{\max}$ первого терапевтического агента после его введения указанному субъекту находится в диапазоне примерно от 1000 до 1500 нг/дл в течение терапевтического периода времени. В одном варианте реализации

$C_{\max}$ составляет менее 1500 и более 85 нг/дл в течение терапевтического периода времени. В одном варианте реализации настоящего изобретения $C_{\max}$ первого терапевтического после его введения указанному субъекту находится в диапазоне примерно от 1000 до 1500 нг/мл в течение терапевтического периода времени. В одном варианте реализации $C_{\max}$ составляет менее 1500 нг/дл и более 85 нг/дл в течение терапевтического периода времени.

В одном варианте реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотки) (" $C_{\max}$ ") субъекта после введения указанному субъекту составляет от примерно 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 или 1490 нг/дл до примерно 1500 нг/дл; от примерно 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/дл до примерно 150 нг/дл; или от примерно 10, 10,5, 11, 11,5, 120, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/дл до примерно 15 нг/дл.

В одном варианте реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотки) (" $C_{\max}$ ") субъекта после введения указанному субъекту составляет от примерно 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 или 1490 нг/мл до примерно 1500 нг/мл; от примерно 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/мл до примерно 150 нг/мл; или от примерно 10, 10,5, 11, 11,5, 120, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/мл до примерно 15 нг/мл.

В одном варианте реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотки) (" $C_{\max}$ ") субъекта после введения указанному субъекту выбрана из примерно 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 или 1490 нг/дл. В одном варианте реализации $C_{\max}$ первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотки) (" $C_{\max}$ ") субъекта после введения указанному субъекту выбрана из примерно 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/дл. В одном варианте реализации $C_{\max}$ первого терапевтического агента после введения выбрана из примерно 10, 10,5, 11, 11,5, 120, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/дл.

В одном варианте реализации $C_{\max}$ первого терапевтического агента после введения выбрана из примерно 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 или 1490 нг/мл. В одном варианте реализации $C_{\max}$ первого терапевтического агента после введения выбрана из примерно 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/мл. В одном варианте реализации $C_{\max}$ первого терапевтического агента после введения выбрана из примерно 10, 10,5, 11, 11,5, 120, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/мл.

В одном варианте реализации $C_{\max}$ первого терапевтического агента после введения выбрана из примерно 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485, 1495 или 1500 нг/дл. В одном варианте реализации $C_{\max}$ первого терапевтического агента после введения выбрана из примерно 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 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, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/дл. В одном варианте реализации $C_{\max}$ первого терапевтического агента после введения выбрана из примерно 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/дл.

В одном варианте реализации $C_{\max}$ первого терапевтического агента после введения выбрана из примерно 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285,

295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485, 1495 или 1500 нг/мл. В одном варианте реализации $C_{\max}$ первого терапевтического агента после введения выбрана из примерно 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 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, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/мл. В одном варианте реализации $C_{\max}$ первого терапевтического агента после введения выбрана из примерно 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/мл.

В одном варианте реализации $C_{\max}$ первого терапевтического агента после введения варьируется от 85 нг/дл до 1500 нг/дл; от примерно 8,5 нг/дл до 150 нг/дл; или от примерно 0,85 нг/дл до 15 нг/дл. В одном варианте реализации $C_{\max}$ первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) субъекта после введения выбрана из примерно 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485 или 1495 нг/дл до примерно 1500 нг/дл; от примерно 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 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, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/дл до примерно 150 нг/дл; или от примерно 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/дл до примерно 15 нг/дл.

В одном варианте реализации $C_{\max}$ первого терапевтического агента после введения варьируется от 85 нг/мл до 1500 нг/мл; от примерно 8,5 нг/мл до 150 нг/мл; или от примерно 0,85 нг/мл до 15 нг/мл. В одном варианте реализации $C_{\max}$ первого терапевтического агента после введения выбрана из примерно 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485 или 1495 нг/мл до примерно 1500 нг/мл; от примерно 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 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, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/мл до примерно 150 нг/мл; или от примерно 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/мл до примерно 15 нг/мл.

В одном варианте реализации указанного способа указанная общая экспозиция лекарственного средства в течение времени, измеренная как площадь под кривой ("AUC") графика зависимости концентрации лекарственного средства в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) субъекта после введения лекарственного средства от времени после введения лекарственного средства, находится в диапазоне примерно от 150 нг/ч/мл до примерно 8000 нг/ч/мл; от примерно 15 нг/ч/мл до примерно 800 нг/ч/мл; от примерно 1,5 нг/ч/мл до примерно 80 нг/ч/мл. В одном варианте реализации AUC составляет менее 8000 нг/ч/мл и составляет 150 нг/ч/мл или более. В одном варианте реализации AUC составляет менее 800 нг/ч/мл и составляет 15 нг/ч/мл или более. В одном варианте реализации AUC составляет менее 80 нг/ч/мл и составляет 1,5 нг/ч/мл или более.

В одном варианте реализации общая экспозиция лекарственного средства от времени AUC составляет от примерно 100 нг/ч/мл до примерно 8000 нг/ч/мл; от примерно 10 нг/ч/мл до примерно 800

нг/ч/мл; или от примерно 1 нг/ч/мл до примерно 80 нг/ч/мл. В одном варианте реализации общая экспозиция лекарственного средства от времени AUC составляет от примерно 150, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000, 3200, 3400, 3600, 3800, 4000, 4200, 4400, 4600, 4800, 5000, 5200, 5400, 5600, 5800, 6000, 6200, 6400, 6600, 6800, 7000, 7200, 7400, 7600 или 7800 нг/ч/мл до примерно 8000 нг/ч/мл. В одном варианте реализации общая экспозиция лекарственного средства от времени AUC составляет от примерно 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760 или 780 нг/ч/мл до примерно 800 нг/ч/мл. В одном варианте реализации общая экспозиция лекарственного средства от времени AUC составляет от примерно 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76 или 78 нг/ч/мл до примерно 80 нг/ч/мл.

В одном варианте реализации общая экспозиция лекарственного средства от времени AUC составляет от примерно 100 нг/ч/мл до примерно 8000 нг/ч/мл; от примерно 10 нг/ч/мл до примерно 800 нг/ч/мл; или от примерно 1 нг/ч/мл до примерно 80 нг/ч/мл. В одном варианте реализации общая экспозиция лекарственного средства от времени AUC составляет от примерно 150 нг/ч/мл до примерно 7800, 7600, 7400, 7200, 7000, 6800, 6600, 6400, 6200, 6000, 5800, 5600, 5400, 5200, 5000, 4800, 4600, 4400, 4200, 4000, 3800, 3600, 3400, 3200, 3000, 2800, 2600, 2400, 2200, 2000, 1800, 1600, 1400, 1200, 1000, 800, 600, 400 или 200 нг/ч/мл. В одном варианте реализации общая экспозиция лекарственного средства от времени AUC составляет от примерно 15 нг/ч/мл до примерно 780, 760, 740, 720, 700, 680, 660, 640, 620, 600, 580, 560, 540, 520, 500, 480, 460, 440, 420, 400, 380, 360, 340, 320, 300, 280, 260, 240, 220, 200, 180, 160, 140, 120, 100, 80, 60, 40 или 20 нг/ч/мл. В одном варианте реализации общая экспозиция лекарственного средства от времени AUC составляет от примерно 1,5 нг/ч/мл до примерно 78, 76, 74, 72, 70, 68, 66, 64, 62, 60, 58, 56, 54, 52, 50, 48, 46, 44, 42, 40, 38, 36, 34, 32, 30, 28, 26, 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 8, 6, 4 или 2 нг/ч/мл. В одном варианте реализации общая экспозиция лекарственного средства от времени AUC составляет от примерно 100 нг/ч/мл до примерно 200 нг/ч/мл; от примерно 10 нг/ч/мл до примерно 20 нг/ч/мл; или от примерно 1 нг/ч/мл до примерно 2 нг/ч/мл.

В одном варианте реализации общая экспозиция лекарственного средства от времени AUC выбрана из примерно 100, 150, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000, 3200, 3400, 3600, 3800, 4000, 4200, 4400, 4600, 4800, 5000, 5200, 5400, 5600, 5800, 6000, 6200, 6400, 6600, 6800, 7000, 7200, 7400, 7600, 7800 и 8000 нг/ч/мл. В одном варианте реализации общая экспозиция лекарственного средства от времени AUC выбрана из примерно 10, 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 4600, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760, 780 и 8000 нг/ч/мл. В одном варианте реализации общая экспозиция лекарственного средства от времени AUC выбрана из примерно 1, 15, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 460, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 и 8000 нг/ч/мл.

В другом аспекте, приведенном в настоящем документе, предложены способы лечения или применения композиции для лечения болезненного состояния, включающие введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, комбинации первого терапевтического агента и второго терапевтического агента, указанный способ включает:

(i) введение указанному субъекту первого терапевтического агента, содержащего имипридон, такой как ONC201, или его аналог или их фармацевтически приемлемую соль;

(ii) наблюдение за уровнем соединения первого терапевтического агента или его метаболита у субъекта с применением оценки фармакокинетических показателей; и

(iii) введение второго терапевтического агента в зависимости от уровня указанного первого терапевтического агента у субъекта. В одном варианте реализации стадия контроля включает построение фармакокинетического профиля соединения первого терапевтического агента или его метаболита для субъекта с использованием концентраций соединения первого терапевтического агента или его метаболита во множестве образцов, полученных от субъекта в моменты времени, подходящие для построения фармакокинетического профиля. В некоторых вариантах реализации проводят забор по меньшей мере двух образцов по месту лечения или по месту применения путем забора образцов или самостоятельного забора образцов в устройства по месту лечения или устройства по месту применения или в матрицы, пригодные для хранения образцов, до количественного определения соединения или его метаболита в лаборатории. В одном варианте реализации каждое из устройств по месту лечения или устройств по месту применения способно количественно определять соединение или его метаболит.

В одном варианте реализации настоящего изобретения фармакокинетический профиль включает фармакокинетические параметры, подходящие для регулирования дозирования соединения или его соли у субъекта. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные образцы включают от 2 до 12 образцов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные образцы забирают в течение периода времени до 8 ч, до 24 ч, до 48 ч, или до 72 ч. В одном варианте реализации способа указанные фармакокинетические параметры включают по меньшей мере один параметр, выбранный из группы, состоящей из AUC, AUCinf, Tmax, Cmax, времени выше порога, устойчивой концентрации, скорости

абсорбции, скорости выведения, скорости распределения, терминального $T_{1/2}$ или параметров, взятых из некомпартментного фармакокинетического (ФК) или компартментного ФК анализа, включая компартментный ФК анализ на основе физиологической модели. В одном варианте реализации указанный способ лечения дополнительно включает составление отчета, включающего оценку фармакокинетических показателей субъекта. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный отчет содержит рекомендации относительно дозировки, основанные на оценке фармакокинетических показателей субъекта. В одном варианте реализации настоящего изобретения уменьшение дозы ONC201 или его аналога или его фармацевтически приемлемой соли рекомендовано для снижения риска токсичности на основании одного или более фармакокинетических параметров. В одном варианте реализации настоящего изобретения уменьшение дозы соединения или его соли рекомендовано на основании времени выше порогового значения, где указанное пороговое значение представляет собой концентрацию лекарственного средства, при которой возникает токсичность, или одного или более из AUC, AUC_{inf} , среднего времени пребывания (MRT), экспонент, определяющих фармакокинетический профиль, объема распределения в равновесном состоянии (V_{ss}), объема распределения во время терминальной фазы (V_z) или комбинации группы фармакокинетических переменных для адекватного описания указанного фармакокинетического профиля. В одном варианте реализации настоящего изобретения корректировка дозы соединения или его соли рекомендована для повышения эффективности на основании одного или более фармакокинетических параметров. В одном варианте реализации настоящего изобретения увеличение дозы соединения или его соли рекомендовано на основании одного или более из AUC, AUC_{inf} , MRT, экспонент, определяющих фармакокинетический профиль, объема распределения в равновесном состоянии (V_{ss}), объема распределения во время терминальной фазы (V_z) или комбинации группы фармакокинетических переменных для адекватного описания фармакокинетического профиля. В одном варианте реализации дозу указанного соединения или его соли корректируют в пределах от 5 до 25% требуемого целевого значения. В одном варианте реализации указанного способа каждый из образцов помещают в устройство по месту лечения или устройство по месту применения для определения концентрации соединения или его метаболита, при этом устройство по месту лечения или устройство по месту применения содержит тест-полоску (lateral flow strip), имеющую такую конструкцию и состав, что нанесение одного или более образцов на тест-полоску вызывает связывание фракции лекарственного средства в образце с компонентом тест-полоски таким образом, что в результате получается детектируемый сигнал, пропорциональный концентрации лекарственного средства в нанесенном образце. В одном варианте реализации указанные образцы помещают в матрицы, пригодные для хранения образцов, до количественного определения в лаборатории. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные образцы хранят в виде высушенных пятен крови. В одном варианте реализации концентрацию лекарственного средства измеряют при помощи ELISA, ЖХ-МС-МС, ЖХ-УФ или ЖХ-МС. В одном варианте реализации указанные фармакокинетические параметры включают по меньшей мере один из концентрации в равновесном состоянии, абсорбции и конечного периода полувыведения $T_{1/2}$. В одном варианте реализации по меньшей мере один из указанных образцов представляет собой цельную кровь.

IX. Мультимодальные терапевтические способы.

В одном из аспектов, приведенных в настоящем документе, представлены мультимодальные терапевтические способы, в которых введение имипридона, такого как ONC201, его аналога или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дополняют другим терапевтическим воздействием. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей имипридон, такой как ONC201, его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с лучевой терапией или после того, как было определено, что лучевая терапия была неэффективной. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей имипридон, такой как ONC201, или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с лучевой терапией, в котором указанную фармацевтическую композицию, содержащую имипридон, такой как ONC201, или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, и лучевую терапию вводят одновременно или последовательно, в любом порядке. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей имипридон, такой как ONC201, его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с лучевой терапией последовательно. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей имипридон, такой как ONC201, его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно с лучевой терапией. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ применяют для лечения рака. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту, страдающему раком и нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей имипридон, такой как ONC201, его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, и облучение раковых клеток пучком излучения. В одном варианте реализации в указанном мультимодальном терапевтическом способе применяют технику конформной лучевой терапии (КЛТ) для доставки гистограммы

доза-объем (ГДО), назначенной субъекту, страдающему раком. В одном варианте реализации в указанном мультимодальном терапевтическом способе применяют технику лучевой терапии с модулированной интенсивностью (ЛТМИ) для доставки излучения к раковым клеткам. В одном варианте реализации в указанном мультимодальном терапевтическом способе применяют техники компенсации движения опухоли у субъекта во время лечения (например, когда дозы облучения необходимо ввести в опухоль в грудном отделе, которая перемещается, когда пациент дышит). Например, в указанном мультимодальном терапевтическом способе применяют методы сканирования четырехмерной компьютерной томографии (4D КТ) для корректировки доставляемого поля излучения для компенсации движения опухоли во время дыхательного цикла.

С мультимодальным терапевтическим способом можно применять любой подходящий тип излучения, включая гамма-излучение, которое поддается фракционированию, ЛТМИ (лучевую терапию с модулированной интенсивностью), гамма-нож, протонную терапию и брахитерапию. Лучевую терапию и введение имипридона, такого как ONC201, или его аналога или его фармацевтически приемлемой соли можно применять для лечения опухолей головного мозга, таких как глиобластома, или заболевания, при котором в головном мозге развиваются метастазы от рака легких. Мультимодальный терапевтический способ можно применять для лечения рака легких, рака поджелудочной железы, рака прямой кишки, рака молочной железы, саркомы, рака предстательной железы, гинекологических злокачественных опухолей и лимфомы. Для лечения метастазов в головном мозге часто применяют гамма-нож. В одном варианте реализации мультимодальный терапевтический способ включает применение протонной терапии для лечения рака, включая опухоли головного мозга, рак предстательной железы, и любой опухоли, находящийся в непосредственной близости к жизненно важным органам, где очень важно свести к минимуму токсичность по отношению к соседней нормальной ткани.

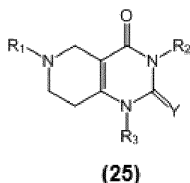
В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту, страдающему раком и нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей имипридон, такой как ONC201, его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с адаптивной клеточной терапией (например, CAR-T (JCAR 14, 15, 16, 17, КТЕ-С19 или СТЛ019), другими Т-клетками (AFM13) или естественными киллерами NK (CDNO-109 или NK-92)) либо одновременно, либо в комбинации.

В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ устраняет минимальное остаточное заболевание без вклада в токсичность, получаемую в результате лечения имипридоном, таким как ONC201, его аналогом или его фармацевтически приемлемой солью. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ улучшает прогноз и/или уменьшает нежелательные побочные эффекты, связанные с болезненным состоянием или состоянием субъекта, проходящего лечение.

Х. Дополнительные производные имипридона, аналоги и соли.

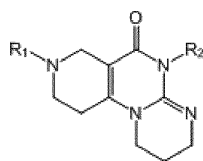
В одном аспекте предложены соединения, представляющие собой аналоги соединений формулы (10) и способы их получения. Специалистам в данной области техники понятно, что общие принципы и концепции, описанные в настоящем документе в отношении ONC201 соединений формулы (10) и их солей, включая принципы и концепции, относящиеся к способам и фармацевтическим композициям, в той же степени относятся к описанным ниже аналогам и их солям.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные аналоги имеют структуру соединения (25):



где Y представляет собой NR₄ или O, и где R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканойл, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероцикл. В одном варианте реализации настоящего изобретения R₁, R₂, R₃ и R₄ необязательно замещены. В одном варианте реализации некоторые или все атомы водорода в R₁, R₂, R₃ и R₄ замещены дейтерием. В других вариантах реализации настоящего изобретения R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилфенила, C₁₋₄алкилфенилкетона, C₁₋₄бензилпиперазина и C₁₋₄алкилтиенила, где C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилфенил, C₁₋₄алкилфенилкетон и C₁₋₄бензилпиперазин необязательно замещены C₁₋₄алкилом, гидроксильной группой или галогеном. В других вариантах реализации R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-тиенил), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂-(4-N-бензилпиперазин), CH₂-(2,4-ди F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph, CH₂CHONHPh и (CH₂)₃CO-4F-Ph.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные аналоги имеют структуру соединения (26):



(26)

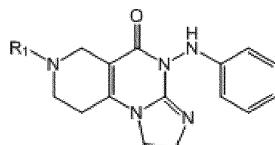
где R_1 и R_2 независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероцикл. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензилпиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенил, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензилпиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензилпиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензилпиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$.

