

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21)

202393189

(13)

A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.05.13

(54) ВАРИАНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ПЕРВИЧНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЦНС

(31) 63/188,133

(32) 2021.05.13

(33) US

(86) PCT/US2022/072304

(87) WO 2022/241467 2022.11.17

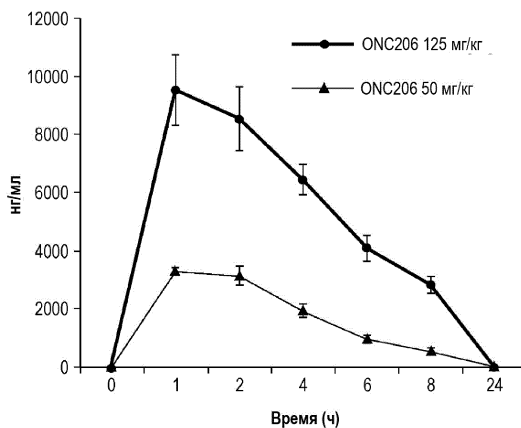
(71) Заявитель:
ЧИМЕРИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Аллен Джошуа Эдвард, Чэппелл
Джилл Кристин, Ли Эндрю Канг-канг,
Надерер Один Йоханн, Прабху Варун
Виджай, Сетна Фироуз Бехрам (US)

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

(57) Настоящее изобретение относится, по меньшей мере частично, к способу лечения. В одном варианте осуществления способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, по меньшей мере первого терапевтического средства, включая ONC-206, 7-бензил-4-(2,4-дифторбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он, для лечения одного или нескольких новообразований ЦНС.



A1

202393189

202393189

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579722EA/022

ВАРИАНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ПЕРВИЧНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЦНС

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

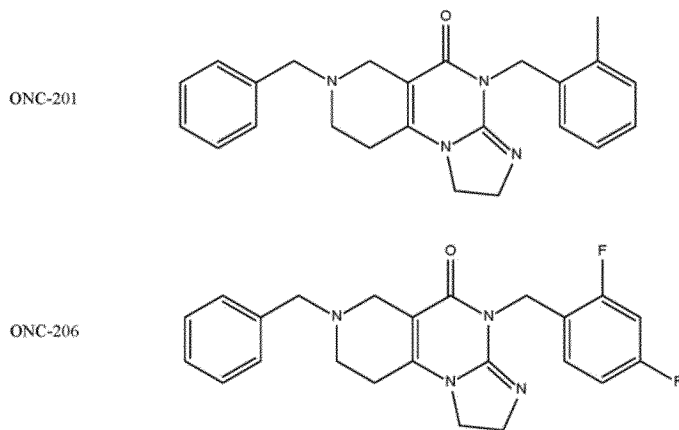
[0001] Настоящая заявка представляет собой международную заявку РСТ, испрашивающую приоритет перед предварительной заявкой США № 63/188133, поданной 13 мая 2021 г., включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Большинство типов рецидивирующих опухолей, таких как опухоли ЦНС, нейроэндокринные опухоли и опухоли эндометрия, не имеют эффективных вариантов системной терапии после хирургической резекции и адъювантной лучевой терапии. ONC201, который в данном документе может обозначаться как соединение 1 или NSC 350625, является членом-основателем класса малых молекул имипридона и вызывает длительную регрессию опухоли у пациентов с диффузной срединной глиомой, мутантом H3 K27M (DMG H3K27M).

[0003] ONC206, который в данном документе может обозначаться соединением 2, является вторым имипридоном, находящимся в клинической разработке, представляет собой антагонист DRD2 и агонист ClrP, который демонстрирует дифференцированную фармакологию рецепторов и профили экспрессии генов в опухолях по сравнению с ONC201.

[0004] Структуры каждого из соединений являются следующими:



[0005] ONC-201 также может обозначаться как 7-бензил-4-(2-метилбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он, и в одном варианте осуществления он представлен в виде дигидрохлоридной соли.

[0006] ONC-206 также может обозначаться как 7-бензил-4-(2,4-дифторбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он, и в одном варианте осуществления он представлен в виде дигидрохлоридной соли.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Один вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения одного или нескольких видов рака, включая одно или несколько новообразований ЦНС, включающий введение ONC-206, 7-бензил-4-(2,4-дифторбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-она или его соли.

[0008] В одном аспекте новообразование ЦНС представляет собой одну или несколько опухолей, представленных в Классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2021 г., *Neuro-Oncology*, Volume 23, Issue 8, August 2021, Pages 1231 to 1251, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>, опубликовано 29 июня 2021 г. и включено в данный документ посредством ссылки в отношении такой классификации.

[0009] В одном аспекте новообразование ЦНС представляет собой одно или несколько из глиом, глионейрональных опухолей и нейрональных опухолей, диффузных глиом взрослого типа, астроцитомы, IDH-мутантной, олигодендроглиомы, IDH-мутантной, и с совместной делецией 1p/19q, глиобластомы, IDH-дикого типа, диффузных глиом низкой степени злокачественности детского типа, диффузной астроцитомы, MYB-или MYBL1-измененной, ангиоцентрической глиомы, полиморфной нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности у лиц молодого возраста, диффузной глиомы низкой степени злокачественности, с изменением пути MAPK, диффузных глиом высокой степени злокачественности у детей, диффузной срединной глиомы, H3 K27-измененной, диффузной полушарной глиомы, H3 G34-мутантной, диффузной глиомы высокой степени злокачественности у детей, H3-дикого типа и IDH-дикого типа, полушарной глиомы у детей, ограниченной астроцитарной глиомы, пилоцитарной астроцитомы, астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными признаками, плеоморфной ксантоастроцитомы, субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы, хордоидной глиомы, астробластомы, MN1-измененной, глионейрональных и нейрональных опухолей, ганглиоглиомы, десмопластической ганглиоглиомы новорожденных/десмопластической астроцитомы новорожденных, дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли, диффузной глионейрональной опухоли с олигодендроглиома-подобными признакам и ядерными кластерами, папиллярной глионейрональной опухоли, розеткообразующей глионейрональной опухоли, миксоидной глионейрональной опухоли, диффузной лептоменгиальной глионейрональной опухоли, ганглиоцитомы, многоузловой и вакуолизированной нейрональной опухоли, диспластической ганглиоцитомы мозжечка (болезни Лермитта-Дюкло), центральной нейроцитомы, экстравентрикулярной нейроцитомы, липонейроцитомы мозжечка, эпендимальных опухолей, супратенториальной эпендимомы, супратенториальной эпендимомы, положительной по ZFTA-слиянию, супратенториальной эпендимомы, положительной по YAP1-слиянию, эпендимомы задней ямки, эпендимомы задней ямки, группы PFA, эпендимомы задней ямки, группы PFB, эпендимома спинного мозга, эпендимома спинного мозга, MYCN-амплифицированной, миксопапиллярной эпендимомы, субэпендимомы, опухолей сосудистой сплетения, папилломы сосудистого сплетения, атипичной папилломы сосудистого сплетения, карциномы сосудистой сплетения, эмбриональных опухолей,

медуллобластомы, медуллобластомы, молекулярно-определенной, медуллобластомы, WNT-активированной, медуллобластомы, SHH-активированной и TP53-дикого типа, медуллобластомы, SHH-активированной и TP53-мутантной, медуллобластомы, не-WNT/не-SHH, медуллобластом, гистологически определенных, других эмбриональных опухолей ЦНС, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, крибриформной нейроэпителиальной опухоли, эмбриональной опухоли с многослойными розетками, нейробластомы ЦНС, FOXR2-активированной, опухоли ЦНС с внутренней тандемной дупликацией BCOR, эмбриональной опухоли ЦНС, опухолей шишковидной железы, пинеоцитомы, паренхиматозной опухоли шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластомы, папиллярной опухоли шишковидной области, десмопластической миксоидной опухоли шишковидной области, SMARCB1-мутантной, опухолей черепных и параспинальных нервов, шванномы, нейрофибромы, периневромы, гибридной опухоли нервной оболочки, злокачественной меланотической опухоли нервной оболочки, злокачественной опухоли оболочки периферического нерва, параганглиомы, менингиом, менингиомы, мезенхимальной, неменинготелиальных опухолей, опухолей мягких тканей, фибробластических и миофибробластных опухолей, одиночной фиброзной опухоли, сосудистых опухолей, гемангиом и сосудистых пороков развития, гемангиобластомы, опухолей скелетных мышц, рабдомиосаркомы, неопределенной дифференциации, внутричерепной мезенхимальной опухоли, положительной по FET-CREB-слиянию, CIC-реаранжированной саркомы, первичной внутричерепной саркомы, DICER1-мутантной, саркомы Юинга, хондро-костных опухолей, хондрогенных опухолей, мезенхимальной хондросаркомы, хондросаркомы, нотохордальных опухолей, хордомы (в том числе низкодифференцированной хордомы), меланоцитарных опухолей, диффузных менингеальных меланоцитарных новообразований, менингеального меланоцитоза и менингеального меланоматоза, ограниченных менингеальных меланоцитарных новообразований, менингеальной меланоцитомы и менингеальной меланомы, гематолимфоидных опухолей, лимфом, лимфом ЦНС, первичной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы ЦНС, иммунодефицит-ассоциированной лимфомы ЦНС, лимфоматоидного гранулематоза, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, различных редких лимфом в ЦНС, MALT-лимфомы твердой мозговой оболочки, других В-клеточных лимфом низкой степени злокачественности ЦНС, анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK+/ALK-), Т-клеточных и NK/Т-клеточных лимфом, гистиоцитарных опухолей, болезнь Эрдгейма-Честера, болезнь Розаи-Дорфмана, ювенильной ксантогранулемы, гистиоцитоза из клеток Лангерганса, гистиоцитарной саркомы, герминогенных опухолей, зрелой тератомы, незрелой тератомы, тератомы со злокачественным новообразованием соматического типа, герминомы, эмбриональной карциномы, опухоли желточного мешка, хориокарциномы, смешанной опухоли зародышевых клеток, опухоли селлярной области, адамантоматозной краниофарингиомы, папиллярной краниофарингиомы, питуицитомы, зернистоклеточной опухоли селлярной области и веретенноклеточной онкоцитомы, аденомы гипофиза/PitNET,

бластомы гипофиза, метастазов в ЦНС, метастазов в паренхиму головного и спинного мозга и метастазов в мозговые оболочки.

[0010] В одном аспекте новообразование ЦНС представляет собой одну или несколько из пилоцитарных астроцитом, диффузных астроцитом, анапластических астроцитом, глиобластом, олигодендроглиальных опухолей, эпендимальных опухолей, медуллобластом, опухолей шишковидной железы, менингеальных опухолей и опухолей зародышевых клеток. В одном аспекте введение уменьшает один или несколько симптомов новообразования ЦНС. В одном аспекте введение уменьшает рост опухоли. В одном аспекте введение обеспечивает одно или несколько из (i) уменьшения размера опухоли, (ii) выживаемости без прогрессирования, (iii) общей выживаемости, (iv) исходов, сообщаемых пациентами, (v) выживаемости без заболевания, (vi) объективного ответа, (vii) полного ответа, (viii) увеличения времени до прогрессирования, (ix) уменьшения применения кортикостероидов, (x) уменьшения поддерживающего лечения, (xi) снижения частоты судорог, (xii) снижения применения противосудорожных препаратов, (xiii) повышения качества жизни, (xiv) снижения неврологического дефицита и (xv) другого объективного ответа. В одном аспекте введение осуществляют в комбинации с одним или несколькими дополнительными видами терапии или терапевтическими средствами. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 75 мг на основании формы свободного основания. В одном аспекте верхняя доза может составлять от приблизительно 2 до 3 граммов. В одном аспекте доза составляет приблизительно 50 мг. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг. В одном аспекте доза составляет приблизительно 50 мг/кг. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли в объеме 10 мл/кг составляет от приблизительно 0,6 мг/л до приблизительно 10 мг/мл. В одном аспекте доза составляет приблизительно 5 мг/мл. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 12,5 мг/кг/день до приблизительно 25 мг/кг/день. В одном аспекте доза составляет приблизительно 12,5 мг/кг/день. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 8 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 5 мг/кг/день до приблизительно 50 мг/кг/день. В одном аспекте доза составляет менее чем приблизительно 50 мг/кг/день. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 1,7 мг/кг/день до приблизительно 16,7 мг/кг/день. В одном аспекте доза составляет более чем приблизительно 16,7 мг/кг/день. В одном аспекте представленная доза представляет собой дозу, предоставляемую ежедневно, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, еженедельно, раз в две недели или ежемесячно. В одном аспекте дозу вводят три раза в день, два раза в день, ежедневно, через день, каждый третий день, каждый четвертый день, каждый пятый день, каждый шестой день или еженедельно. В одном аспекте Cmax составляет от приблизительно 4 мкМ до приблизительно 20 мкМ. В одном аспекте конечный период полувыведения составляет приблизительно 6 часов. В одном аспекте распределение в