В одном варианте реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$ или $-OC_pX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген, включая F, Cl, Br или I, предпочтительно F, Cl или Br, более предпочтительно F или Cl. В одном варианте реализации R_2 представляет собой бензил, замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$ или $-OC_pX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген.

В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или пиридилметильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные аналоги имеют структуру соединения (27):



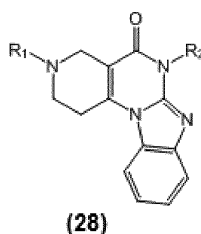
(27)

где R_2 представляет собой H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкокси-

карбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероцикл. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензилпиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенил, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензилпиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензилпиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$.

В одном варианте реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$ или $-OC_pX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген, включая F, Cl, Br или I, предпочтительно F, Cl или Br, более предпочтительно F или Cl. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные аналоги имеют структуру соединения (28):



где R_1 и R_2 независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероцикл. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензилпиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенил, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензилпиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$, $CH_2CH_2(4-N-бензилпиперазин)$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензилпиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации настоящего изобретения, когда R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 представляет собой не $CH_2-(2-CH_3-Ph)$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $CH_2-(2-CH_3-Ph)$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $CH_2-(4-CH_3-Ph)$.

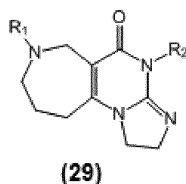
В одном варианте реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$ или $-OC_pX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген, включая F, Cl, Br или I, предпочтительно F, Cl или Br, более предпочтительно F или Cl. В одном варианте реализации R_2 представляет собой бензил, замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$ или $-OC_pX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген.

В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или не-

замещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или пиридилметильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные аналоги имеют структуру соединения (29):



где R_1 и R_2 независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканойл, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероцикл. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензилпиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенил, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензилпиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , CH_2CH_2 (4-N-бензилпиперазин), $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , CH_2CH_2 (4-N-бензилпиперазин), $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации настоящего изобретения, когда R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 представляет собой не $CH_2-(2-CH_3-Ph)$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $CH_2-(2-CH_3-Ph)$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $CH_2-(4-CH_3-Ph)$.

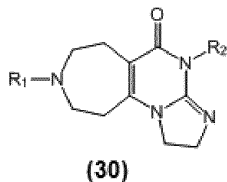
В одном варианте реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$ или $-OC_pX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген, включая F, Cl, Br или I, предпочтительно F, Cl или Br, более предпочтительно F или Cl. В одном варианте реализации R_2 представляет собой бензил, замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$ или $-OC_pX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген.

В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой H. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представ-

ляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или пиридилметильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные аналоги имеют структуру соединения (30):



где R_1 и R_2 независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканойл, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероцикл. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензилпиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенил, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензилпиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , CH_2CH_2 (4-N-бензилпиперазин), $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , CH_2CH_2 (4-N-бензилпиперазин), $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации настоящего изобретения, когда R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 представляет собой не $CH_2-(2-CH_3-Ph)$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $CH_2-(2-CH_3-Ph)$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $CH_2-(4-CH_3-Ph)$.

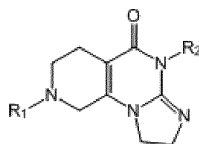
В одном варианте реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-CpX_{2p+1}$, $-OCX_3$ или $-OCpX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген, включая F, Cl, Br или I, предпочтительно F, Cl или Br, более предпочтительно F или Cl. В одном варианте реализации R_2 представляет собой бензил, замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-CpX_{2p+1}$, $-OCX_3$ или $-OCpX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген.

В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой H. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или пиридилметильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные аналоги имеют структуру соеди-

нения (31):



(31)

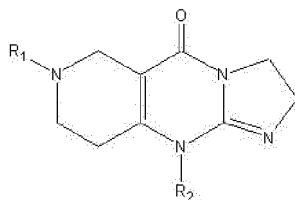
где R_1 и R_2 независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканойл, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероцикл. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензилпиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенил, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензилпиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , CH_2CH_2 (4-N-бензилпиперазин), $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , CH_2CH_2 (4-N-бензилпиперазин), $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации настоящего изобретения, когда R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 представляет собой не $CH_2-(2-CH_3-Ph)$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $CH_2-(2-CH_3-Ph)$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $CH_2-(4-CH_3-Ph)$.

В одном варианте реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$ или $-OC_pX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген, включая F, Cl, Br или I, предпочтительно F, Cl или Br, более предпочтительно F или Cl. В одном варианте реализации R_2 представляет собой бензил, замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$ или $-OC_pX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген.

В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой H. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

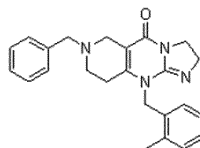
В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или пиридилметильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$.

В одном варианте реализации настоящего изобретения представлены соединения, представленные формулой (100):



(100),

где R_1 и R_2 независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, алкоксиалкила, алкоксикарбонила, аралкокси, аралкилтио и ацильных радикалов. В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph и R_2 представляет собой $\text{CH}_2\text{-(2-CH}_3\text{-Ph)}$, который является линейным изомером ONC201 (т.е. TIC-10)



TIC-10,

который не обладает противораковой активностью (Jacob et al., Angew. Chem. Int. Ed., (2014) 53:6628; Wagner et al., Oncotarget (2015) 5(24):12728), но, как показано в примерах, TIC-10 является агонистом CXCR7. Агонисты CXCR7 можно применять для регенерации печени и предотвращения или лечения фиброза печени (Nature (2014) 505:97).

В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензилпиперазина, C_{1-4} алкилтиенила, C_{1-4} алкилпиридинила, C_{1-4} алкилизоксазолидинила, C_{1-4} алкилморфолинила, C_{1-4} алкилтиазолила и C_{1-4} алкилпиразинила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенил, C_{1-4} алкилфенилкетон, C_{1-4} бензилпиперазин, C_{1-4} алкилтиенил, C_{1-4} алкилпиридинил, C_{1-4} алкилизоксазолидинил, C_{1-4} алкилморфолинил, C_{1-4} алкилтиазолил и C_{1-4} алкилпиразинил необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации R_1 и/или R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил или гетероарилалкил. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероарилалкил выбран из C_{1-4} алкилпирролила, C_{1-4} алкилфурила, C_{1-4} алкилпиридила, C_{1-4} алкил-1,2,4-тиадиазолила, C_{1-4} алкилпиримидила, C_{1-4} алкилтиенила, C_{1-4} алкилизотиазолила, C_{1-4} алкилимидазолила, C_{1-4} алкилтетразолила, C_{1-4} алкилпиразинила, C_{1-4} алкилпиримидила, C_{1-4} алкилхинолила, C_{1-4} алкилизохинолила, C_{1-4} алкилтиофенила, C_{1-4} алкилбензотиенила, C_{1-4} алкилизобензофурила, C_{1-4} алкилпиразолила, C_{1-4} алкилиндолила, C_{1-4} алкилпуридила, C_{1-4} алкилкарбазолила, C_{1-4} алкилбензимидазолила и C_{1-4} алкилизоксазолила.

В одном варианте реализации R_1 и/или R_2 представляют собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей в бензильном кольце: X, $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -алкил, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{CpX}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OCpH}_{2p+1}$, $-\text{OCpX}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ и $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$, R^m и R^n независимо выбраны из H или $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген, включая F, Cl, Br или I; предпочтительно F, Cl или Br; более предпочтительно F или Cl.

XI. Примеры.

Следует понимать, что описание и примеры, приведенные ниже, предназначены исключительно для целей иллюстрации и не ограничивают объем настоящего изобретения. Следующие примеры предназначены для иллюстрации описанных вариантов реализации и не являются их ограничениями.

Дополнительные соединения, отличные от описанных ниже, могут быть получены с применением описанных выше схем реакций или их соответствующих вариантов или модификаций.

Пример 1. Синтез 2-хлорбензиламино-2-имидазолингидроиодида.

К перемешиваемому раствору 2-метилтио-2-имидазолингидроиодида (244 мг, 1,00 ммоль) в сухом диоксане (2,0 мл) добавляли 2-хлорбензиламин (141 мг, 1,0 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин при температуре 70°C в атмосфере аргона. Раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали на воронке со стеклянным фильтром, промывали холодным диоксаном (2 мл) и сушили в вакууме. Получали белое твердое соединение 4-II ($\text{R}_2=2$ -хлорбензил) (242 мг, 72%) и использовали без дополнительной очистки.

Пример 2. Синтез 2-хлорбензиламино-2-имидазолина.

К перемешиваемому раствору гидроиодида 2-хлорбензиламино-2-имидазолина (242 мг, 0,72 ммоль) в воде (3 мл) добавляли 1,0н. гидроксид натрия (2 мл) при 7°C . Указанную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре 7°C в атмосфере аргона. После этого добавляли метиленхлорид (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь экстрагировали метиленхлоридом ($2 \times 2,5$ мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Полученное свободное основание (150 мг, 100%) получали в виде вязкой жидкости и использовали для следующей реакции без какой-либо дополнительной очистки. МС (ИЭР) 210 (M+H).

Пример 3. Синтез метил-1-бензил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (соединение (6)).

К перемешиваемому гидрохлориду метил-1-бензил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (5,7 г, 20 ммоль) в этилацетате (50 мл) добавляли триэтиламин (6 мл) при 7°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 7°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Полученный остаток свободного основания (5, R₁=бензил) в виде вязкого масла использовали для следующей реакции без какой-либо дополнительной очистки. МС (ИЭР) 248 (М+Н).

Пример 4. Синтез ONC202 (соединение (14))

К раствору 2-хлорбензиламино-2-имидазолина (150 мг, 0,72 ммоль), метил-1-бензил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (5, R₁=бензил) (195 мг, 0,79 ммоль) в 1-бутаноле (2 мл) добавляли PPTS (10 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После этого реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при от 125 до 130°C в течение 2 ч. Растворители удаляли в вакууме, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание очищали посредством ОФ ВЭЖХ (10-40% ацетонитрил/вода) с получением соли трифторуксусной кислоты (ТФУ) ONC902 в виде белого твердого вещества (228 мг, выход 50%). МС (ИЭР): 407 (М+Н).

Тот же способ применяли, с использованием различных бензиламинов, для получения различных аналогов, например, ONC203, 204, 205, 206, 912, 210, 211, 212, 213, 214, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225 и 226.

Пример 5. Синтез ONC207 (соединение (19))

К суспензии 60% гидрида натрия (3,5 г, 88 ммоль) в сухом толуоле (50 мл) добавляли по каплям диметилкарбонат (4,32 г, 48,0 ммоль) в течение 0,5 ч при комнатной температуре в азоте. После добавления нескольких капель метанола 1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидона (4,8 г, 24 ммоль), растворенный в сухом толуоле (20 мл), добавляли по каплям к реакционной смеси при перемешивании при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при той же температуре и затем охлаждали до 0°C (на ледяной бане), и доводили до pH 6-6,5 с помощью уксусной кислоты. Полученную холодную смесь разбавляли водой (10 мл), и доводили pH до 8 с помощью 5% раствора гидроксида натрия. Слой толуола отделяли, и водный слой экстрагировали толуолом (20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Соединение сушили в вакууме с получением метил-1-трет-бутоксикарбонил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (5,0 г, 80%). Полученное соединение использовали в следующей реакции без какой-либо дополнительной очистки.

К 2-метилбензиламино-2-имидазолину (190 мг, 1 ммоль), метил-1-трет-бутоксикарбонил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилату (315 мг, 1,1 ммоль) в 1-бутаноле (2 мл) добавляли PPTS (10,0 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После этого реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при от 125 до 130°C в течение 2 ч. Растворители удаляли в вакууме, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание расщепляли с помощью 10% трифторуксусной кислоты в дихлорметане, очищали посредством ОФ ВЭЖХ (10-40% ацетонитрил/вода) с получением соли ТФК ONC907 (262 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) 297 (М+Н).

Пример 6. Синтез ONC209 (соединение (21)).

Смесь ONC907 (100 мг, 0,2 ммоль), фенилэтилбромида (55,0 мг, 0,28 ммоль) и карбоната калия (150 мг, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) нагревали до 70°C в течение 12 ч. Растворители удаляли в вакууме, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали водой (5 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание очищали посредством ОФ ВЭЖХ (10-40% ацетонитрил/вода) с получением соли ТФК ONC209 (62 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) 401 (М+Н).

Тот же способ, начиная с различных галогенидов, применяли для получения ONC215 и 214. Соединения 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235 и 236 получали с применением аналогичного способа из примеров 1 и 5, начиная с другого бензиламина. Затем проводили обработку промежуточного соединения, где R₁ представляет собой H, различными галогенидами, как указано выше.

Соединение ONC216 получали из ONC215 путем обработки ТФК.

Соединение (72) получали путем взаимодействия предшественника NH-соединения, полученного по аналогии с примером 5, и обработки его оксидом стирола.

Пример 7. Синтез ONC208 (соединение (20)).

К раствору 2-метилбензиламино-2-имидазолина (190,0 мг, 1,0 ммоль), метил-1-метил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (185,0 мг, 1,0 ммоль) в 1-бутаноле (2,0 мл) добавляли PPTS (10,0 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После этого реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при от 125 до 130°C в течение 2 ч. Растворители удаляли в вакууме, экстраги-

ровали этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание очищали посредством ВЭЖХ с применением 10-40% ацетонитрила и воды с получением соли ТФУ ONC908 (270,0 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) 311 (М+Н).

Пример 8. Синтез ONC201 (соединение (1)).

К перемешиваемому насыщенному раствору NaHCO_3 объемом 800 мл в круглодонной колбе объемом 2 л добавляли порциями соединение (3) (239,7 г, 0,845 моль, 1,6 экв). К полученной смеси добавляли н-бутанол (500 мл), смесь перемешивали в течение 30 мин и затем переносили в делительную воронку. Органическую фазу, содержащую соединение (4), отделяли и переносили в трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, снабженную механической мешалкой, входным клапаном для подачи N_2 , термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка. К содержимому колбы добавляли соединение (5) (100 г, 0,528 моль, 1 экв) и п-толуолсульфонат пиридиния (PPTS) (6,63 г, 0,026 моль, 5 мол.%). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Воду в реакционной смеси при необходимости отделяли при помощи ловушки Дина-Старка. Температуру получения конденсата при нагревании с обратным холодильником увеличивали от 93 до 118°C. Ход реакции контролировали посредством ВЭЖХ. Когда площадь пика соединения (1) посредством ВЭЖХ-анализа оставалась постоянной с течением времени реакции, реакцию останавливали.

Пример 9. Синтез ди-соли ONC201 (соединение (1)- 2HCl).

Без выделения соединения (1) реакционную смесь, полученную в примере 8, промывали водой (500 мл) и разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) (800 мл). Органическую фазу промывали водой ($500 \text{ мл} \times 2$) и переносили в трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, снабженную механической мешалкой, входным клапаном для подачи N_2 , термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка. При перемешивании реакционной смеси добавляли по каплям 1н. HCl в растворе диоксана-МТБЭ (4н. HCl в диоксане: 300 мл, 1,2 моль, 2,27 экв; МТБЭ: 1200 мл) до тех пор, пока при добавлении HCl из реакционной смеси не прекращалось выпадение в осадок твердого вещества. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 60-65°C в течение 2 ч. Воду по необходимости отделяли при помощи ловушки Дина-Старка. По мере охлаждения до комнатной температуры твердый осадок фильтровали через воронку со стеклянным фильтром и промывали н-бутанолом-МТБЭ (1: 2, 600 мл) и МТБЭ (600 мл) соответственно. Твердое вещество сушили в вакуумном сушильном шкафу при 65°C в течение ночи (16 ч) с получением 200 г желтого твердого вещества.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, снабженную механической мешалкой, входным клапаном для подачи N_2 , термопарой и холодильником, добавляли вышеуказанное твердое вещество (200 г) с последующим добавлением этанола (1000 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником при 78°C в течение 2 ч. По мере охлаждения до комнатной температуры твердое вещество фильтровали через воронку со стеклянным фильтром и промывали этанолом ($200 \text{ мл} \times 3$). Влажное твердое вещество сушили в вакуумном сушильном шкафу при 85°C в течение 3 дней до тех пор, пока не достигли содержания остаточного растворителя, удовлетворявшего требованиям. Получали 120 г соединения (2) в виде белого твердого вещества с выходом 49%, при этом чистота по ВЭЖХ составляла 99,7%.

Пример 10. Активность имипридонов.

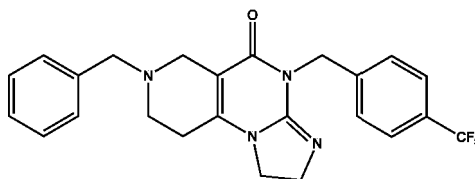
Ряд имипридонов получали на основе синтезов, описанных в настоящем документе. Для каждого из указанных соединений измеряли жизнеспособность раковых клеток человека через 72 ч после обработки указанным соединением. Определяли изменение активности (относительно ONC201), данные представлены в табл. 3.

Таблица 3
Относительная активность аналогов ONC201

№	Идентификатор	R ₁	R ₂	Относительная активность *
1	ONC201	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-CH ₃)-Ph	Нет данных
14	ONC202	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-Cl-Ph)	В
15	ONC203	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-тиенил)	С
16	ONC204	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	С
17	ONC205	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ -(4-N-бензил-пиперазин)	С
18	ONC206	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-ди F-Ph)	А
19	ONC207	H	CH ₂ -(2-CH ₃)-Ph	В
20	ONC208	CH ₃	CH ₂ -(2-CH ₃)-Ph	В
21	ONC209	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-CH ₃)-Ph	В
32	ONC215	(CH ₂) ₃ -NH-BOC	CH ₂ -(2-CH ₃)-Ph	В
33	ONC216	(CH ₂) ₃ -NH ₂	CH ₂ -(2-CH ₃)-Ph	В
41	ONC210	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,5-ди F-Ph)	В
51	ONC211	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-ди Cl-Ph)	В
52	ONC212	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	А
53	ONC213	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-ди F-Ph)	А
54	ONC214	CD ₂ C ₆ D ₅	CH ₂ -(2-CH ₃)-Ph	В
43	ONC217	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F-Ph)	С
55	ONC218	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-CH ₃ , 4-F-Ph)	А
56	ONC219	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-ди Cl-Ph)	А
57	ONC220	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-OCH ₃)-Ph	А
35	ONC222	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-изоксалидинил)	С
36	ONC224	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ -(4-морфолинил)	А
38	ONC221	H	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	А
72	ONC225	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F, 4-CF ₃ -Ph)	А
37	ONC223	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CH ₃ -Ph)	А
34	ONC226	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-пиридинил)	А
77	ONC231	CH ₂ -3-пиридил	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	А
78	ONC232	CH ₂ -4-метил-2-тиазолил	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	В
79	ONC233	CH ₂ -2-пиразинил	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	В
81	ONC234	CH ₂ -(3,4-ди Cl-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	А
83	ONC236	CH ₂ -3-тиенил	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	А
84	ONC237	CH ₂ CH(OH)Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	С
73	ONC227	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	В
74	ONC228	CH ₂ -(4-F-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	А
75	ONC229	CH ₂ -(4-OCH ₃ -Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	В
76	ONC230	4-F-Ph-4-оксобутил	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	А

* В отношении активности ONC201; А обозначает увеличение активности в 2 раза по сравнению с ONC201; В обозначает активность, которая находится в пределах 2 раз от ONC201; и С обозначает снижение активности в 2 раза от ONC201.

ONC212



Были определены IC_{50} для ONC201 и ONC212 (5 нМ - 5 мкМ, 72 ч) при обработке нескольких клеточных линий острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) ($n=3$), данные приведены ниже в табл. А.

Таблица А

Клеточная линия ОМЛ	ONC201 IC_{50} (мкМ)	ONC212 IC_{50} (мкМ)
MV411	3,25	0,01
HL60	>5	0,21
MOLM14	3,92	0,01

Измеряли жизнеспособность клеток MV411 ОМЛ клеток, обработанных ONC212 и цитарабином (5 нМ - 5 мкМ, 24 ч) ($n=3$) (фиг. 29А). Кроме того, измеряли жизнеспособность клеток MOLM14, MV411 ОМЛ, MCR5 легочных фибробластов и клеток костного мозга Hs27a, обработанных ONC212 (5 нМ - 5 мкМ, 72 ч) ($n=3$) (фиг. 29В). Определяли жизнеспособность клеток MOLM14 и клеток MV411 ОМЛ, обработанных ONC212 (250 нМ) для точек 4, 8, 24, 48, 72 и 96 ч. Среда с ONC212 была заменена свежей средой в эти моменты времени, и жизнеспособность клеток определялась в точке 96 ч для всех образцов. ($n=2$) (фиг. 29С).

Кроме того, однократная доза соединения (52) (ONC212), введенная перорально или внутривенно мышам, несущим ксенотрансплантат рака толстой кишки человека, приводила к значительному уменьшению объема опухоли по сравнению с контрольными когортами, получавшими носитель (фиг. 24). Соединение (52) имеет широкий терапевтический диапазон, так как оно хорошо переносится при дозах у мышей по меньшей мере до 225 мг/кг.

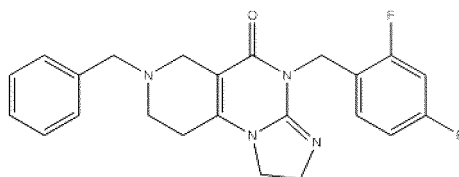
Кроме того, ONC212 продемонстрировал эффективность в устойчивой к ONC201 модели ксенотрансплантата ОМЛ (фиг. 30). Клетки MV411 ОМЛ (5×10^6) подкожно имплантировали в бок бестимусным голым мышам. ONC212 и ONC201 вводили перорально (РО), как указано. Объем опухоли (А и В) и массу тела (С) ($n=10$) измеряли в указанные дни. * представляет $p < 0,05$ относительно носителя.

Эффективность ONC212 в ОМЛ оценивали *in vitro*, она была в 400 раз выше по сравнению с ONC201 (табл. А). ONC212 был также эффективен в клетках ОМЛ, устойчивых к цитарабину, который является стандартом лечения (фиг. 29А). Несмотря на устойчивое повышение эффективности, ONC212 поддерживает широкое терапевтическое окно *in vitro* и не токсичен для нормальных клеток при эффективных концентрациях (фиг. 29В). 8-часовая экспозиция ONC212 при 250 нМ была достаточной, чтобы вызвать устойчивое снижение жизнеспособности клеток ОМЛ MOLM14 и MV411 (фиг. 29С). Для эффективности ONC201 требовалось не менее 24-48 ч.

Эффективность ONC212 определяли в модели ксенотрансплантата лейкоза с клетками ОМЛ MV411, устойчивыми к цитарабину, который является стандартом лечения (фиг. 30). 50 мг/кг ONC212 значительно уменьшали рост опухоли ксенотрансплантата лейкоза при пероральном еженедельном введении, тогда как в этой модели при аналогичных дозах ONC201 не был эффективен (фиг. 30А). Интересно то, что дозирование раз в две недели ONC212 с дозировкой 25 мг/кг и еженедельно/раз в две недели с 5 мг/кг не было эффективным (фиг. 30В). Ни один из этих режимов введения ONC212 не был связан с потерей массы тела (фиг. 30С) или макроскопическими наблюдениями.

25 мг/кг ONC212 представляет собой максимальную дозу, не вызывающую обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье (NOAEL), в проведенных не в рамках НЛП исследованиях оральной однократной дозы у мышей и крыс, что также является эффективной дозой в исследованиях ксенотрансплантата у мыши. ONC212 примерно в 10 раз более токсичен по сравнению с ONC201 (максимальная доза, не вызывающая обнаруживаемого вреда для здоровья, составляет 225 мг/кг в проведенном не в рамках НЛП исследовании пероральной однократной дозы у крыс).

ONC206



ONC206 продемонстрировал эффективность в модели ксенотрансплантата саркомы Юинга (фиг. 31). Клетки саркомы Юинга MHH-ES-1 (5×10^6) подкожно имплантировали в бок бестимусным голым

мышам. ONC206 (РО) и метотрексат (в/в) вводили на 1-й день и 13-й день, как указано. Объем опухоли (фиг. 31А) и массу тела (фиг. 31В) (n=4) измеряли в указанные дни.

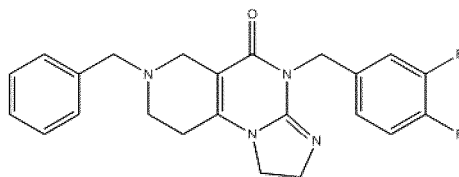
Дополнительно были определены IC_{50} для ONC201 и ONC206 (5 нМ - 5 мкМ, 72 ч) при обработке нескольких клеточных линий (n=3), данные приведены ниже в табл. В.

Таблица В

Клеточная линия	ONC201 IC_{50} (мкМ)	ONC206 IC_{50} (мкМ)
MV411 (ОМЛ)	3,25	0,2
K562 (ХМЛ)	>5	0,22
MO1M14 (ОМЛ)	3,92	0,27
MNH-ES-1 (саркома Юинга)	5,65	0,61
HFF (нормальные фибробласты)		>5

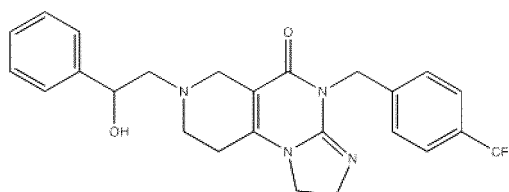
ONC206 показал улучшение в *in vitro* активности вплоть до 20-кратного по сравнению с ONC201 без какой-либо токсичности в отношении нормальных клеток в терапевтических дозах (табл. В). У ONC206 наблюдалась всего в два раза повышенная токсичность (максимальная доза, не вызывающая обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье, составляет 125 мг/кг) по сравнению с ONC201 (максимальная доза, не вызывающая обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье, составляет 225 мг/кг) в исследовании однократной дозы перорально у крыс, проведенном не в рамках НЛП. Эффективность *in vivo* в модели саркомы Юинга без токсичности (фиг. 31). Эффективность ONC206 была сопоставима с химиотерапией метотрексатом, но химиотерапия была связана с потерей массы тела.

ONC213



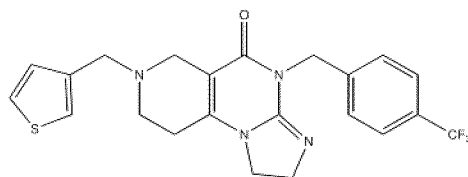
Анализ профиля *in vitro* активности GPCR с использованием анализа гетерологичного гена-репортера с рекрутингом аррестина, отличительной особенностью активации GPCR, показал, что ONC213 избирательно взаимодействует с DRD2/3 и GPR132/91 (фиг. 32). Двойное направленное воздействие на DRD2/3 и GPR132/91 представляет собой новую стратегию по обеспечению противораковой эффективности в отсутствие токсичности. ONC213 является ингибитором DRD2/3 и агонистом GPR132/91. Активность в отношении DRD2/3 у ONC213 больше, чем у ONC201, но меньше, чем у ONC206. Эффективность в отношении GPR132 у ONC213 меньше, чем у ONC212. В частности, ONC213 продемонстрировал *in vitro* противораковую активность в раковых клетках HCT116/RPMI8226, сходную с ONC212, но *in vitro* токсичность в отношении нормальных клеток была снижена по сравнению с ONC212 (фиг. 33). Профиль безопасности ONC213 подтвержден в исследовании МПД у мышей с максимальной дозой, не вызывающей обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье, составляющей 75 мг/кг, что в три раза больше, чем у ONC212 (25 мг/кг). Агонистическая активность ONC213 в отношении GPR91 открывает возможности применения указанного соединения в иммунологии, иммунной онкологии и для гемопоэтического применения (Nature Immunology 9:1261 (2008); J Leukoc Biol. 85(5):837 (May 2009)).

ONC237



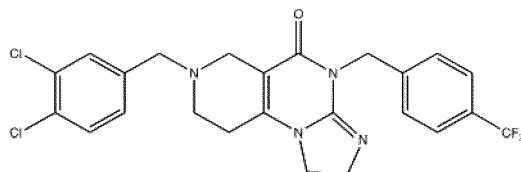
Анализ профиля *in vitro* активности GPCR с использованием анализа гетерологичного гена-репортера с рекрутингом аррестина, отличительной особенностью активации GPCR, показал, что ONC237 избирательно взаимодействует с DRD5 и GPR132 (фиг. 34). ONC237 является агонистом GPR132 и антагонистом DRD5 и обладает сниженной противоопухолевой эффективностью (IC_{50} 31,2 мкМ) по сравнению с ONC201. Эти данные показывают, что объединение агонистической активности в отношении GPR132 с антагонистической активностью в отношении DRD5 (D1-подобный дофаминовый рецептор) приводит к неудовлетворительному противораковому действию по сравнению с ONC213, который объединяет агонистическую активность в отношении GPR132 и антагонистическую активность в

отношении DRD2/3.
ONC236



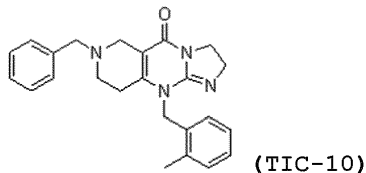
Анализ профиля *in vitro* активности GPCR с использованием анализа гетерологичного гена-репортера с рекрутингом аррестина, отличительной особенностью активации GPCR, показал, что ONC236 является в высшей степени селективным агонистом GPR132 (фиг. 35). ONC236 обладает противоопухолевой эффективностью (IC_{50} 88 нМ), которая сопоставима с активностью ONC212 (10 нМ), и лучше, чем активность ONC206/ONC201, полнота ответа лучше, чем у ONC201, но не чем у ONC212 в клетках HCT116.

ONC234



Анализ профиля *in vitro* активности GPCR с использованием анализа гетерологичного гена-репортера с рекрутингом аррестина, отличительной особенностью активации GPCR, показал, что ONC234 является малой молекулой широкого спектра, селективно взаимодействующей с GPCR (фиг. 36 и 38). ONC234 обладает активностью к нескольким GPCR, включая активность в качестве антагониста по отношению к адренергическим, гистаминовым, серотониновым, CHRM, CCR, DRD2/5 рецепторов, а также активность агониста CXCR7. ONC236 обладает противоопухолевой эффективностью (IC_{50} 234 нМ), сопоставимой с эффективностью ONC206, полнота ответа такая же, как у ONC212, и лучше, чем у ONC201, в клетках HCT116.

Линейный изомер ONC201 (TIC-10)



Анализ профиля *in vitro* активности GPCR с использованием анализа гетерологичного гена-репортера с рекрутингом аррестина, отличительной особенностью активации GPCR, показал, что линейный изомер ONC201 (TIC-10) является агонистом CXCR7 (фиг. 37). Агонисты CXCR7 можно применять для регенерации печени и предотвращения или лечения фиброза, такого как фиброз печени (Nature 505:97 (2014)). Фиброз - это образование избыточной грубоволокнистой соединительной ткани в органе или ткани, в том числе в результате заживления ран. Примеры фиброза включают легочный фиброз, включая кистозный фиброз и идиопатический фиброз легких; радиационное повреждение легких после лечения рака; фиброз печени (цирроз); фиброз сердца, включая фиброз предсердий, фиброз эндомиокарда и застарелый инфаркт миокарда; глиальный рубец; артрофиброз; болезнь Крона; контрактура Дюпюитрена; келоидные рубцы; медиастиальный фиброз; миелофиброз; болезнь Пейрони; нефрогенный системный фиброз; прогрессирующий массивный фиброз; ретроперитонеальный фиброз; склеродермия/системный склероз и адгезивный капсулит.

Пример 11. Антагонизм GPCR ONC201.

ONC201 оценивали в целой клетке при помощи функционального анализа активности р-аррестина рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR), что непосредственно измеряет активность дофаминового рецептора с помощью обнаружения взаимодействия β-аррестина с активированным GPCR, который может служить репортером. Для каждого дофаминового рецептора (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4 и DRD5) клеточные линии, сверхэкспрессирующие репортерные конструкции, были извлечены из запасов в морозильной камере. Клетки высевали в общем объеме 20 мкл в 384-луночные микропланшеты с белыми стенками и инкубировали при температуре 37°C перед анализом с антагонистом с последующим введением агониста при концентрации EC_{80} . Проводили промежуточное разбавление маточных растворов образцов для получения 5× образцов в буфере для анализа. К клеткам добавляли 3,5 мкл 5× образца и инкубировали при 37°C или комнатной температуре в течение 30 мин. Концентрация носителя составляла 1%. К клеткам добавляли 5 мкл 6× EC_{80} агониста в буфере для анализа и инкубировали при 37°C или комнатной температуре в течение 90 или 180 минут перед анализом. % антагонизма рассчитывали по

следующей формуле: $\% \text{ антагонизма} = 100\% \times (1 - (\text{среднее значение RLU анализируемого образца} - \text{среднее значение RLU контроля носителя}) / (\text{среднее значение RLU контроля EC80} - \text{среднее значение RLU контроля носителя}))$.

Пример 12. Селективный антагонизм DRD2 посредством ONC201.

ONC201 - это первая в своем классе малая молекула, обнаруженная на фенотипическом экране для p53-независимых индукторов опухолеселективных проапоптотических путей. Вводимый перорально ONC201 оценивается как новый терапевтический агент в пяти клинических испытаниях ранней фазы для некоторых раковых опухолей в поздних стадиях благодаря своей выраженной эффективности в агрессивных и рефрактерных опухолях и отличной безопасности.

В этом примере сообщается о предсказании и подтверждении селективных непосредственных молекулярных взаимодействий между ONC201 и конкретными рецепторами из семейства дофаминовых рецепторов. Экспериментальный анализ профиля GPCR показал, что ONC201 избирательно антагонизирует подсемейство D2-подобных дофаминовых рецепторов, но не подсемейство D1-подобных дофаминовых рецепторов. Репортерные анализы в гетерологичной экспрессирующей системе показали, что ONC201 избирательно антагонизирует как короткие, так и длинные изоформы DRD2 и DRD3, с более низкой активностью в отношении DRD4 и без антагонизма DRD1 или DRD5. Повышенная секреция пролактина является клиническим критерием антагонизма DRD2 несколькими психиатрическими препаратами, которые потенциально нацелены на этот рецептор. Анализ ELISA в периферической крови пациентов, получавших ONC201, в исследовании, впервые проводимом у человека, с солидными опухолями в поздних стадиях показал, что 10/11 пациентов оценили выявленную индукцию пролактина (в среднем в 2 раза).

С использованием базы данных TCGA было обнаружено, что подсемейство D2-подобных дофаминовых рецепторов, в частности DRD2, является преобладающим и селективно сверхэкспрессированным при нескольких злокачественных новообразованиях. Доклинические отчеты показывают, что ингибирование DRD2 обеспечивает противоопухолевую эффективность, не убивая при этом нормальные клетки, посредством индукции ATF4/CHOP и ингибирования передачи сигналов Akt и ERK, и всеми этими свойствами обладает ONC201.

Способы.