целевой ткани относительно концентрации ONC-206 в плазме крови составляет по меньшей мере одно или несколько из в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз выше. В одном аспекте ONC-206 представляет собой соль ди-HCl. В одном аспекте лечение связано с рецидивирующим новообразованием. В одном аспекте лечение отличается от лечения первой линии. В одном аспекте лечение предусмотрено для распространенного рака. В одном аспекте лечение проводят по меньшей мере через 30 дней после облучения. В одном аспекте лечение проводят по меньшей мере через 60 дней после облучения. В одном аспекте лечение проводят по меньшей мере через 90 дней после облучения. В одном аспекте лечение проводят после хирургической резекции. В одном аспекте новообразование ЦНС представляет собой одно или несколько из рецидивирующей глиобластомы, инфильтрирующих глиальных новообразований 2 и 3 степени злокачественности согласно ВОЗ, DMG H3K27M, DMG H3 K27-измененной, DMG H3 K27me-потери (H3K27me3), эпендимомы, медуллобластомы, злокачественных менингиом и других редких первичных новообразований ЦНС. В одном аспекте введение контролируют с помощью одного или нескольких из DRD2, димера DRD2, ClpP, субстратов ClpP, таких как SDHA, SDHB, и маркеров окислительного фосфорилирования, DRD5, экспрессии с-мус и n-мус. В одном аспекте частота объективного ответа измеряется с помощью одного или нескольких критериев RANO, критериев общей выживаемости RECIST, выживаемости без прогрессирования и степени контроля заболевания.

[0011] Один вариант осуществления настоящего изобретения включает применение ONC-206, 7-бензил-4-(2,4-дифторбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-a]пиридо[3,4-e]пиримидин-5(1H)-она или его соли в получении лекарственного препарата для лечения одного или нескольких новообразований ЦНС.

[0012] В одном аспекте новообразование ЦНС представляет собой одну или несколько из пилоцитарных астроцитом, диффузных астроцитом, анапластических астроцитом, глиобластом, олигодендроглиальных опухолей, эпендимальных опухолей, медуллобластом, опухолей шишковидной железы, менингеальных опухолей и опухолей зародышевых клеток. В одном аспекте введение уменьшает один или несколько симптомов новообразования ЦНС. В одном аспекте введение уменьшает рост опухоли. В одном аспекте введение обеспечивает одно или несколько из (i) уменьшения размера опухоли, (ii) выживаемости без прогрессирования, (iii) общей выживаемости, (iv) исходов, сообщаемых пациентами, (v) выживаемости без заболевания, (vi) объективного ответа, (vii) полного ответа и (viii) увеличения времени до прогрессирования. В одном аспекте введение осуществляют в комбинации с одним или несколькими дополнительными видами терапии или терапевтическими средствами. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 75 мг на основании формы свободного основания. В одном аспекте доза составляет приблизительно 50 мг. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг. В одном аспекте доза составляет приблизительно 50 мг/кг. В

одном аспекте доза ONC-206 или его соли в объеме 10 мл/кг составляет от приблизительно 0,6 мг/л до приблизительно 10 мг/мл. В одном аспекте доза составляет приблизительно 5 мг/мл. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 12,5 мг/кг/день до приблизительно 25 мг/кг/день. В одном аспекте доза составляет приблизительно 12,5 мг/кг/день. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 8 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 5 мг/кг/день до приблизительно 50 мг/кг/день. В одном аспекте доза составляет менее чем приблизительно 50 мг/кг/день. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 1,7 мг/кг/день до приблизительно 16,7 мг/кг/день. В одном аспекте доза составляет более чем приблизительно 16,7 мг/кг/день. В одном аспекте дозу предоставляют ежедневно, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, еженедельно, раз в две недели или ежемесячно. В одном аспекте дозу вводят три раза в день, два раза в день, ежедневно, через день, каждый третий день, каждый четвертый день, каждый пятый день, каждый шестой день или еженедельно. В одном аспекте S_{max} составляет от приблизительно 4 мкМ до приблизительно 20 мкМ. В одном аспекте конечный период полувыведения составляет приблизительно 6 часов. В одном аспекте распределение в целевой ткани относительно концентрации ONC-206 в плазме крови составляет по меньшей мере одно или несколько из в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз выше. В одном аспекте ONC-206 представляет собой соль ди-HCl. В одном аспекте лечение связано с рецидивирующим новообразованием. В одном аспекте лечение отличается от лечения первой линии. В одном аспекте лечение предусмотрено для распространенного рака. В одном аспекте лечение проводят по меньшей мере через 30 дней после облучения. В одном аспекте лечение проводят по меньшей мере через 60 дней после облучения. В одном аспекте лечение проводят по меньшей мере через 90 дней после облучения. В одном аспекте лечение проводят после хирургической резекции. В одном аспекте новообразование ЦНС представляет собой одно или несколько из рецидивирующей глиобластомы, инфильтрирующих глиальных новообразований 2 и 3 степени злокачественности согласно ВОЗ, DMG H3K27M, эпендимомы, медуллобластомы, злокачественных менингиом и других редких первичных новообразований ЦНС. В одном аспекте введение контролируют с помощью одного или нескольких из DRD2, димера DRD2, ClpP, DRD5, экспрессии c-тус и n-тус. В одном аспекте частота объективного ответа измеряется с помощью одного или нескольких критериев RANO, критериев общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и степени контроля заболевания.

[0013] Один вариант осуществления настоящего изобретения включает соединение ONC-206, 7-бензил-4-(2,4-дифторбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он или его соль для применения в получении лекарственного препарата для лечения одного или нескольких новообразований ЦНС.

[0014] В одном аспекте новообразование ЦНС представляет собой одну или несколько из пилочитарных астроцитом, диффузных астроцитом, анапластических