Дигидрохлорид ONC201 получали из Oncocetics. Анализы ингибирования киназы для киннома проводили согласно описанию (см. Anastassiadis et al., Nat Biotech 29:1039 (2011)). Рекрутинг аррестина GPCR и репортерный анализ модуляции цАМФ проводили согласно описанию (см. McGuinness et al., Journal of Biomolecular Screening 14:49 (2009)). Клетки Path-Hunter™ (DiscoverX) β -аррестина, экспрессирующие один из нескольких целевых GPCR, высевали на 384-луночные аналитические планшеты с белым дном (Corning 3570), 5000 клеток на лунку в объеме 20 мкл в соответствующем реагенте для высева клеток. Клетки инкубировали при температуре 37°C при 5% CO₂ в течение 18-24 ч. Образцы готовили в буфере, содержащем 0,05% BSA, свободной от жирных кислот (Sigma). Для испытаний режима агониста образцы (5 мкл) добавляли к предварительно высеянными клеткам и инкубировали в течение 90 мин при температуре 37°C при 5% CO₂. Для испытаний в режиме антагониста образцы (5 мкл) добавляли к предварительно высеянными клеткам и инкубировали в течение 30 мин при температуре 37°C при 5% CO₂ с последующим добавлением агониста EC₈₀ (5 мкл) в течение 90 мин при температуре 37°C при 5% CO₂. Для анализа Шилда образцы (5 мкл) добавляли к предварительно высеянными клеткам и инкубировали в течение 30 мин при температуре 37°C при 5% CO₂ с последующим добавлением серийно разведенного агониста (5 мкл) в течение 90 мин при температуре 37°C при 5% CO₂. Параллельно тестировались контрольные лунки, определяющие максимальный и минимальный отклик для каждого аналитического режима. Рекрутинг аррестина измеряли при добавлении 15 мкл реагента для выявления PathHunter, инкубировали в течение 1-2 ч при комнатной температуре и считывали данные на считывателе планшетов Perkin Elmer Envision. Для тестов на агонисты и антагонисты данные были нормализованы по процентной эффективности с использованием соответствующих контролей и для них проводили подгонку по сигмоиду доза-ответ (переменный наклон), $Y = \text{низ} + (\text{верх} - \text{низ}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{HillSlope})})$, где X - логарифмическая концентрация соединения. Для анализа Шилда данные были нормализованы по процентной эффективности с использованием соответствующих элементов управления и для них проводили подгонку по сдвигу Гаддума/Шилда EC₅₀ с использованием глобальной подгонки, где $Y = \text{низ} + (\text{верх} - \text{низ}) / (1 + 10^{((\text{LogEC} - X) * \text{HillSlope})})$, $\text{Antag} = 1 + (B / (10^{(-1 * pA2)}))^{SchildSlope}$ и $\text{LogEC} = \text{Log} (EC_{50} * \text{Antag})$. Анализ EC₅₀/IC₅₀ проводили при помощи программного обеспечения для анализа данных CBIS (Cheminnovation), и анализ Шилда выполняли в GraphPad Prism 6.0.5.

Результаты.

ONC201 - это малая молекула, находящаяся во II фазе клинических испытаний для некоторых раковых заболеваний в поздних стадиях, которая была обнаружена при фенотипическом скрининге p53-независимых индукторов проапоптотического пути TRAIL. Несмотря на то, что вклад индуцированной ONC201 повышающей регуляции ATF4/CHOP и инактивации передачи сигналов Akt/ERK (Allen et al., Science translational medicine 5, 171ra117-171ra117 (2013)) в противораковую активность указанного со-

единения был охарактеризован, но молекулярная мишень для связывания остается неизвестной.

Анализ профиля *in vitro* активности GPCR с использованием анализа гетерологичного гена-репортера с рекрутингом аррестина, отличительной особенностью активации GPCR, показал, что ONC201 селективно антагонизирует подсемейство D2-подобных (DRD2/3/4) дофаминовых рецепторов, но не подсемейство D1-подобных (DRD1/5) дофаминовых рецепторов (фиг. 4B и 5A). В тех условиях, в которых проводили оценку, антагонизм адренорецепторов, альфа-рецепторов или других GPCR не наблюдался. Среди семейства DRD2 ONC201 антагонизировал как короткие, так и длинные изоформы DRD2 и DRD3, с более низкой эффективностью для DRD4. Дальнейшая характеристика опосредуемого ONC201 антагонизма рекрутинга аррестина к DRD2L оценивалась с помощью анализа сдвига Гаддума/Шильда EC_{50} , который определял константу диссоциации 2,9 мкМ для ONC201, что эквивалентно эффективной дозе в большом количестве раковых клеток человека (фиг. 4C). Подтверждающие результаты были получены для модуляции цАМФ в ответ на ONC201, что является еще одной мерой активации DRD2L (фиг. 4D). Способность дофамина к обратному дозозависимому антагонизму до 100 мкМ ONC201 предполагает прямой конкурентный антагонизм DRD2L (фиг. 5B и 5C). В соответствии со спецификой ONC201, предсказанной BANDIT, не было выявлено значимых взаимодействий между ONC201 и ядерными гормональными рецепторами, киназом или другими мишенями для лекарственных средств, одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) (фиг. 5D и 5E). Интересно то, что биологически неактивный конституциональный изомер ONC201 (Wagner et al., *Oncotarget* 5:12728 (2014)) не ингибировал DRD2L, что позволяет предположить, что антагонизм этого рецептора может быть связан с его биологической активностью (фиг. 5F). Таким образом, эти исследования показывают, что ONC201 выборочно антагонизирует подсемейство D2-подобных дофаминовых рецепторов, которое, по-видимому, является многообещающей терапевтической мишенью в онкологии, и что ONC201 является первым соединением, использующим эту парадигму лечения в нескольких текущих клинических исследованиях фазы II.

Пример 13. Картирование эпитопов DRD2 по технологии Shotgun Mutagenesis.

Shotgun Mutagenesis использует высокопроизводительную технологию клеточной экспрессии для экспрессии и анализа больших библиотек мутированных белков-мишеней в эукариотических клетках. Каждый остаток в белке индивидуально мутируют до аланина или другого определенного остатка для анализа изменений функции. Белки экспрессируются в стандартных клеточных линиях млекопитающих, поэтому могут быть отображены даже сложные белки, которые требуют эукариотической трансляционной или посттрансляционной обработки.

Сначала провели оценку и идентификацию условий для скрининга ONC201, антагониста DRD2, с DRD2 дикого типа с использованием анализа скрининга Shotgun Mutagenesis. Затем была подготовлена библиотека сканирования Ala DRA2, а остатки, критические для связывания ONC201, были картированы с разрешением в одну аминокислоту с использованием технологии Shotgun Mutagenesis.

Библиотека DRD2 Shotgun Mutagenesis:

Родительская плазмида: DRD2.

Размер библиотеки: 442 мутантных клонов (полный белок).

Стратегия мутаций: Сканирующий аланином мутагенез.

Тип клетки: HEK-293T.

Скрининговый анализ: Поток кальция.

Тег эпитопа: С-концевой V5/HIS6.

Родительская конструкция: ДНК, кодирующая полноразмерный человеческий DRD2 (Код: NP_000786.1; MDPLNLSWYD DDLERQNWSR PFNGSDGKAD RPHYNYATL LTLIAVIVF GNVLVCMVAVS REKALQTTTN YLIVSLAVAD LLVATLVMPW WYLEWGEW KFSRIHCDIF VTLDVMMCTA SILNLCAISI DRYTAVAMP LYNTRYSSKR RVTVMISIVW VLSFTISCPL LFGLN-NADQN ECHIANPAFV VYSSIVSFYV PFIVTLLVYI KIYIVLRRRR KRVNTRKSSR AFRAHLRAPL KGNCTHPEDM KLCTVIMKSN GSFPVNRRLV EAARRAQELE MEMLSSTSPP ERTRYSPIPP SHHQLT-LPDP SHHGLHSTPD SPAKPEKNGH AKDHPKIAKI FEIQTMPNGK TRTSLKTMSR RKLSQQKEKK ATQMLAIVLG VFIICWL PFF ITHILNIHCD CNIPPVLYSA FTWLGYNVSA VNPIIYTTFN IEFKRAFLKI LHC (SEQ ID NO: 1) субклонировали в вектор высокой экспрессии млекопитающих. Эта родительская конструкция была проверена на последовательности, а затем подтверждена на экспрессию клеток млекопитающих при обнаружении потока кальция в ответ на дофамин. Полученная ДНК из плазмидных препаратов была пригодна для высокопроизводительной обработки.

Проведение анализа: анализ DRD2-специфического кальциевого потока был успешно оптимизирован для DRD2, экспрессируемого в клетках человека. Анализ доза-ответ для агониста использовали для определения подходящей концентрации дофамина для использования в оптимизации ингибирования DRD2-специфического потока кальция антагонистом ONC201. Последующие анализы ингибирования доза-реакция идентифицировали концентрацию ONC201, которая ингибировала реакцию на дофамин на > 95%.

Оптимизация анализа потока кальция: анализ активности рецептора. Активность DRD2 оценивали с использованием опубликованного GPCR-анализа (Greene, T.A. et al., (2011) *PLoS One* 6, e20123). Вкрат-

це, клетки HEK-293T трансфицировали экспрессионными конструкциями для DRD2 дикого типа или отрицательного контрольного GPCR в 384-луночном формате. Через 22 ч проводили эксперименты с потоком кальция в диапазоне концентраций дофамина (300 пМ-100 нМ) с использованием считывателя флуоресценции Flexstation II-384 (Molecular Devices). Наборы данных были проанализированы и представлены в виде процентного соотношения по базовой линии сигнала с использованием программного обеспечения Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc).

Для клеток, экспрессирующих DRD2, но не контрольный GPCR, добавление дофамина приводило к увеличению клеточного потока кальция, измеряемого в виде повышенной флуоресценции. График доза-ответ, высота пиков флуоресценции в зависимости от концентрации дофамина, продемонстрировал сильный индуцированный дофамином поток кальция ($EC_{50}=0,45$ нМ) в клетках, экспрессирующих DRD2, но не контрольный GPCR. Это показало, что анализ кальциевого потока можно использовать для проверки ингибирования ONC201.

Оптимизация анализа ингибирования потока кальция DRD2.

После определения EC_{50} для дофамина в анализе потока кальция, исследовали ингибирование DRD2-специфического потока кальция посредством ONC201 при нескольких концентрациях дофамина. С использованием 1 нМ дофамина (> 2 раза выше, чем EC_{50} дофамина) с диапазоном концентраций ONC201 (от 1 нМ до 100 мкМ), наблюдали ингибирование индуцированного дофамином потока кальция DRD2 при помощи ONC201 при самых высоких концентрациях (фиг. 9А), с полным ингибированием при 100 мкМ ONC201 ($IC_{50}=21,5$ мкМ). Ингибирование потока кальция при 100 мкМ ONC201 не было результатом широкого ингибирования GPCR или неспецифического действия на клетки, поскольку ONC201 не влиял на активность потока кальция клеток, экспрессирующих контрольный GPCR (фиг. 9В).

Анализ ряда репликативных значений, полученных для ингибирования потока кальция DRD2 с помощью 100 мкМ ONC201, показал достоверность исследования, с величиной Z' , равной 0,61. Значение Z' представляет собой критерий качества анализа, рассчитанный по средним значениям и стандартным отклонениям, полученным для повторных определений потока кальция с ONC201 или без него.

Сравнение ингибиторов DRD2.

Ингибирование DRD2 при помощи ONC201 сравнивали с ингибированием DRD2 спиронером и домперидоном (фиг. 10), которые были описаны как ингибирующие DRD2 в концентрациях ниже 100 мкМ, необходимых для ингибирования ONC201. Эти антагонисты подвергали скринингу при концентрациях от 100 пМ до 1 мкМ, и в обоих случаях наблюдалось полное ингибирование индуцированного дофамином потока кальция, при этом IC_{50} спиперона=19 нМ и IC_{50} домперидона=47 нМ. Эти значения согласуются с полученными ранее характеристиками и демонстрируют, что относительно высокое значение IC_{50} , полученное для ONC201 (21,5 мкМ), не является результатом использования анализа потока кальция для измерения активности DRD2.

Оптимальные условия скрининга были определены для ингибирования DRD2-связанного кальциевого потока в ответ на дофамин при помощи ONC201. Эти условия позволяют получить надежный ответ на дофамин, и этот ответ снижается на $> 95\%$ при добавлении ONC201 до 100 мкМ, и анализ демонстрирует низкую вариабельность между повторами. Эти данные показывают, что выбранные условия подходят для проведения успешного высокопроизводительного скрининга. Дальнейший скрининг библиотеки мутаций DRD2 был проведен при концентрации дофамина 1 нМ и концентрации ONC201 100 мкМ.

Скрининг библиотеки сканирования аланином DRD2 для ответа на дофамин.

Библиотека сканирующих аланином мутаций DRD2 (и с аланинами, замененными на серины) составляла 442 клон, покрывая остатки 2-444 белка DRD2, что составляет 100% целевых остатков. Библиотеку мутаций DRD2 сначала подвергали скринингу с помощью анализа потока кальция с дофамином (1 нМ) в отсутствие ONC201 для идентификации остатков, мутация которых уменьшала индуцированный дофамином поток кальция. Были идентифицированы 28 аминокислотных остатков, которые являлись критическими для индуцированного дофамином потока DRD2 (фиг. 11).

Остатки, идентифицированные по результатам анализа, приведены в табл. 4 и показаны на фиг. 11. Клоны считались дефицитными по потоку кальция, если они демонстрировали значения потока менее чем на 2 стандартных отклонения ниже среднего значения потока кальция ($AV - 2SD$) для всей библиотеки.

Таблица 4

Остатки DRD2, критические для ингибирования индуцированного дофамином потока кальция

Мутация	Поток кальция % WT	Мутация	Поток кальция % WT
C182A	0	S7A	15
I184A	0	W386A	15
S197A	0	S121A	16
T119A	1	I394A	16
S193A	1	E248A	19
D80A	3	V190A	20
R132A	3	Y199A	20
D114A	4	C107A	20
H393A	4	S419A	20
F198A	10	F189A	22
V83A	10	I122A	23
I377A	11	T205A	24
Y416A	12	N23A	25
C118A	14	L125A	25
		I128A	27

Скрининг библиотеки сканирования аланином DRD2 для ингибирования при помощи ONC201 индуцированной дофамином сигнальной идентификации идентифицированных остатков, необходимых для ингибирования ONC201.

Чтобы идентифицировать остатки, важные для ингибирования DRD2 с помощью ONC201, библиотеку сканирующих аланином мутаций DRD2 подвергали скринингу с помощью анализа потока кальция на способность реагировать на дофамин в присутствии ингибирующей концентрации ONC201 с использованием дофамина при 1 нМ и ONC201 при 100 мкМ. Были идентифицированы восемь остатков, критических для ингибирующей активности ONC201 (фиг. 12). Все остатки, идентифицированные во время этого скрининга, показали высокий поток кальция только с дофамином (табл. 5). Клоны считались критическими для ингибирования при помощи ONC201 при 100 мкМ, если они демонстрировали значения потока более чем на 2 стандартных отклонения выше среднего значения потока кальция (AV+2SD) для всей библиотеки. В табл. 5 для этих критических клонов также показаны значения потока кальция, полученные в аналогичных экспериментах, выполненных с использованием 250 мкМ ONC201 или без ONC201 (дофамин 1 нМ), и, кроме того, % сохранения критических остатков по 5 DRD-рецепторов, и остатки, обнаруженные в каждом рецепторе.

Таблица 5

Остатки DRD2, критические для ингибирования индуцированного дофамином потока кальция

Поток кальция в % от потока с WT DRD2 (100)				Сохранение DRD %	DRD				
Мутация	ONC201 100 мкМ	ONC201 250 мкМ	Дофамин 1нМ		1	2	3	4	5
I397A	122	89	105	20	P	I	T	A	P
E95A	97	39	123	100	E	E	E	E	E
V91A	94	58	119	40	K	V	V	F	K
Y192A	85	11	64	60	S	Y	Y	Y	S
V196A	79	22	119	40	I	V	V	C	I
A177S	77	26	85	40	A	A	T	V	D
T165A	67	28	92	20	L	T	A	A	L
L81A	63	20	83	100	L	L	L	L	L

Поскольку среднее ингибирование при 100 мкМ ONC201 по всей библиотеке составляло приблизительно 75%, также был проведен скрининг при 250 мкМ ONC201, чтобы определить, будут ли критические остатки теми же самыми на более высоких уровнях ингибирования. При этом условии дофамин-индуцированный поток кальция ингибировался приблизительно на 93%, а ранее идентифицированные остатки V91, E95 и I397 также были критическими для ингибирования при 250 мкМ ONC201 (табл. 5), при использовании тех же критериев значений потока, более чем на 2 стандартных отклонения выше среднего значения потока кальция (AV+2SD) для библиотеки.

Выводы.

При начальном скрининге библиотеки сканирующих аланином мутаций DRD2 с помощью анализа дофамин-индуцированного потока кальция было обнаружено, что 28 мутаций значительно уменьшали поток кальция, таким образом выявляя остатки, критические для функции DRD2. Как показано в аналогичном анализе GPCR CXCR4, критические остатки были распределены по всему белку, в предсказанном связывающем кармане дофамина, трансмембранных областях и в открытой цитоплазматической части DRD2. Эти 28 остатков являются критическими для связывания дофамина, трансдукции сигнала через трансмембранные домены или связывания с G-белком. По подробному анализу, сопоставимому с анализом, проведенным для CXCR4, а также структурному анализу структуры DRD3-этиклоприда (Chien et al., 2010), можно назначить конкретную функцию каждому критическому остатку DRD2.

Чтобы идентифицировать остатки, важные для ингибирования DRD2 с помощью ONC201, библиотеку сканирующих аланином мутаций DRD2 подвергали скринингу с помощью анализа потока кальция с дофамином и 100 мкМ ONC201. По результатам этого скрининга идентифицировали 8 остатков как критические для ингибирования ONC201 DRD2-зависимого дофамин-индуцированного потока кальция - L81, V91, E95, T165, A177, Y192, V196 и I397. Остатки V91, E95 и I397 также были определены как критические для устойчивости к ингибированию DRD2 при 250 мкМ ONC201, что указывает на то, что они являются ключевыми остатками, взаимодействующими с ONC201. Эти остатки определяют относительно большой сайт связывания лиганда, что не является неожиданным из-за большего размера ONC201 по сравнению с дофамином и этиклопридом. Расположение этих остатков, как правило, согласуется с ролью в опосредовании ингибирования ONC201 DRD2-зависимого индуцированного дофамином потока кальция. Остатки, критические для ингибирования рецептора вкуса GPCR пробнецидом, были идентифицированы ранее (Greene et al., 2011), при этом расположение этих остатков соответствовало неконкурентному механизму ингибирования. Напротив, остатки, идентифицированные в настоящем документе для DRD2, согласуются с конкурентным ингибированием на участке связывания дофамина при помощи ONC201. При моделировании на структуре гомологичного рецептора DRD3 большинство идентифицированных остатков окружают связывающие карманы, содержащие сокристаллизованный антагонист этиклоприд, причем 5 из 8 идентифицированных остатков сохраняются для DRD2 и DRD3. Два из остатков оказываются более удаленными от предполагаемого связывающего сайта (A177 и L81) и могут влиять на связывание ONC201 более аллостерическим способом. Дополнительные остатки, которые способствуют ингибированию ONC201, можно идентифицировать при использовании агонистов DRD2, структуры которых отличны от дофамина.

Пример 14. Определение констант скорости ассоциации и диссоциации немеченого дигидрохлорида ONC201 на рецепторе человека D2S.

В этом примере определяли константы скорости k_{on}/k_{off} немеченого дигидрохлорида ONC201 на D2S-рецепторе. Оценку констант скорости k_{on}/k_{off} проводили путем конкурентного связывания лиганда в соответствии со способом, описанным в: M.R. Dowling & S.J. Charlton (2006) *Brit. J. Pharmacol.* 148:927-937 и H.J. Motulsky & L.C. Mahan (1984) *Mol. Pharmacol.* 25:1-9. Согласно этому методу константы скорости k_{on}/k_{off} немаркированных тестируемых соединений рассчитывали по значению K_i (конкурентное связывание) и его влиянию на кинетику связывания радиолиганда (конкурентная кинетика).

Сначала были определены значения IC_{50} и K_i дигидрохлорида ONC201 и произведен выбор подходящих концентраций соединений для эксперимента по кинетике конкурентного связывания. Затем определяли константы скорости k_{on} и k_{off} радиолиганда ($[^3H]$ метилспиперона). После этого определяли константы скорости k_{on} и k_{off} немеченого дигидрохлорида ONC201. Дигидрохлорид ONC201 испытывали при 8 концентрациях в двух повторностях ($n=2$) в анализе конкурентного связывания и определяли значения IC_{50} и K_i .

Референсное соединение, (+) бутакламола (Butaclamol), и тестируемое соединение, ONC201-2HCl, успешно конкурировали за $[^3H]$ метилспиперон, со значениями IC_{50} , составляющими 2,5 нМ и 21 мкМ, соответственно. Ранее соединение ONC201-2HCl давало похожее значение IC_{50} в 16 мкМ. Для анализа конкурентного связывания были выбраны следующие 6 концентраций ONC201-2HCl: 5/10/20/40/60/80 мкМ.

Определяли кинетику связывания $[^3H]$ метилспиперона на рецепторе D2S. Для этого $[^3H]$ метилспиперон (при одной концентрации 0,3 нМ) инкубировали с мембранами рецепторов D2S в течение 12 различных инкубационных периодов для измерения скорости ассоциации. Неспецифическое связывание измеряли с помощью бутакламола (10 мкМ) для каждого инкубационного периода. Диссоциацию инициировали добавлением избытка бутакламола (10 мкМ) после 60 мин инкубации $[^3H]$ метилспиперона (0,3 нМ) с мембранами рецептора D2S, и после 12 различных периодов инкубации измеряли снижение сигнала. Эксперимент проводили в трех повторностях ($n=3$), время инкубации варьировалось до 0/30/60/80/120/180/240/300/360/420/480 мин и 24 ч для кинетики ассоциации и 2/5/8/10/15/20/25/30/40/60/120/180 мин для кинетики диссоциации.

$[^3H]$ Метилспиперон показал значение k_{on} , составляющее $2,3 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ мин}^{-1}$ и значение k_{off} , составляющее $0,009506 \text{ мин}^{-1}$ (и, следовательно, значение $t_{1/2}$ составляет 73 мин) на рецепторе D2S. K_{di} , рассчитанная по результатам эксперимента ассоциации/диссоциации (0,04 нМ), находится в том же диапазоне

по сравнению с K_d , наблюдаемой в эксперименте по насыщению (0,15 нМ), тем самым подтверждая эксперимент.

Было исследовано влияние немеченого ONC201-2HCl в шести концентрациях на кинетику ассоциации [3 H]метилспирона (0,3 нМ). Неспецифическое связывание измеряли с помощью бутакламола (10 мкМ). Использовали те же 12 инкубаций, как указано выше: 2/5/8/10/15/20/25/30/40/60/120/180 мин.

Измерение в отсутствие соединения выполнялось как отрицательный контроль.

ONC201-2HCl показал значение k_{on} , составляющее $4,1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ мин}^{-1}$ и значение k_{off} , составляющее $1,32 \text{ мин}^{-1}$ (и, следовательно, значение $t_{1/2}$ составляет 0,53 мин) на рецепторе D2S. K_i , рассчитанная по результатам эксперимента ассоциации/диссоциации (3,2 мкМ), находится в том же диапазоне по сравнению с K_i , наблюдаемой в эксперименте по насыщению (7 мкМ), тем самым подтверждая эксперимент. В заключение, ONC201-2HCl демонстрирует гораздо более медленную ассоциацию и гораздо более быструю диссоциацию по сравнению с [3 H]метилспироном.

Пример 15. Бактерицидная активность имипридонов.

Материалы и способы.

Тестовый материал: дигидрохлорид ONC201; Контроль: микрокристаллическая целлюлоза.

Способ: гармонизированное микробиологическое исследование EP/USP нестерильных ЛП (действующая в настоящий момент Фармакопея США (USP) <61>/<62>).

Результаты.

Таблица 6
Проверка регулирования восстановления инокулята и
количественное определение микроорганизмов

Разведение 1: 300 с TSB Mod	Количество индикаторных организмов							
	Ec	Sa	Pa	Bs	Ca (TSA)	Ab (TSA)	CA (SDA)	Ab (SDA)
Инокулят	27	31	28	52	48	21	52	20
434019	Нет данн ых	0	24	48	51	18	46	19

Таблица 7
Проверка на указанные микроорганизмы

Образец	BTGN	Ec	Pa	Sa	Ca
разведение 1: 300 с TSB Mod	P	P	P	F	P

P=удовлетворительно F=неудовлетворительно NA=не применимо;
Ec=Escherichia coli ATCC# 8739; Pa=Pseudomonas aeruginosa ATCC# 9027; Sa=Staphylococcus aureus ATCC# 6538; Bs=Bacillus subtilis ATCC# 6633; Ca=Candida albicans ATCC# 10231; Ab=Aspergillus brasiliensis ATCC# 16404; BTGN=устойчивые к действию желчи грамотрицательные бактерии; Cs=виды Clostridium; TSA=триптиказо-соевый агар; SDA=агар Сабуро с декстрозой.

Дигидрохлорид ONC201 при испытании при разведении 1: 300 с TSB Mod не отвечал требованиям USP (фармакопеи США) <61>/<62>.

Анализ на микробиологическую чистоту. Ингибирование наблюдалось для Staphylococcus aureus для USP <61>/<62>. Следовательно, можно предположить, что неспособность выделить указанный инокулированный микроорганизм обусловлена бактерицидной активностью дигидрохлорида ONC201, и, следовательно, указанное соединение вряд ли будет загрязнено ингибированными частицами микроорганизма.

Затем была определена минимальная ингибирующая концентрация (MIC) для шести имипридонов по отношению к Staphylococcus aureus дикого типа, устойчивому к метициллину.

Материалы и способы.

Соединения.

ONC201 и ONC206 предварительно солюбилизировали при 40 мМ в ДМСО. ONC212, ONC207 и ONC213 солюбилизировали при 20 мг/мл в ДМСО и линейный изомер ONC201 (TIC-10) солюбилизировали при 10 мг/мл в ДМСО. Метициллин и/или ванкомицин оценивали параллельно в качестве антибиотиков (положительный контроль), они были приобретены у Sigma-Aldrich и солюбилизированы в деионизированной H_2O в концентрации 10 мг/мл.

Бактерии.

Бактериальные штаммы, используемые в этих анализах, были получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC). Все штаммы бактерий размножали в соответствии с рекомендациями

АТСС. Каждый штамм хранили в замороженном в глицерине виде при температуре -80°C и использовали 10 мкл замороженного запаса для инокуляции каждой культуры для этих анализов. Штаммы с их классификацией и свойствами приведены в табл. 8 ниже.

Таблица 8

Штаммы *Staphylococcus aureus* и их характеристики

АТСС №	Классификация	Свойства	Среды для количественного определения
29213	Грамположительные кокки	QC штамм дикого типа	Триптиказо-соевый бульон (TSB)
33591		Нозокомиальный метициллин-резистентный	Питательный бульон
700699		Нозокомиальный, множественная лекарственная резистентность (МЛР), сниженная восприимчивость к ванкомицину	Бульон с сердечно-мозговым экстрактом+0,004 г/л ванкомицина

Определение минимальной ингибирующей концентрации (МИС).

Восприимчивость бактериальных организмов к тестируемым соединениям оценивали путем определения МИС каждого соединения с использованием метода разведения в жидкой питательной среде в соответствии с методами, рекомендованными Институтом клинических и лабораторных стандартов CLSI. Все микробные штаммы были получены из Американских коллекций типовых культур (АТСС) и культивированы в соответствии с рекомендациями поставщика. Оценка восприимчивости каждого организма к тестируемым соединениям включала антибиотик/антибиотики (положительный контроль). Для каждого организма готовили стандартизированный инокулят путем прямой суспензии свежепосеянных колоний в соответствующих средах, как указано в табл. 8, до оптической плотности 625 нм (OD_{625}) 0,1 (что эквивалентно стандарту 0,5 McFarland). Суспендированный инокулят разбавляли до концентрации примерно 1×10^6 колониеобразующих единиц на миллилитр (КОЕ/мл) и 100 мкл помещали в трех повторях в лунки 96-луночного планшета, содержащего 100 мкл испытуемого соединения, серийно разбавленного в 2 раза соответствующим бульоном. 100 мкл (100 мкл) инокулята также добавляли в трех повторях к лункам, содержащим 100 мкл двукратных серийных разведений антибиотика (положительный контроль) и к лункам, содержащим только среду 100 мкл. Эта схема разведения дала конечные концентрации для каждого микробного организма в 5×10^5 КОЕ/мл по оценке. Концентрация испытуемого соединения варьировалась от 100 (строгий тест) до 0,2 мкМ (нестрогий тест) с использованием двукратной схемы разведения. Планшеты инкубировали в течение 24 или 48 ч (*Staphylococcus aureus* 700699) при температуре 37°C , микробиологический рост при каждой концентрации соединения определяли путем измерения оптической плотности при 625 нм на планшете Molecular Devices SpectraMax Plus-384 и визуально посредством присвоения пластине оценок +/- в отношении роста бактерий. МИС для каждого соединения определяли как самое низкое разбавление соединения, которое полностью ингибировало рост микроорганизмов.

Результаты.

Шесть (6) имипридинов оценивали на способность ингибировать рост трех штаммов *Staphylococcus aureus*. ONC201, ONC207 и линейный изомер ONC201 (TIC-10) неактивны против всех трех штаммов до концентрации 100 мкг/мл. По отношению к штамму *Staphylococcus aureus* дикого типа (АТСС 29213) МИС ONC206, ONC212 и ONC213 составлял 6,25 мкг/мл, 3,13 мкг/мл и 25 мкг/мл, соответственно. По отношению к штамму *Staphylococcus aureus* (АТСС 33591) МИС ONC206, ONC212 и ONC213 составлял 12,5 мкг/мл, 3,13 мкг/мл и 3,13 мкг/мл, соответственно. По отношению к *Staphylococcus aureus* с множественной лекарственной резистентностью (АТСС 700699) активность была сходной для всех трех соединений, МИС имеет значение 12,5 мкг/мл. Ванкомицин, соединение для положительного контроля, был активен при ожидаемой концентрации, метициллин оказался неактивным до концентрации 100 мкг/мл против двух устойчивых к метициллину штаммов бактерий. Данные представлены в табл. 9.

Таблица 9

Определения МИС для 6 имипридонов для трех штаммов *Staphylococcus aureus*

Соединение	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213				<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 33591				<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 700699 (48 часов)			
	Визу				Визу				Визу			
(мкг/мл)	MIC ₉₀	MIC ₉₅	MIC ₉₉	альн	MIC ₉₀	MIC ₉₅	MIC ₉₉	альн	MIC ₉₀	MIC ₉₅	MIC ₉₉	альн
	о				о				о			
ONC201	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ONC206	6,25	6,25	6,25	6,25	12,5	25	>100	12,5	12,5	12,5	25	12,5
ONC207	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ONC212	3,13	3,13	3,13	3,12 5	3,13	6,25	100	3,12 5	6,25	12,5	12,5	12,5
ONC213	12,5	12,5	25	25	3,13	6,25	100	3,12 5	6,25	12,5	12,5	12,5
TIC-10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Метициллин	---	---	---	---	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Ванкомицин	3,13	3,13	6,25	3,12 5	0,39	0,39	0,78	0,39 1	12,5	25	25	25

Обсуждение.

Шесть (6) имипридонов оценивали на активность против 3 штаммов *Staphylococcus aureus*. ONC201, ONC207 и TIC-10 неактивны против всех трех штаммов. ONC206, ONC212 и ONC213 имели различную активность, варьирующуюся от 3,13 мкг/мл до 25 мкг/мл против всех трех бактериальных штаммов. По отношению к ванкомицину активность этих трех имипридонов была сопоставима или в 2-8 раз меньше против штамма 29213. Все три эти имипридоны показали активность в 10-30 раз меньшую по сравнению с ванкомицином против штамма 33591, а активность для всех трех соединений была в 2 раза выше, чем активность ванкомицина против штамма 700699.

Эти эксперименты повторяли с дополнительными имипридоны и дополнительными бактериями, включая как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии, такие как приведенные в табл. 10.

Таблица 10

Организм	Состояние	Грам+/грам -
<i>Enterococcus faecium</i>	Носокомиальная бактерия, инфекция в ранах, эндокардит, инфекции мочеполовых путей	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	Бактеремия, эндокардит	+
<i>Klebsiella pneumonia</i>	Пневмония, инфекции мочеполовых путей, инфекции верхнего дыхательного тракта	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Инфекции пациентов реанимации и пациентов с ожогами, также наблюдается в многопрофильных госпиталях и домах престарелых	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Пневмонии, кистозный фиброз	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	Инфекции мочеполовых путей, инфекции дыхательного тракта	-

Пример 16. Изучение конкретного случая лечения ONC201 субъекта с рецидивирующей глиобластомой.

В этом примере приводится конкретный случай 22-летней женщины с рецидивирующей глиобластомой (неметилированный MGMT, мутант H3.3 K27M), получавшей лечение 625 мг ONC201 один раз в три недели. На фиг. 28 (А) показан размер опухоли относительно базового уровня (%) общей опухолевой нагрузки у субъекта. Один цикл составлял 3 недели. (В) Контрастное МРТ-сканирование: базовый уровень, через 21, 27 и 36 недель после инициирования ONC201 одного из 2 злокачественных поражений у

субъекта с 625 мг ONC201 каждые три недели.

Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что в представленные и описанные выше иллюстративные варианты реализации могут быть внесены изменения без отклонения от общей идеи настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается представленными и описанными иллюстративными вариантами реализации, но оно охватывает модификации в рамках настоящего изобретения, определенных формулой изобретения. Например, конкретные признаки иллюстративных вариантов реализации могут являться или не являться частью заявленного изобретения, и признаки описанных вариантов реализации могут быть объединены. Если в настоящем описании не указано конкретно, то неопределенная и определенная форма единственного числа не ограничивается одним элементом, а вместо этого должна быть прочитана как означающая "по меньшей мере один".

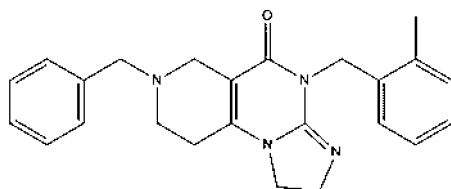
Следует понимать, что чертежи и описания настоящего изобретения могут быть упрощены для того, чтобы сфокусировать внимание на элементах, необходимых для четкого понимания, при устранении, в целях наглядности, других элементов, которые, по оценкам специалистов в данной области техники, также могут составлять часть настоящего изобретения. Однако, поскольку такие элементы хорошо известны в данной области техники и поскольку они не обязательно способствуют лучшему пониманию изобретения, описание таких элементов не приведено в настоящем документе.

Кроме того, в той степени, в которой способ не зависит от конкретного порядка выполнения стадий, описанных в настоящем документе, указанный конкретный порядок стадий не должен рассматриваться как ограничивающий объем притязаний. Пункты формулы изобретения, относящиеся к способу согласно настоящему изобретению, не ограничиваются выполнением его стадий в описанном порядке, и специалист в данной области техники может легко понять, что указанные стадии могут изменяться и тем не менее оставаться в рамках настоящего изобретения.