астроцитом, глиобластом, олигодендроглиальных опухолей, эпендимальных опухолей, медуллобластом, опухолей шишковидной железы, менингеальных опухолей и опухолей зародышевых клеток. В одном аспекте введение уменьшает один или несколько симптомов новообразования ЦНС. В одном аспекте введение уменьшает рост опухоли. В одном аспекте введение обеспечивает одно или несколько из (i) уменьшения размера опухоли, (ii) выживаемости без прогрессирования, (iii) общей выживаемости, (iv) исходов, сообщаемых пациентами, (v) выживаемости без заболевания, (vi) объективного ответа, (vii) полного ответа и (viii) увеличения времени до прогрессирования. В одном аспекте введение осуществляют в комбинации с одним или несколькими дополнительными видами терапии или терапевтическими средствами. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 75 мг на основании формы свободного основания. В одном аспекте доза составляет приблизительно 50 мг. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг. В одном аспекте доза составляет приблизительно 50 мг/кг. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли в объеме 10 мл/кг составляет от приблизительно 0,6 мг/л до приблизительно 10 мг/мл. В одном аспекте доза составляет приблизительно 5 мг/мл. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 12,5 мг/кг/день до приблизительно 25 мг/кг/день. В одном аспекте доза составляет приблизительно 12,5 мг/кг/день. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 8 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 5 мг/кг/день до приблизительно 50 мг/кг/день. В одном аспекте доза составляет менее чем приблизительно 50 мг/кг/день. В одном аспекте доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 1,7 мг/кг/день до приблизительно 16,7 мг/кг/день. В одном аспекте доза составляет более чем приблизительно 16,7 мг/кг/день. В одном аспекте представленная доза представляет собой дозу, предоставляемую ежедневно, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, еженедельно, раз в две недели или ежемесячно. В одном аспекте дозу вводят три раза в день, два раза в день, ежедневно, через день, каждый третий день, каждый четвертый день, каждый пятый день, каждый шестой день или еженедельно. В одном аспекте C_{max} составляет от приблизительно 4 мкМ до приблизительно 20 мкМ. В одном аспекте конечный период полувыведения составляет приблизительно 6 часов. В одном аспекте распределение в целевой ткани относительно концентрации ONC-206 в плазме крови составляет по меньшей мере одно или несколько из в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз выше. В одном аспекте ONC-206 представляет собой соль ди-HCl. В одном аспекте лечение связано с рецидивирующим новообразованием. В одном аспекте лечение отличается от лечения первой линии. В одном аспекте лечение предусмотрено для распространенного рака. В одном аспекте лечение проводят по меньшей мере через 30 дней после облучения. В одном аспекте лечение проводят по меньшей мере через 60 дней после облучения. В одном аспекте лечение проводят по меньшей мере через 90 дней после облучения. В одном аспекте

лечение проводят после хирургической резекции. В одном аспекте новообразование ЦНС представляет собой одно или несколько из рецидивирующей глиобластомы, инфильтрирующих глиальных новообразований 2 и 3 степени злокачественности согласно ВОЗ, DMG H3K27M, эпендимомы, медуллобластомы, злокачественных менингиом и других редких первичных новообразований ЦНС. В одном аспекте введение контролируют с помощью одного или нескольких из DRD2, димера DRD2, C1pP, DRD5, экспрессии с-тус и n-тус. В одном аспекте частота объективного ответа измеряется с помощью одного или нескольких критериев RANO, критериев общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и степени контроля заболевания.

[0015] Один вариант осуществления настоящего изобретения включает лечение одного или нескольких видов рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение ONC-206: 7-бензил-4-(2,4-дифторбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-она или его соли в дозе приблизительно 50 мг два раза в день в течение трех последовательных дней.

[0016] В одном аспекте за введением в течение трех последовательных дней следуют четыре дня без введения дозы ONC-206, что можно обозначить перерывом во введении лекарственного средства. В одном аспекте рак представляет собой новообразование ЦНС, выделенное из группы, состоящей из одной или нескольких пилоцитарных астроцитом, диффузных астроцитом, анапластических астроцитом, глиобластом, олигодендроглиальных опухолей, эпендимальных опухолей, медуллобластом, опухолей шишковидной железы, менингеальных опухолей и опухолей зародышевых клеток. В одном аспекте введение уменьшает один или несколько симптомов рака. В одном аспекте введение уменьшает рост опухоли. В одном аспекте введение обеспечивает одно или несколько из (i) уменьшения размера опухоли, (ii) выживаемости без прогрессирования, (iii) общей выживаемости, (iv) исходов, сообщаемых пациентами, (v) выживаемости без заболевания, (vi) объективного ответа, (vii) полного ответа и (viii) увеличения времени до прогрессирования. В одном аспекте общая недельная доза ONC-206 составляет приблизительно 300 мг. В одном аспекте общая недельная AUC_{last} составляет менее чем приблизительно 5270 ч*нг/мл.

[0017] Один вариант осуществления настоящего изобретения включает режим введения дозы, включающий: введение дозы ONC-206: 7-бензил-4-(2,4-дифторбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-она или его соли два раза в день в течение по меньшей мере одного дня с последующим перерывом во введении лекарственного средства в течении по меньшей мере одного дня.

[0018] В одном аспекте ONC-206 вводят два раза в день в течение двух или более последовательных дней, после чего следует перерыв во введении лекарственного средства в течение по меньшей мере одного дня. В одном аспекте ONC-206 вводят два раза в день в течение двух или более последовательных дней, после чего следует перерыв во введении лекарственного средства в течение по меньшей мере двух последовательных дней. В одном аспекте ONC-206 вводят два раза в день в течение трех или более

последовательных дней, после чего следует перерыв во введении лекарственного средства в течение по меньшей мере двух последовательных дней. В одном аспекте ONC-206 вводят два раза в день в течение трех или более последовательных дней, после чего следует перерыв во введении лекарственного средства в течение по меньшей мере трех последовательных дней. В одном аспекте ONC-206 вводят два раза в день в течение трех или более последовательных дней, после чего следует перерыв во введении лекарственного средства в течение по меньшей мере четырех последовательных дней. В одном аспекте доза ONC-206 составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 150 мг. В одном аспекте доза ONC-206 составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 100 мг. В одном аспекте доза ONC-206 составляет 25 мг, 50 мг, 75 мг или 100 мг. В одном аспекте доза ONC-206 составляет 50 мг.

[0019] Вышеизложенное представляет собой краткое изложение, представляющее введение и понимание некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения. Это краткое изложение не является ни обширным, ни исчерпывающим представлением настоящего изобретения и его различных вариантов осуществления. Понятно, что другие варианты осуществления настоящего изобретения возможны с использованием, по отдельности или в комбинации, одного или нескольких признаков, вариантов осуществления и аспектов, изложенных выше или подробно описанных ниже. Каждую из этих комбинаций признаков, вариантов осуществления и аспектов следует рассматривать как сами раскрытые варианты осуществления.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0020] Это краткое описание, а также последующее подробное описание вариантов осуществления настоящего изобретения будут лучше поняты при прочтении вместе с прилагаемыми чертежами иллюстративного варианта осуществления. Однако следует понимать, что раскрытие не ограничивается точными показанными устройствами и инструментами.

[0021] На фигуре 1 показан иллюстративный фармакокинетический профиль ONC206 у крыс Sprague Dawley после однократного перорального введения через зонд (PO) 50 и 125 мг/кг. 10000 нг/мл соответствует ~ 20 мкМ.

[0022] На фигуре 2 иллюстрируются графические результаты иллюстративного исследования биораспределения ONC206 у крыс при введении 50 мг/кг PO. Концентрации в плазме крови и тканях показаны с течением времени после введения ONC206.

[0023] На фигуре 3 иллюстрируется механизм действия ONC-206. Как показано, ONC206 антагонизирует DRD2 на поверхности клетки, что приводит к активации ISR, включая индукцию ATF4/CHOP и усиление экспрессии генов DR5 и TRAIL, вызывая апоптотическую гибель опухолевых клеток.

[0024] На фигурах 4 и 5 иллюстрируется эффективность ONC206 *in vitro* в линиях раковых клеток человека.

[0025] На фигуре 4 представлена графическая иллюстрация чувствительности *in vitro* более 1000 линий раковых клеток человека Genomics of Drug Sensitivity in Cancer

(GDSC) к ONC206 (72 часа), усредненной и упорядоченной по типу опухоли. Результаты показаны как полнота ответа ONC206, количественно выраженная как средняя площадь под кривой (AUC) на кривой жизнеспособности клеток «доза-ответ» среди всех клеточных линий в каждом типе опухоли. Планки погрешностей представляют собой стандартную ошибку среднего.

[0026] На фигуре 5 показан средний GI50 при 72-часовой обработке ONC206 (0,078-20 мкМ) на панели клеточных линий саркомы Юинга, нейробластомы и медуллобластомы при скрининге GDSC.

[0027] На фигурах 6А и 6В иллюстрируется противоопухолевая эффективность ONC206 *in vivo* при дозе 50 мг/кг один раз в неделю без потери массы тела. (А) показывает объем опухоли ксенотрансплантатов NuCCT 1 у бестимусных «голых» мышей и (В) показывает ассоциированную массу тела после непрерывной обработки ONC206 50 мг/кг РО и несущей средой один раз в неделю (n=6). * $p < 0,05$

[0028] На фигуре 7 представлена графическая иллюстрация данных, представленных в виде профилей средних концентраций ONC206 в плазме крови, определенных с помощью LC-MS-MS в цикле 1, день 1, за исключением данных о дозе 200 мг, которые представлены как профиль отдельного пациента, получавшего дозу 200 мг. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение. Номинальное время указано относительно введения первой дозы в 0 часов. Пациенты получали капсулы ONC206 для перорального введения.

[0029] На фигуре 8 представлена графическая иллюстрация клеток глиомы H4, обработанных ONC206 в указанных концентрациях в диапазоне от 5,1 нМ до 11 мкМ. В указанные временные точки клетки промывали PBS и среду заменяли для отмывания ONC206. Жизнеспособность клеток определяли в день 7 после первоначальной обработки Celltiter-Glo. Через 72 часа $IC_{50}=337$ нМ и $IC_{90}=715$ нМ. Планки погрешностей представляют собой стандартную ошибку среднего (n=4).

[0030] На фигуре 9 представлена графическая иллюстрация прогнозируемых средних концентраций ONC206 в плазме крови после режимов введения дозы два раза в день в течение трех последовательных дней у взрослых пациентов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0031] Как отмечалось выше, для большинства рецидивирующих опухолей ЦНС отсутствуют эффективные варианты системной терапии после хирургической резекции и адъювантной лучевой терапии. ONC201, который в данном документе может обозначаться соединением 1 или NSC 350625, является членом-основателем класса малых молекул имипридона и вызывает устойчивую регрессию опухоли у пациентов с диффузной срединной глиомой, H3 K27M-мутантной (DMG H3K27M). ONC206, который в данном документе может обозначаться соединением 2, является вторым имипридоном, находящимся в клинической разработке, представляет собой антагонист DRD2 и агонист ClpP, который демонстрирует дифференцированную фармакологию рецепторов и профили экспрессии генов в опухолях по сравнению с ONC201.

I. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0032] Один вариант осуществления настоящего изобретения включает фармацевтическую композицию, содержащую ONC-206.

[0033] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую моносоль. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую дисоль. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит ONC-206 или фармацевтически приемлемую моно- или мультисоль (например, дисоль или трисоль, при этом понятно, что в данном описании дисоль включает трисоль или другую мультисоль), выбранную из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидросульфата, сульфатов, фосфатов, фумаратов, сукцинатов, оксалатов и лактатов, бисульфатов, гидроксидов, тартрата, нитрата, цитрата, битартрата, карбоната, малата, малеата, сульфоната фумарата, метилсульфоната, формиата и карбоксилата. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль, выбранную из группы, состоящей из п-толуолсульфоната, бензолсульфоната, метансульфоната, оксалата, сукцината, тартрата, цитрата, фумарата и малеата. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит ONC-206 или фармацевтически приемлемую соль, выбранную из группы, состоящей из аммония, натрия, калия, кальция, магния, цинка, лития и/или противоионов, таких как противоионы метиламино, диметиламино, диэтиламино и триэтиламино. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит ONC-206, его гидрохлоридную дисоль (например, дигидрохлоридную соль) или его гидрохлоридную дисоль (например, дигидробромидную соль).

[0034] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит дисоль (например, дигидрохлоридную соль) ONC-206. Соли (например, дисоли, трисоли или мультисоли) ONC-206 могут быть получены из ONC-206, которые могут быть получены коммерческим путем или синтезированы с использованием стандартной методологии химического синтеза, известной среднему специалисту в данной области техники.

[0035] Дигидрохлоридные соли соединений класса импидиридонов, членом которого является ONC-206, достигают неожиданных технических эффектов. В качестве примера, сравнение дигидрохлоридной соли ONC-201 и соответствующего свободного основания показывает, что растворимость дигидрохлоридной соли в воде составляет более 50 мг/мл, в то время как для свободного соединения она составляет менее 1 мг/мл свободного основания. Кроме того, через два месяца при 25°C и при 40°C процент примесей в дигидрохлоридной соли не обнаруживается и составляет 3% соответственно; тогда как для свободного основания соответствующий процент примесей составляет 20% и 24% соответственно. Этот технический эффект, по-видимому, распространяется на класс импидиридонов.

[0036] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Подходящие фармацевтически приемлемые носители, включают без ограничения те, которые найдены в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7th Edition, под редакцией Raymond C. Rowe et al., American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London; и более ранних изданиях.

[0037] Иллюстративные фармацевтически приемлемые носители, способы изготовления фармацевтических композиций и различных лекарственных форм, а также способы введения хорошо известны в данной области техники, например, как подробно описано в Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, под редакцией Larry L. Augsburger and 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, в частности, chapter 89; а также J. G. Hardman et al., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill Professional, 10th ed., 2001.

[0038] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить субъекту любым подходящим путем введения. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально, парентерально, чрескожно или через слизистую оболочку. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту в парентеральной лекарственной форме. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту парентерально. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту парентеральным путем введения, выбранным из одной или нескольких групп, состоящих из внутривенного (IV), подкожного (SC), внутримышечного (IM) и интратекального. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту путем введения, выбранного из ректального (PR) и трансдермального. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту в лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из стерильных растворов, суспензий, суппозиториев, таблеток и капсул. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту в пероральной лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, каплета, капсулы, пастилки, сиропа, жидкости, суспензии и эликсира. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту в пероральной лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из таблеток, капсул с твердой оболочкой, мягких желатиновых капсул, шариков, гранул, агрегатов, порошков, гелей, твердых и полутвердых лекарственных форм.