Все ссылки, включая публикации, заявки на патент и патенты, приведенные в настоящем описании, включены в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая ссылка была индивидуально и конкретно включена посредством ссылки и была полностью приведена в настоящем документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

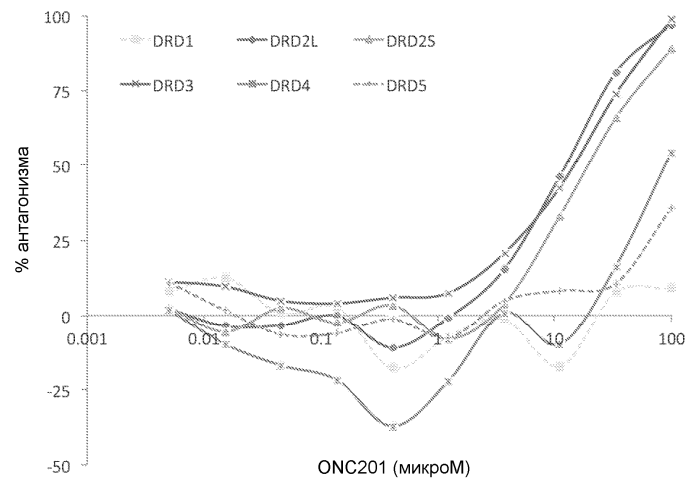
1. Способ лечения или предотвращения рака центральной нервной системы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (1)



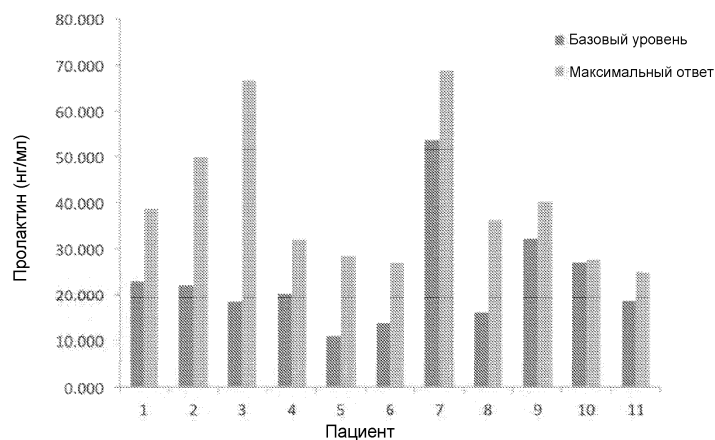
(1)

или его фармацевтически приемлемой соли, где рак центральной нервной системы имеет гистоновую мутацию H3.

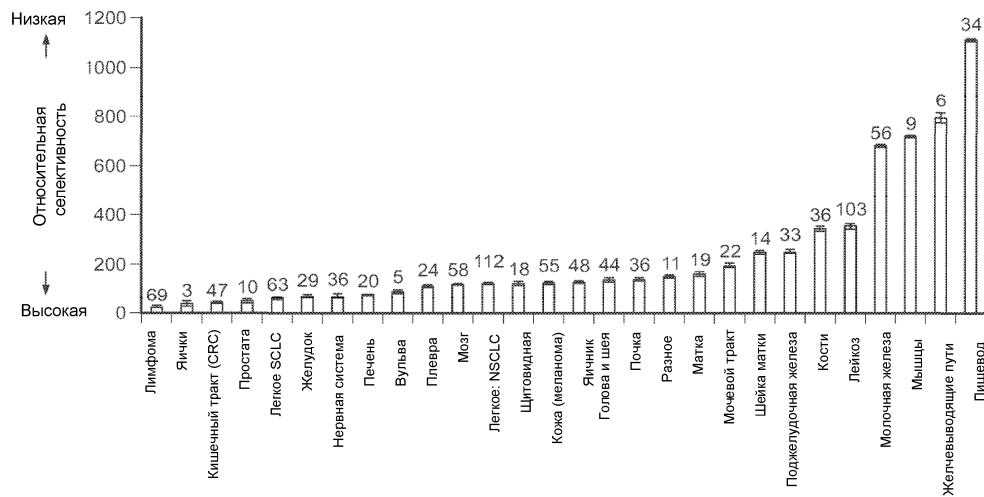
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что рак представляет собой глиому.
3. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из менингиомы, эпендимомы, нейробластомы или диффузной глиомы ствола головного мозга.
4. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой опухоль головного мозга.
5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что указанная гистоновая мутация H3 представляет собой мутацию H3.3 K27M.
6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что указанный рак имеет эпигенетически заглушенный неметилированный ген O(6)-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы (MGMT).
7. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что субъект представляет собой человека.
8. Способ по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой дигидрохлоридную соль.