[0039] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из форм с пролонгированным высвобождением, форм с контролируемым высвобождением, форм с отсроченным высвобождением и форм с ответным высвобождением.

[0040] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению составлена для введения в глаза. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению составлены для местного введения в глаза. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены в виде мазей, капель или жидкостей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать традиционные фармацевтические носители, такие как водные, порошкообразные или масляные основы, загустители и т.п.

[0041] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению составлена в виде состава для внутривенного введения. В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит ONC-206 или фармацевтически приемлемую соль ONC-206, растворенную в растворителе. В одном варианте осуществления растворитель содержит воду. В одном таком варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит ONC-206 или фармацевтически приемлемую соль ONC-206, растворенную в воде в концентрации 25 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления состав для внутривенного введения содержит более высокую или более низкую концентрацию ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления внутривенный состав содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл. В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации приблизительно 50 мг/мл. В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации приблизительно 5 мг/мл. В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит от приблизительно 0,5% до приблизительно 10% ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит приблизительно 5% ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0042] В некоторых вариантах осуществления значение pH состава для внутривенного введения составляет приблизительно 3. В одном варианте осуществления значение pH состава для внутривенного введения доводят до pH 3 с помощью фосфатного буфера. В некоторых вариантах осуществления состав для внутривенного введения содержит декстрозу или хлорид натрия. В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения, содержащий ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации приблизительно 5 мг/мл и с pH 3, образует стабильный раствор. В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации приблизительно 5 мг/мл и с $\text{pH} < 5$ и образует стабильный раствор. В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько антиоксидантов. В одном варианте осуществления состав для

внутривенного введения содержит смесь моно- и дигидрохлоридной соли ONC-206. В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль в виде 1% раствора, содержащего ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации приблизительно 10 мг/мл. В одном таком варианте осуществления состав для внутривенного введения представляет собой раствор, имеющий значение pH приблизительно 3,3. В одном варианте осуществления значение pH составляет менее 4,0.

[0043] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит приблизительно 0,1-99% соли ONC-206 или ее фармацевтически приемлемой соли. В одном таком варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления подходящий фармацевтически приемлемый носитель включает масло. В одном варианте осуществления подходящий фармацевтически приемлемый носитель включает стерильную воду. В одном варианте осуществления подходящий фармацевтически приемлемый носитель включает водный носитель.

[0044] В некоторых вариантах осуществления состав для внутривенного введения содержит декстрозу и/или натрия.

[0045] В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит ONC-206 или дигидрохлоридную соль ONC-206, растворенную в воде в концентрации 25 мг/мл. В одном таком варианте осуществления значение pH состава для внутривенного введения доводят до pH 3 с помощью фосфатного буфера. В одном таком варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит декстрозу или хлорид натрия. В одном таком варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит более высокое или более низкое повышение или снижение концентрации дигидрохлоридной соли ONC-206. В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит ONC-206 или дигидрохлоридную соль ONC-206 в концентрации приблизительно 5 мг/мл. В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения, содержащий ONC-206 или дигидрохлоридную соль ONC-206 в концентрации приблизительно 5 мг/мл и с pH 3, образует стабильный раствор. В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит ONC-206 или дигидрохлоридную соль ONC-206 в концентрации приблизительно 5 мг/мл и с $\text{pH} < 5$ и образует стабильный раствор. В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит ONC-206 или дигидрохлоридную соль ONC-206 и один или несколько антиоксидантов. В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит смесь моно- и дигидрохлоридной соли ONC-206. В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит ONC-206 или дигидрохлоридную соль ONC-206 в виде 1% раствора, содержащего ONC-206 или дигидрохлоридную соль ONC-206 в концентрации приблизительно 10 мг/мл. В одном таком варианте осуществления состав для внутривенного введения представляет собой

раствор, имеющий значение pH приблизительно 3,33. В одном варианте осуществления значение pH составляет менее 4,0.

[0046] В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит от приблизительно 0,5% до приблизительно 10% (или от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл) ONC-206 или дисоли ONC-206. В одном варианте осуществления состав для внутривенного введения содержит приблизительно 5% (или приблизительно 50 мг/мл) ONC-206 или дисоль ONC-206. В одном варианте осуществления скорость внутривенной инфузии может быть замедлена для уменьшения побочных эффектов ONC-206 или дисоли ONC-206.

[0047] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит приблизительно 0,1-99% соли ONC-206; и фармацевтически приемлемый носитель, например, масло или стерильную воду, или другие водные носители. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит моно- или дисоль ONC-206 в диапазоне от приблизительно 5% до приблизительно 50% для лекарственных форм для перорального введения.

[0048] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит антиоксидант. Подходящие антиоксиданты включают: производные аскорбиновой кислоты, такие как аскорбиновая кислота, эриторбиновая кислота, аскорбат натрия, производные тиола, такие как тиоглицерин, цистеин, ацетилцистеин, цистин, дитиоэритреитол, дитиотреитол, глутатион, токоферолы, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), соли сернистой кислоты, такие как сульфат натрия, бисульфит натрия, ацетон, бисульфит натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, формальдегидсульфоксидат натрия и тиосульфат натрия, нордигидрогваяретовую кислоту. Следует отметить, что антиоксиданты, используемые для водных составов, обычно включают: сульфит натрия, метабисульфит натрия, формальдегидсульфоксидат натрия, аскорбиновую кислоту и их комбинации, тогда как антиоксиданты, используемые в растворах на масляной основе, органических растворителях, включают бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), бутилированный гидроксианизол (ВНА) и пропилгаллат и их комбинации. В других вариантах осуществления антиоксидант может представлять собой один или несколько из флавоноида, изофлавонола, монотиоглицерина, L-цистеина, тиогликолевой кислоты, альфа-токоферола, 6-пальмитата аскорбиновой кислоты, дигидролипоевой кислоты, бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), бутилированного гидроксианизола (ВНА), витамин Е, пропилгаллат, б-каротин, аскорбиновую кислоту. Антиоксиданты обычно можно использовать в количестве от приблизительно 0,1% до 1,0% масс., чаще приблизительно 0,2%.

[0049] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство.

[0050] При использовании в настоящем изобретении дополнительное, другое или второе терапевтическое средство может также включать терапию, такую как лучевая терапия или хирургическое вмешательство, такие как лечебные, профилактические, диагностические, стадийный, уменьшающие объемы, паллиативные, поддерживающие или восстановительные хирургические процедуры.

[0051] В одном таком варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из аналогов гормонов и антигормонов, ингибиторов ароматазы, агонистов и антагонистов LHRH, ингибиторов факторов роста, антител к факторам роста, антител к рецептору факторов роста, ингибиторов тирозинкиназы, антиметаболитов, противоопухолевых антибиотиков; производных платины; алкилирующих средств; антимитотических средств; тубулиновых ингибиторов; ингибиторов PARP, ингибиторов топоизомеразы, ингибиторов серин/треониновой киназы, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов белок-белкового взаимодействия, ингибиторов RAF, ингибиторов MEK, ингибиторов ERK, ингибиторов IGF-1R, ингибиторов рецептора ErbB, аналогов рапамицина, ингибиторов BTK, ингибиторов CRM1 (например, KPT185), модуляторов P53 (например, нутлинса), антиангиогенных средств (например, акситиниба, афлиберцепта, сорафениба и регорафениба), амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната и порфимера, 2-хлордезоксиаденозина, 2-фтордезоксцитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2C4,3-алетина, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-этил-10-гидроксикампитотецина, 16-азаэпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, альтретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиквона, апомина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, 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, дицитрата бириккодара, BCX-1777, BKM-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW2992 (фатиниба, 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, целекоксиба, целмолейкина, цемадотина, CH4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циклогитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастатина А4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera,

СМТ-3 криптофицина 52, СТР-37, моноклональных антител к CTLA-4, СР-461, CV-247, цианоморфолинодоксорибуцина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксорибуцина, дезоксирибуцина, дезоксикоформицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстильбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитиона, ингибиторов EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энзастаурина, энзалутамида, эльзамитруцина, эпотилона В, эпратузимаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, экзатекана, мезилата экзатекана, экземестана, экзисулинда, фенретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, мальтолата галлия, гефинитиба, гемтузимаба, гиматекана, глюкофамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиба), иммуногена GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT, GSK, 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, гексаметилмеламин, гистамина, гомохаррингтонина, гиалуроновой кислоты, гидроксимочевина, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибрутиниба, ибритумумаба, идатрексата, иденэстрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (цикутумумаба), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2a, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофульвена, изогомогалихондрин-В, изофлавоноид, изотретиноин, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобоплатина, лефлуномида, ленограстима, лейпролида, лейпорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, лутеция тексафирина, лометрексола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, 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 (далотузимаба), MLN518, мотексафа в гадолинии, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, Об-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, онкоVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антитела к OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниба), антитела к 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, ингибиторов PI3Ki, паксилисиба, пегфилграстима, PCK-3145, пегфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антитела к PD-1, PEG-паклитаксела, стабилизированного альбумином паклитаксела, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифозина, периллилового спирта, пертузимаба, 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, хинамеда, хинупристина, 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 109881 А, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SAHA, сарграмостима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитоло, SM-11355, SN- 38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спироплатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, Т 900607, Т 138067, ТАК-733, ТАС-103, тацединалаина, талапорфина, тарцева, тарикитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоламида, тесмилифена, тестостерона, пропионата тестостерона, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералюкса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, тразутумаба, тремелимумаба, третиноина, триацетилуридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тайкерба/тайверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселоды, 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, зосуvidaра и их комбинаций.

[0052] В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько аналогов гормонов и/или антигормонов, выбранных из группы, состоящей из тамоксифена, торемифена, ралоксифена, фулвестранта, ацетата мегестрола, флутамида, нилутамида, бикалутамида, аминоклутетимида, ципротерона ацетата, финастерида, бусерелина ацетата, флудрокортизона, флюоксиместерона, медроксипрогестерона, октреотида и их комбинации. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько агонистов и/или антагонистов LHRH, выбранных из группы, состоящей из ацетата гозерелина, ацетата лупролида, памоата трипторелина и их комбинаций, и где антагонисты LHRH выбраны из группы, состоящей из дегареликса, цетрореликса, абареликса, озареликса, дегареликса и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько ингибиторов фактора роста, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов: фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобного фактора роста (IGF), эпидермального фактора роста человека (HER) и фактора роста гепатоцитов (HGF). В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство

содержит один или несколько ингибиторов эпидермального фактора роста человека, выбранных из группы, состоящей из HER2, HER3 и HER4. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько ингибиторов тирозинкиназы, выбранных из группы, состоящей из цетуксимаба, гефитиниба, иматиниба, лапатиниба и трастузумаба и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько ингибиторов ароматазы, выбранных из группы, состоящей из анастрозола, летрозолола, лиарозола, ворозола, эксместана, атаместана и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько антиметаболитов, которые представляют собой антифолаты, выбранные из группы, состоящей из метотрексата, ралтитрекседа и аналогов пиримидина. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько антиметаболитов, которые представляют собой аналоги пиримидина, выбранные из группы, состоящей из 5-фторурацила, капецитабина и гемцитабина. В одном варианте осуществления по меньшей мере еще одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько антиметаболитов, которые представляют собой аналоги пурина и/или аденозина, выбранные из группы, состоящей из меркаптопурина, тиогуанина, кладрибина и пентостатина, цитарабина, флударабина и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько противоопухолевых антибиотиков, выбранных из группы, состоящей из антрациклинов, доксорубина, даунорубина, эпирубина и идарубина, митомицина-С, блеомицина, дактиномицина, пликамицина, стрептозоцина и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит одно или несколько производных платины, выбранных из группы, состоящей из цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько алкилирующих средств, выбранных из группы, состоящей из эстрамустина, меклоретамина, мелфалана, хлорамбуцила, бусульфана, дакарбазина, циклофосфамида, ифосфамида, темозоломида, нитрозомочевина и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит нитрозомочевина, выбранные из группы, состоящей из кармустина, ломустина, тиотепы и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит антимитотические средства, выбранные из группы, состоящей из алкалоидов барвинка и таксанов. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько таксанов, выбранных из группы, состоящей из паклитаксела, доцетаксела и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько алкалоидов барвинка, выбранных из группы, состоящей из винбластина,