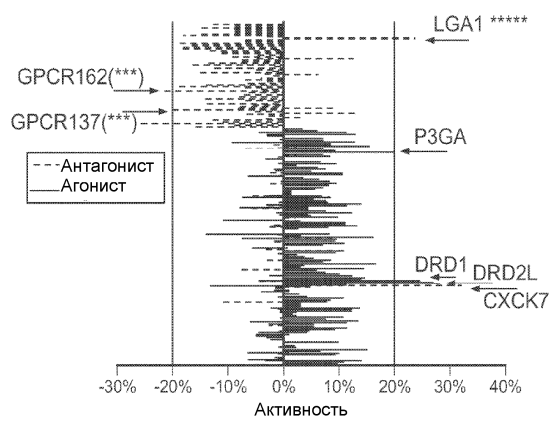
ONC201 (микроМ)
Фиг. 1



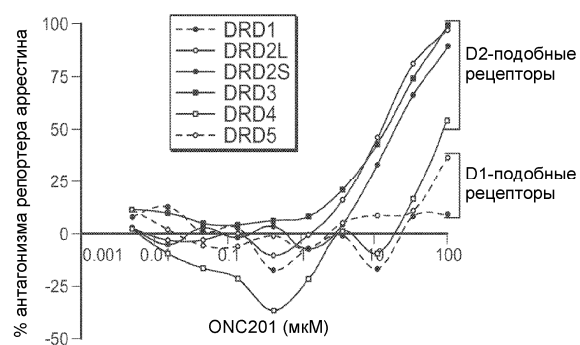
Фиг. 2



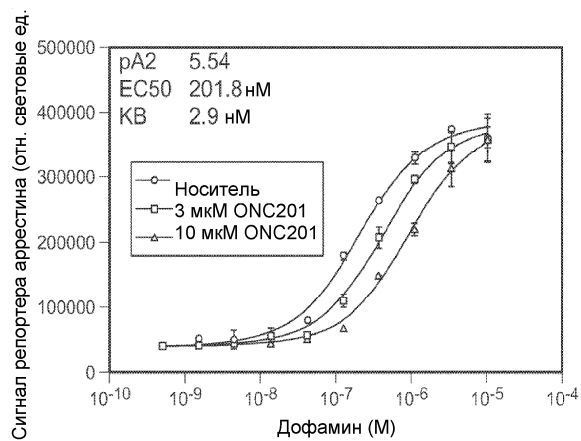
Фиг. 3



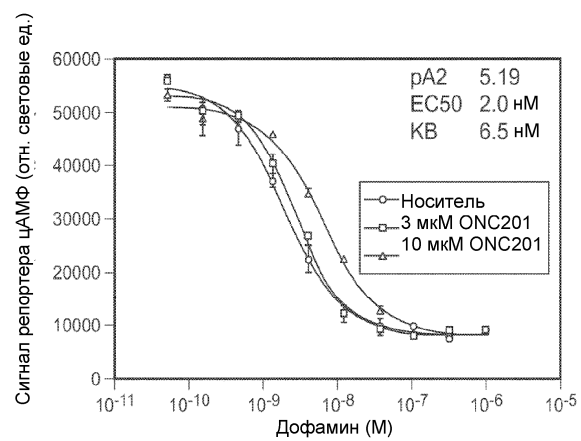
Фиг. 4А



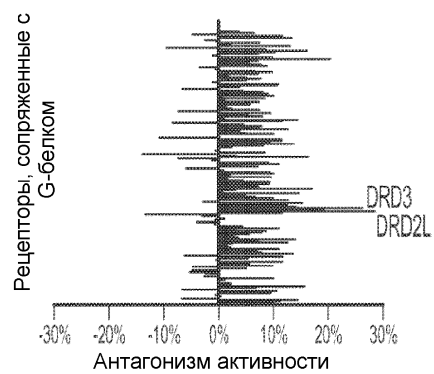
Фиг. 4В



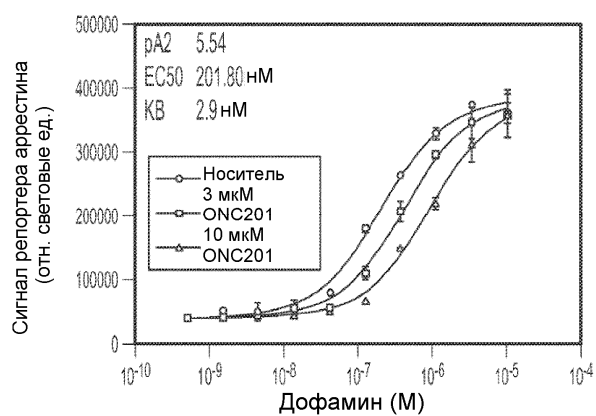
Фиг. 4С



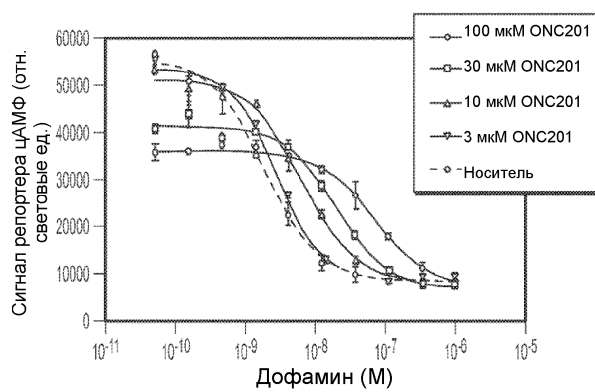
Фиг. 4D



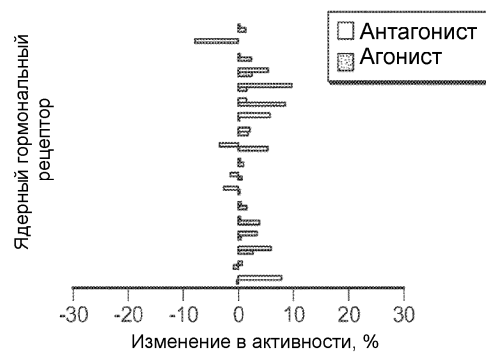
Фиг. 5А



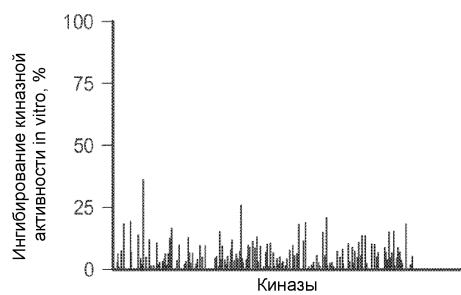
Фиг. 5В



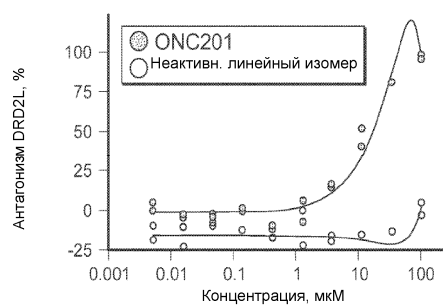
Фиг. 5С



Фиг. 5D

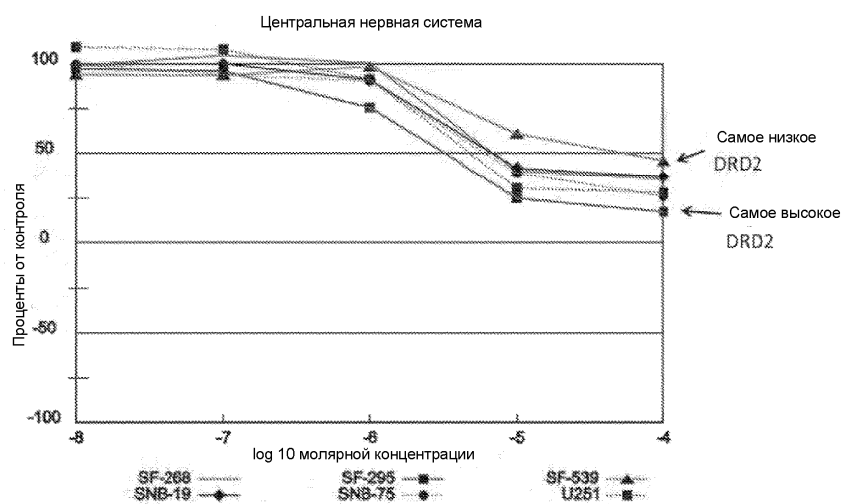


Фиг. 5E

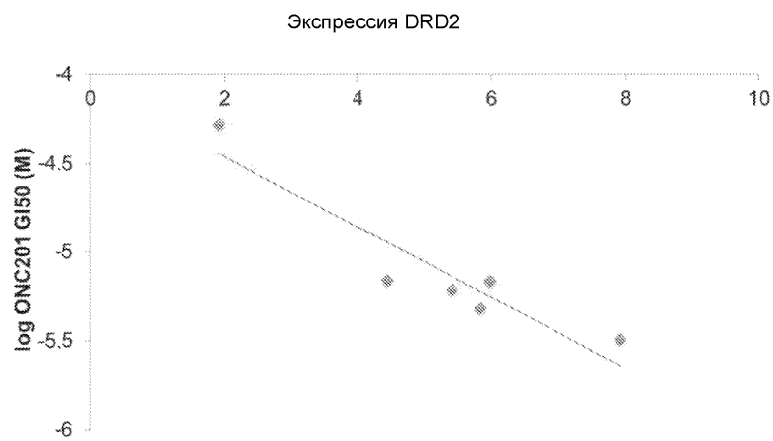


Фиг. 5F

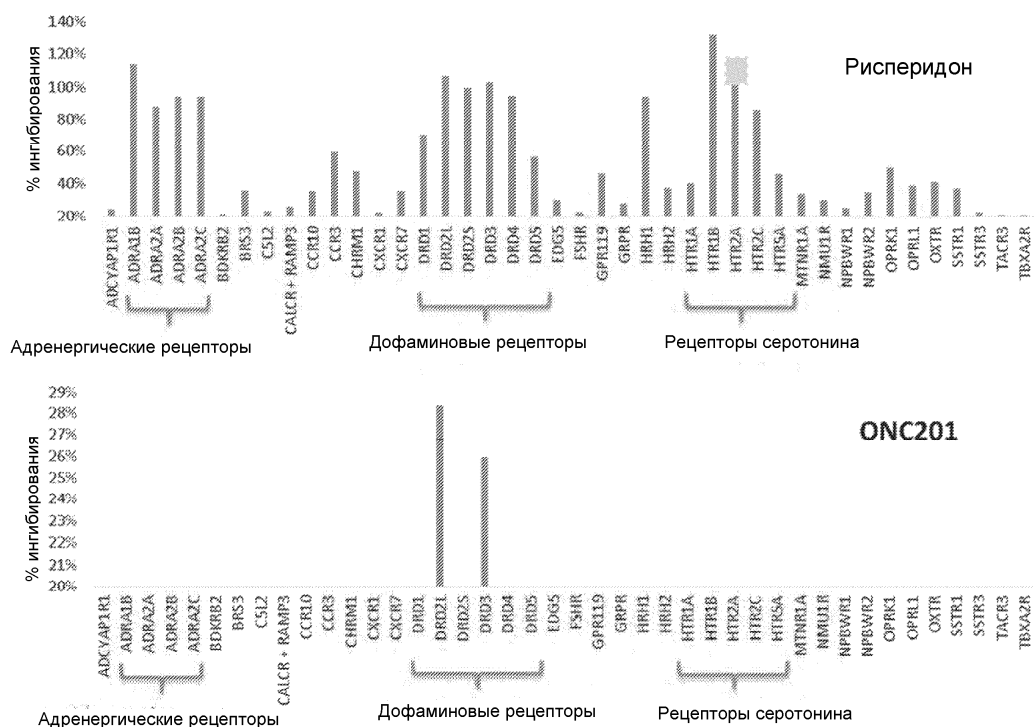
A



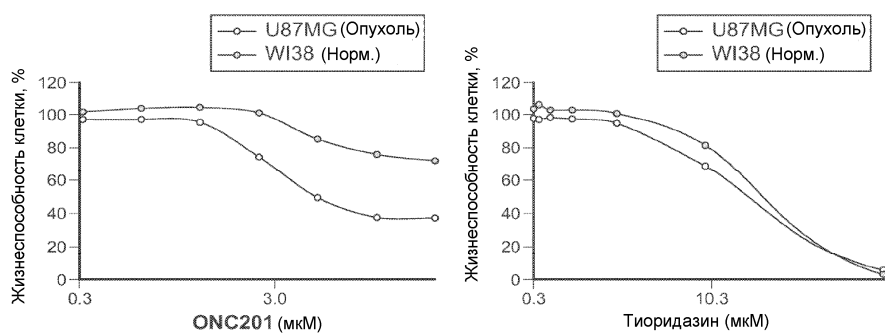
B



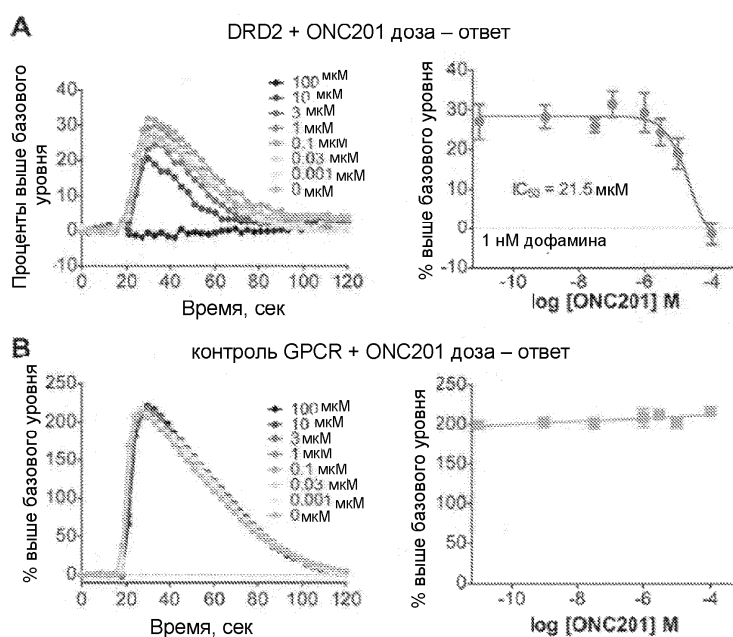
Фиг. 6



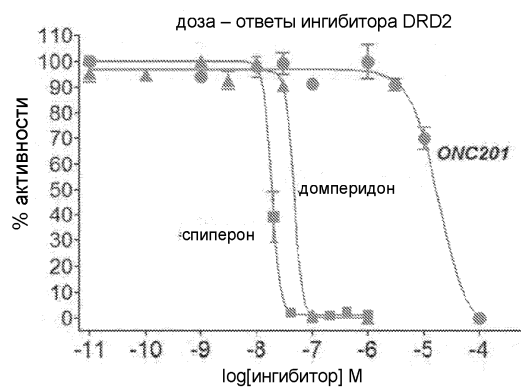
Фиг. 7



Фиг. 8

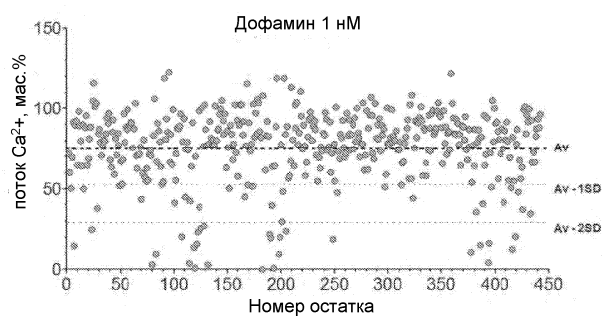


Фиг. 9

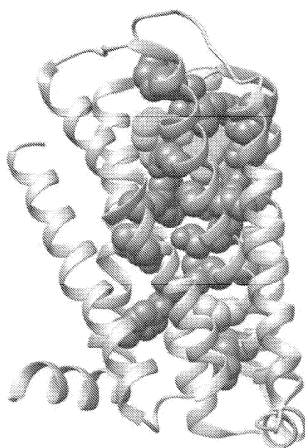


Фиг. 10

А

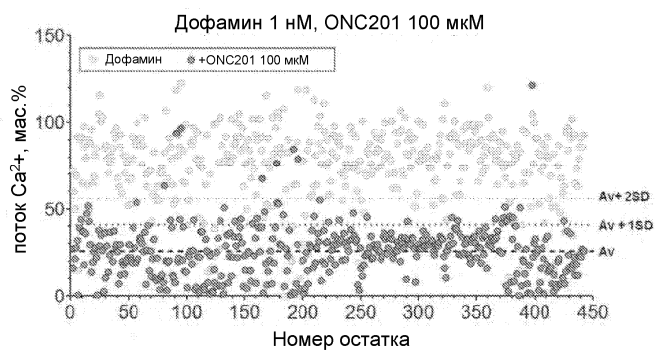


В

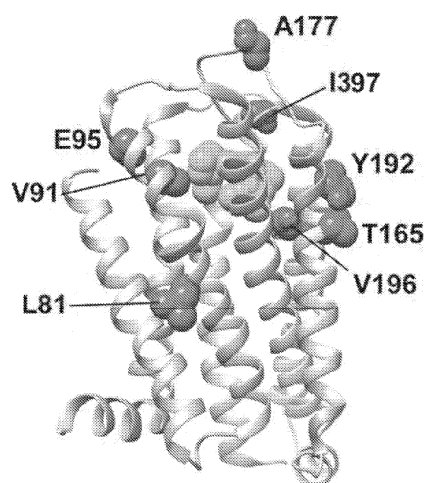


Фиг. 11

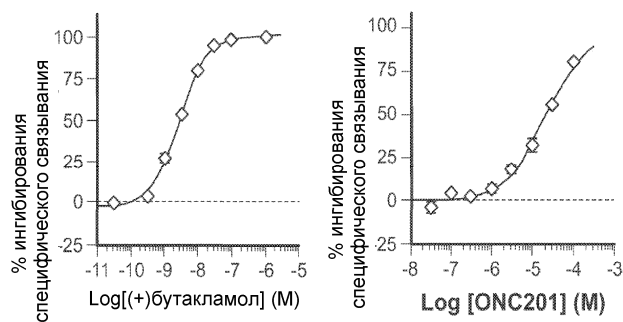
A



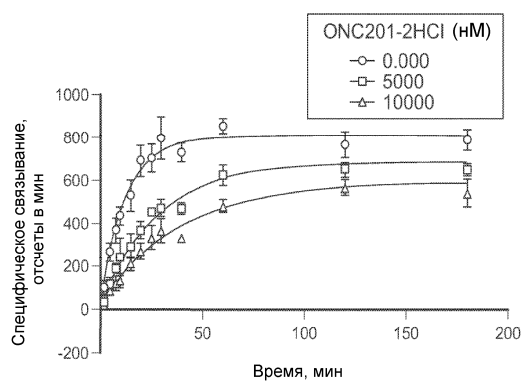
B



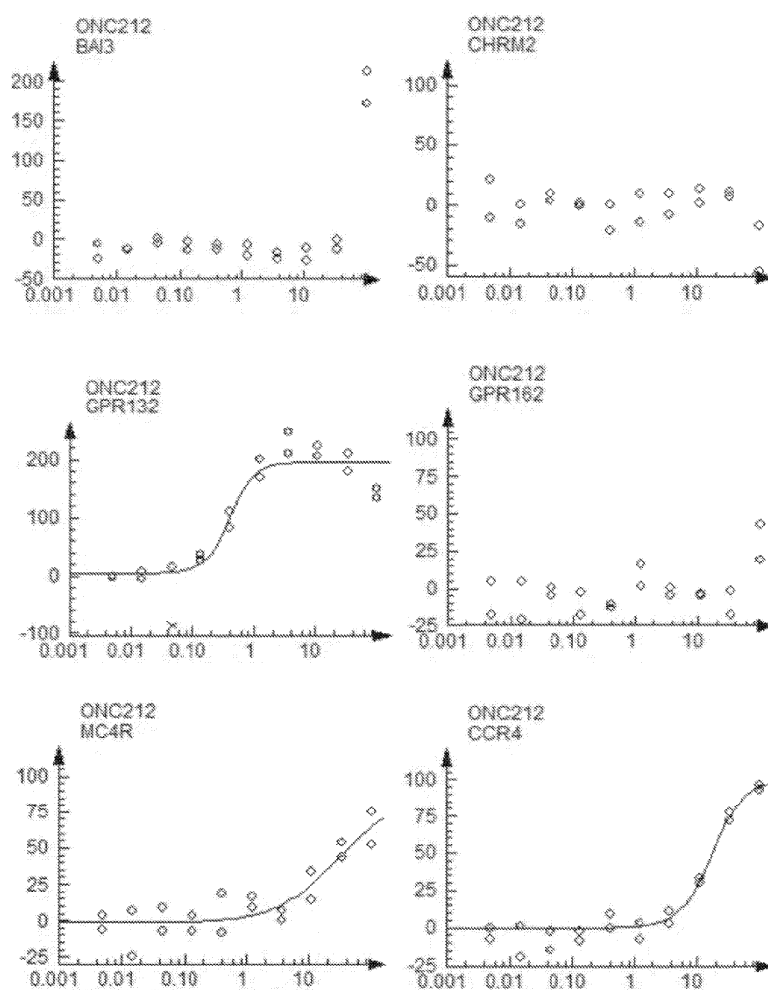
Фиг. 12



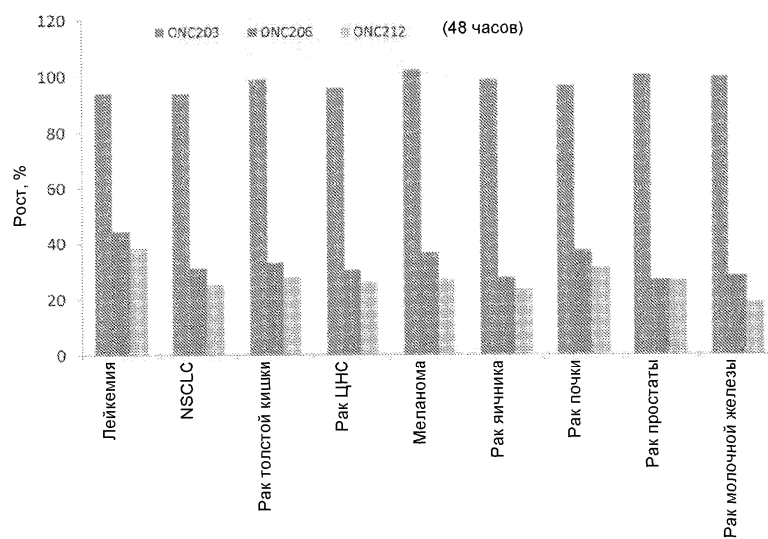
Фиг. 13



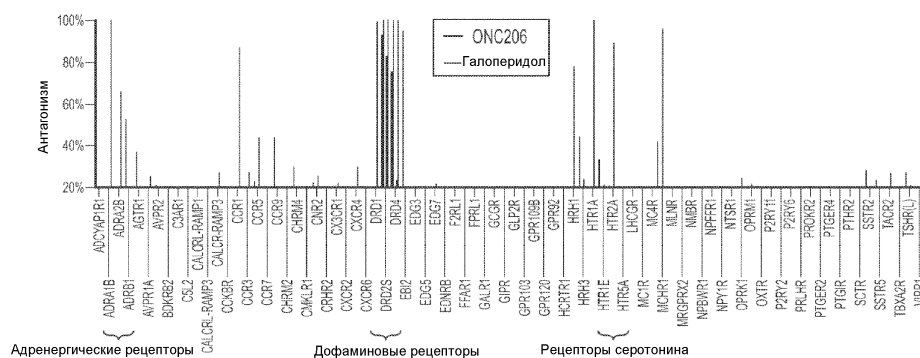
Фиг. 14



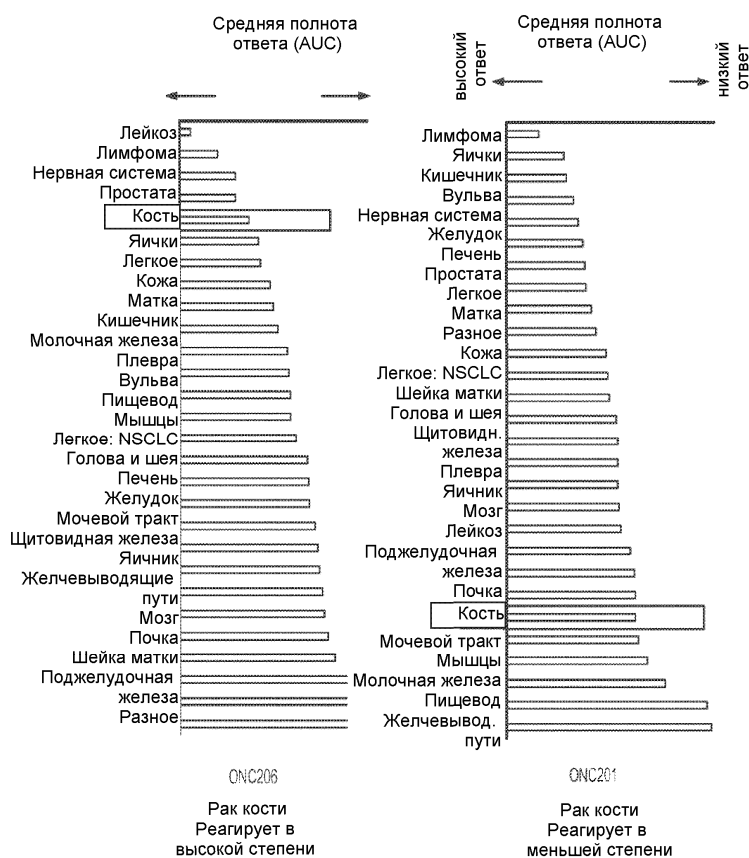
Фиг. 15



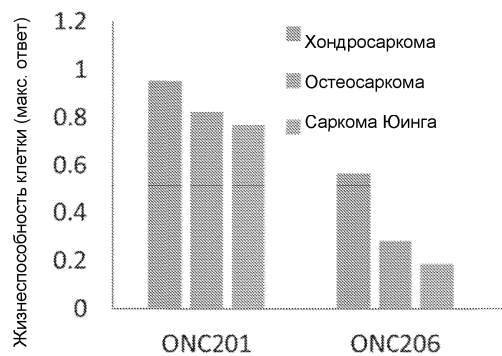
Фиг. 16



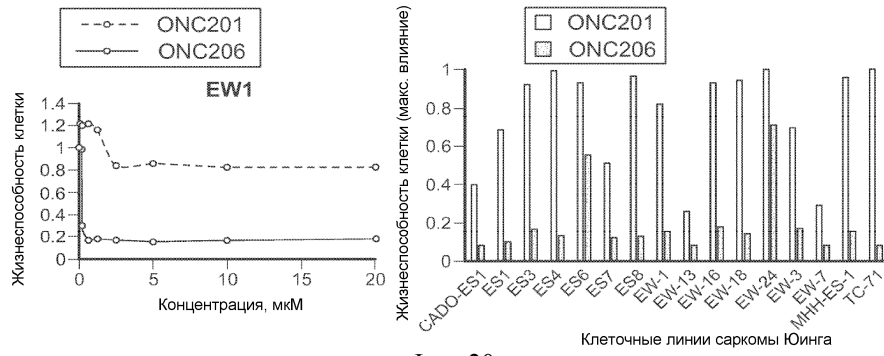
ФИГ. 17



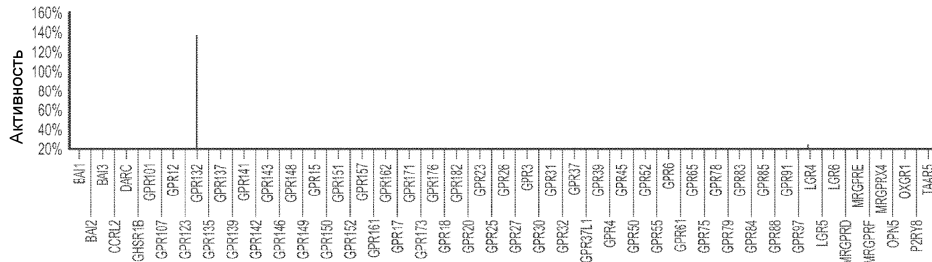
ФИГ. 18



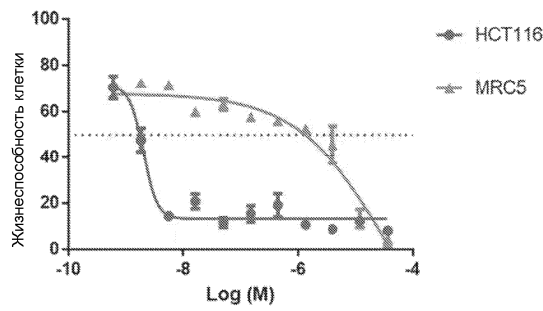
ФИГ. 19



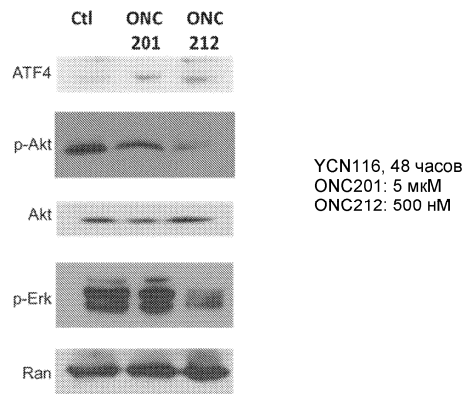
Фиг. 20



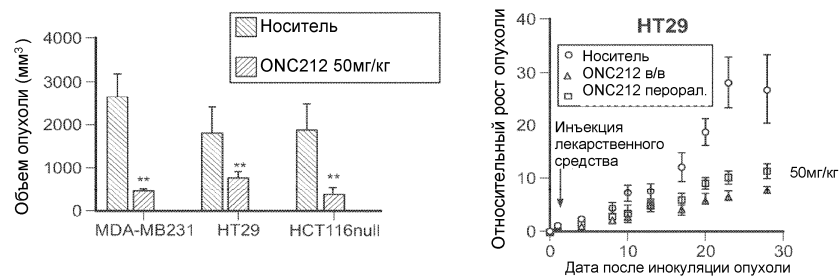
Фиг. 21



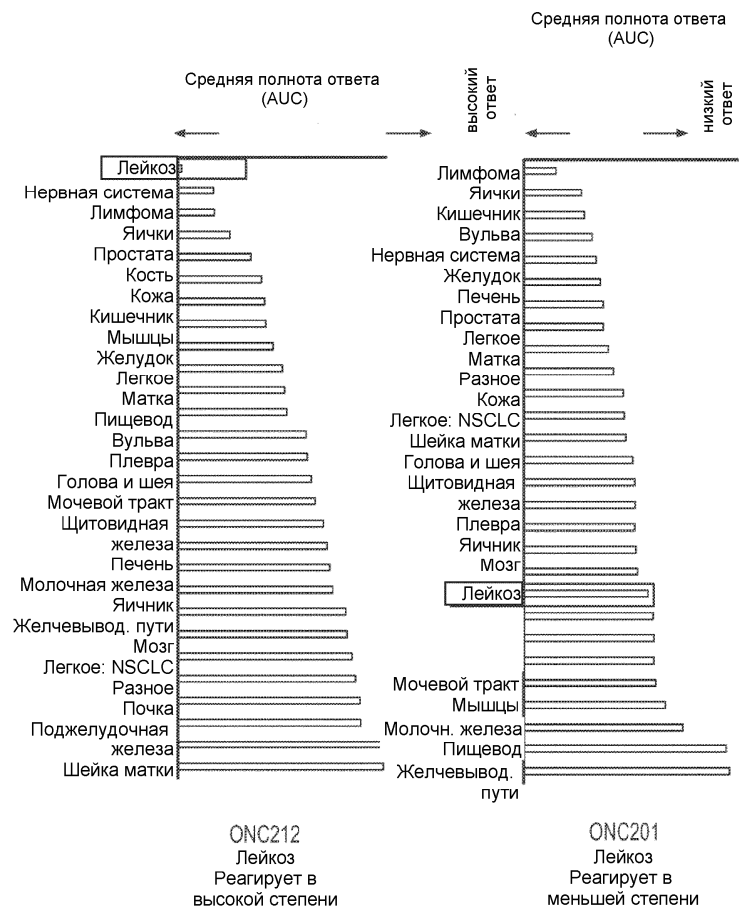
Фиг. 22



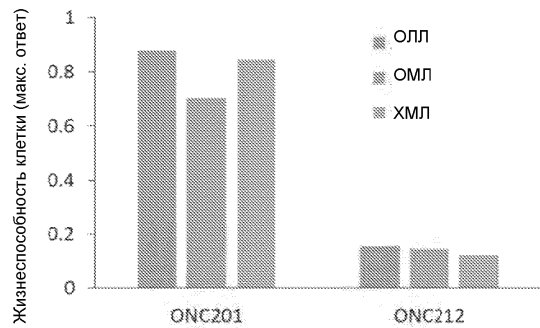
Фиг. 23



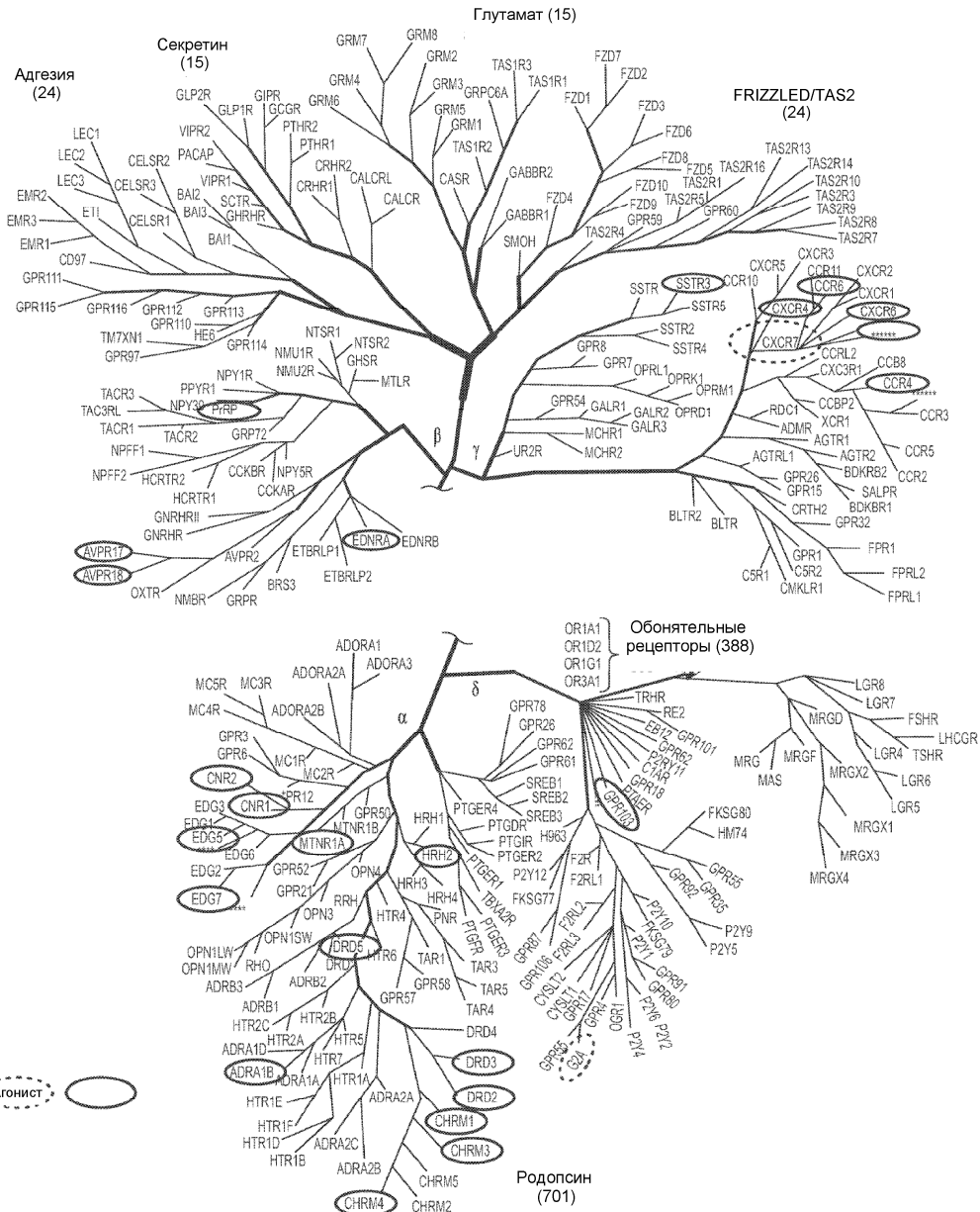
Фиг. 24



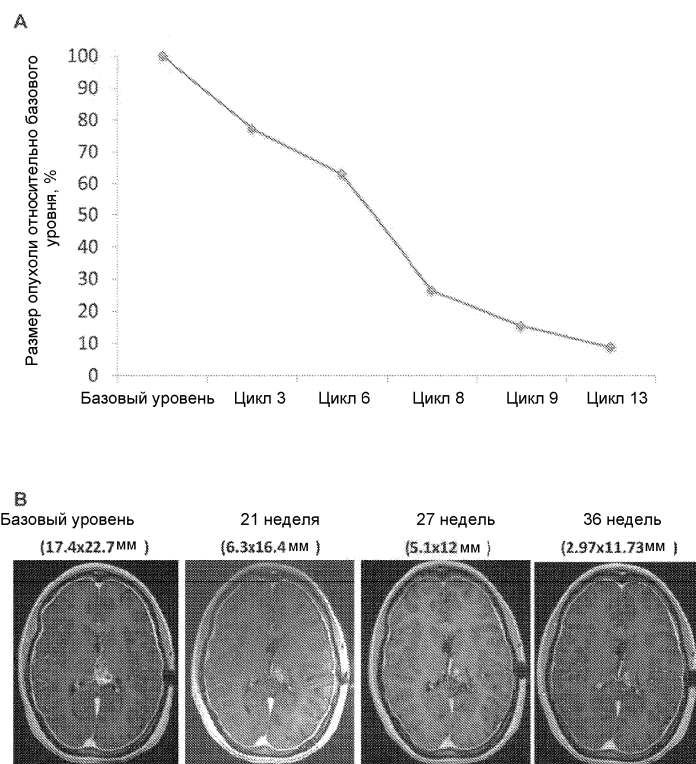
Фиг. 25



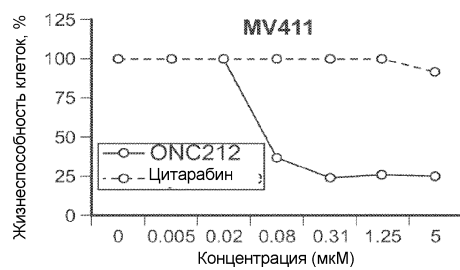
Фиг. 26



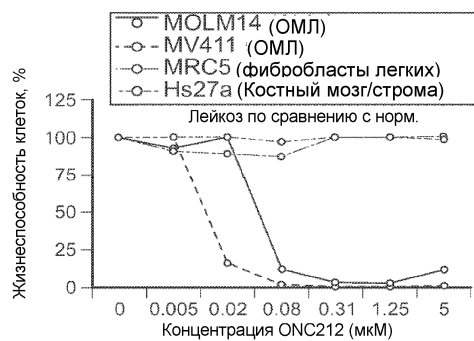
ФИГ. 27



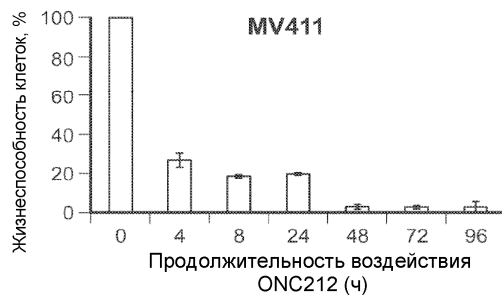
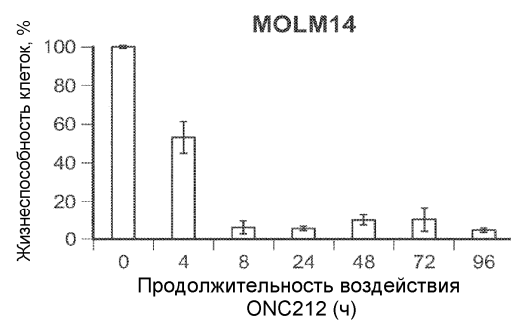
Фиг. 28



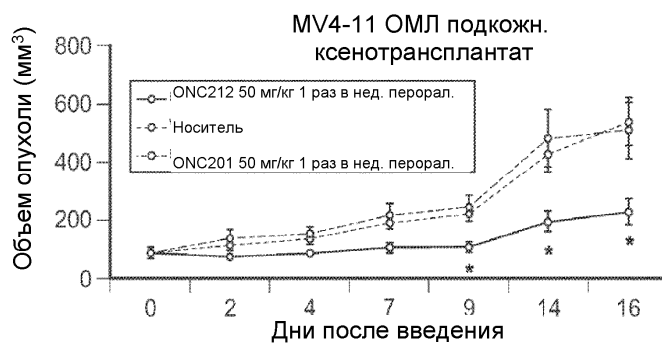
Фиг. 29А



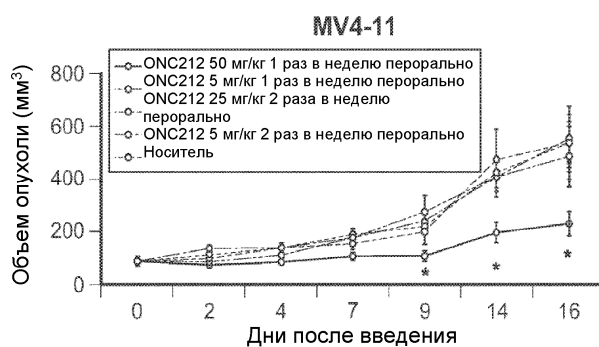
Фиг. 29В



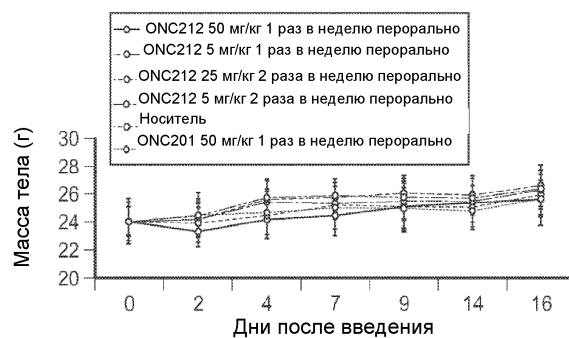
Фиг. 29С



Фиг. 30А

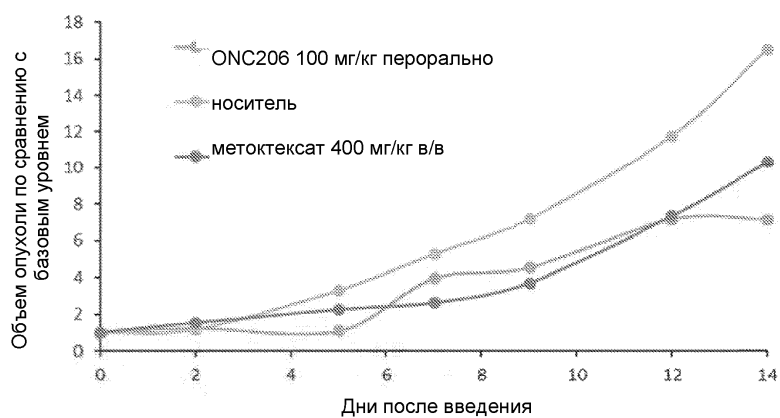


Фиг. 30В

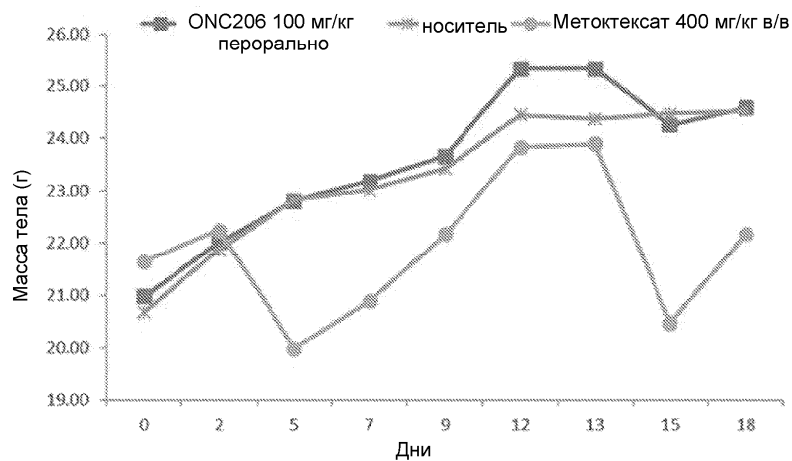


Фиг. 30С

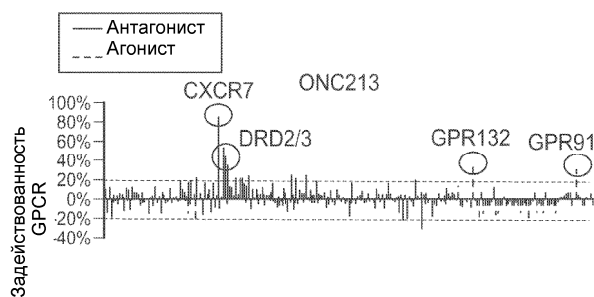
А



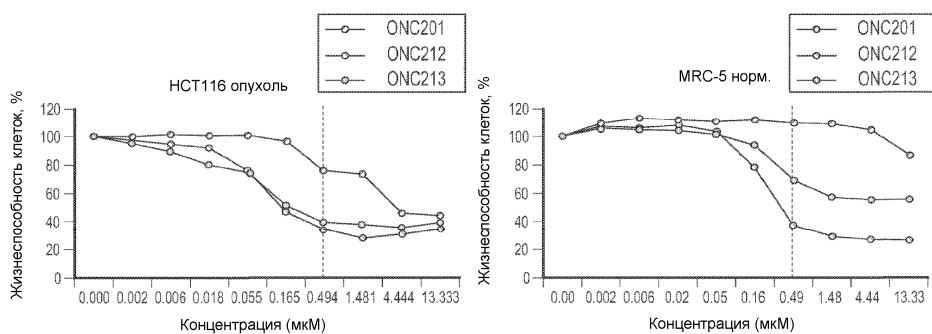
Б



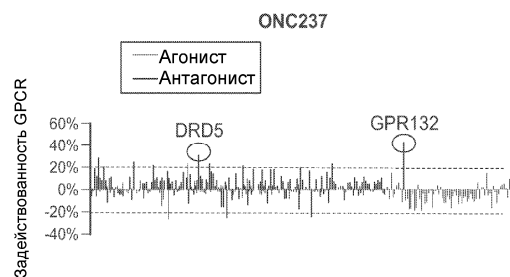
Фиг. 31



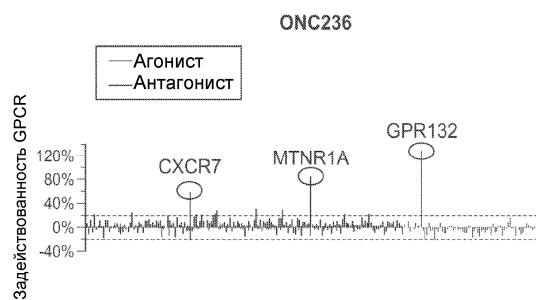
Фиг. 32



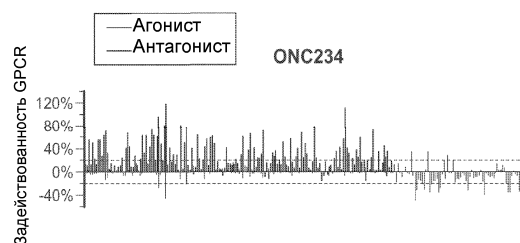
Фиг. 33



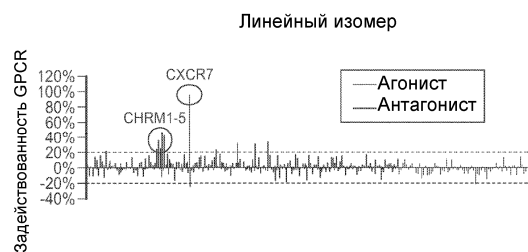
Фиг. 34



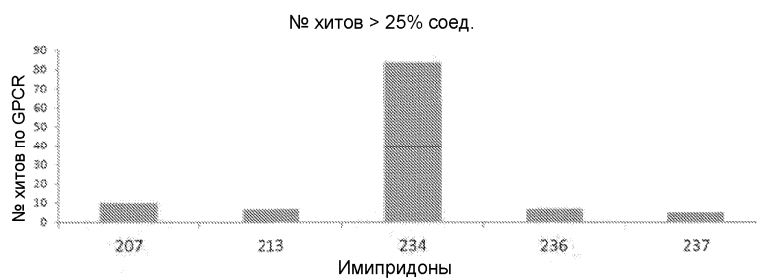
Фиг. 35



Фиг. 36



Фиг. 37



Фиг. 38