виндезина, винорелбина, винкристина и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько ингибиторов топоизомеразы, которые представляют собой эпиподофиллотоксины. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько эпиподофиллотоксинов, выбранных из группы, состоящей из этопозиды и этопозифоса, тенипозиды, амсакрина, топотекана, иринотекана, митоксантрона и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько ингибиторов серин/треониновой киназы, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов PDK 1, ингибиторов B-Raf, ингибиторов mTOR, ингибиторов mTORC1, ингибиторов PI3K, двойных ингибиторов mTOR/PI3K, ингибиторов STK 33, ингибиторов AKT, ингибиторов PLK 1, ингибиторов CDK, ингибиторов киназы Aurora и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько ингибиторов тирозинкиназы, которые являются ингибиторами PTK2/FAK. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько ингибиторов взаимодействия белок-белок, выбранных из группы, состоящей из IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько аналогов рапамицина, выбранных из группы, состоящей из эверолимуса, темсиролимуза, ридафоролимуса, сиролимуса и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната и порфиримера и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит один или несколько терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из 2-хлордезоксиденозина, 2-фтордезоксидитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2C4,3-алетина, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-этил-10-гидроксикампитотетина, 16-аза-эпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиквона, апомина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атразентана, ауристатина PE, 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, азонафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, дицитрата бирикода, BCX-1777, BKM-120, блеоцин, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW2992 (фатиниба, 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 СА-4, СА-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1, цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, 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 к CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксорубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксорубицина, дезоксирубицина, дезоксиформимицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстильбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энзастаурина, энзалутамида, эльзамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, экзатекана, мезилата экзатекана, экземестана, экзисулинда, фенретионида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, мальтолата галлия, гефинитиба, гемтузумаба, гиматекана, глюфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиба), иммуногена GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, 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, гомохаррингтонина, гиалуроновой кислоты, гидроксимочевина, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибрутиниба, ибритумумаба, идатрексата, иденэстрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаба), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2a, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофульвена, изогомогалихондрин-В, изофлавола, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобоплатина, лефлуномида, ленограстима, лейпролида, лейпорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, лутеция тексафирина, лометрексола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримаастата, 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, мотексафа в гадолинии, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, 06-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, онкоVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антитела к OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниба), антитела к 4-1BB,

оксантазола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, ингибиторов PI3Ki, паксилисиба, пегфилграстима, PCK-3145, пегфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антитела к PD-1, PEG-паклитаксела, стабилизированного альбумином паклитаксела, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифозина, 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, хинамеда, хинупристина, 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 109881 A, 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, TAC-103, тацединалаина, талапорфина, тарцева, тарикитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоламида, тесмилифена, тестостерона, пропионата тестостерона, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералюкса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, тразутумаба, тремелимумаба, третиноина, триацетилюридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тайкерба/тайверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкрестина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселоды, 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, зосувида и их комбинаций.

[0053] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит стероид. Стероиды включают без ограничения дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон, преднизолон, гидрокортизон, триамцинолон, бетаметазон и кортивазол. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит противорвотное средство. Противорвотные средства включают без ограничения агонисты 5-HT₃-рецепторов (такие как доласетрон, гранисетрон, ондансетрон, трописетрон, палоносетрон и миртазапин), агонисты дофамина (такие как домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прохлорперазин, ализаприд, прохлорперазин и метоклопрамид), антагонисты NK1-рецепторов (такие как апрепитант и казопитант), антигистаминные препараты (такие как циклизин, димедрол, дименгидринат, доксиламин, меклизин,

прометазин, гидроксизин), каннабиноиды (такие как каннабис, дронабинол, набилон и сативекс), бензодиазепины (такие как мидазолам и лоразепам), антихолинергические средства (такие как гиосцин), триметобензамид, имбирь, эметрол, пропофол, мята перечная, мусцимол и айваин.

[0054] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит противораковое средство, которое включает митотический ингибитор. В одном варианте осуществления ингибитор митоза включает таксан. В одном варианте осуществления ингибитор митоза включает таксан, выбранный из группы, состоящей из паклитаксела и доцетаксела.

[0055] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно противораковое средство, где противораковое средство включает без ограничения одно или несколько из ацивцина, акларубицина, акодازола, акронина, адозелезина, альдеслейкина, алитретиноина, аллопуринола, альтретамина, амбомицина, аметантрона, амифостина, аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, антрамицина, триоксида мышьяка, аспарагиназа, асперлина, азациитидина, азетепы, азотомицина, батимастата, бензодепы, бевацизумаба, бикалутамида, бисантрена, биснафида димезилата, бизелезина, блеомицина, брекинара, бропиримина, бусульфана, кактиномицина, калустерона, капецитабина, карацемида, карбетимера, карбоплатина, кармустина, карубицина, карцелезина, цедефингола, целекоксиба, хлорамбуцила, циролемицина, цисплатина, кладрибина, кринатола мезилата, циклофосамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, децитабина, дезормаплатина, дезагуанина, мезилата дезагуанина, диазиквона, доцетаксела, доксорубицина, дролоксифена, дромастанолон, дуазомицина, эдатрексата, эфломитина, элсамитруцина, энлоплатина, энпромата, эпипропицина, эпирубицина, эрбулозола, эзорубицина, эстрамустина, этанидазола, этопозида, этоприна, фадрозолола, фазарабина, фенретиноид, флоксуридина, флударабина, фторурацила, флуорцитидина, фоскидона, фостриецина, фулвестранта, гемцитабина, гидроксимочевина, идарубицина, ифосфамида, ильмофозина, 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, ланреотида, летрозолола, лейпролида, лиарозолола, лометрексола, ломустина, лозоксантрона, масопрокола, майтанзина, гидрохлорида мехлорэтамина, мегестрола, ацетата меленгестрола, мелфалана, меногарила, меркаптопурина, метотрексата, метоприна, метуредепы, митиндомида, митокарцина, митокромидина, митогиллина, митомалцина, митомицина, митоспера, митотана, митоксантрона, микофеноловой кислоты, неларабина, нокодазола, ногалампицина, ормнаплатина, оксисурана, паклитаксела, пегаспаргазы, пелиомицина, пентамустина, пепломицина, перфосфамида, пипобромана, пипосульфана, пироксантрона гидрохлорида, пликамицина, пломестана, порфимера, порфирамицина, преднимустина, прокарбазина, пуромицина, пиразофурина, рибоприна, роглетимида, сафингола, семустина, симтразена,

спарфосата, спарсомицина, спирогермания, спиромустина, спиролатина, стрептонирина, стрептозоцина, сулофенура, тализомицина, тамоксифена, текогалана, тегафура, телоксантрона, темопорфина, тенипозид, тероксирона, тестолактона, тиамиприна, тиогуанина, тиотепы, тиазофурина, тирапазамина, топотекана, торемифена, трестолон, трицирибина, триметрексата, трипторелина, тубулозола, урамустина, уредепы, вапреотида, вертепорфина, винбластин, винкристин сульфата, виндезин, винопидин, винглицинат, винлейрозин, винорелбин, винрозидин, винзолидин, ворозол, зениплатин, зиностатин, золедронат, зорубин и их комбинаций.

[0056] В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство обеспечивает иммунотерапию. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой один или несколько ингибиторов контрольных точек. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой адаптивную клеточную терапию.

[0057] В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой устройство, такое как устройство, которое использует электрические поля для нарушения деления раковых клеток, включая технологию, называемую полями лечения опухолей, также называемую TTField, например, предоставляемую Novocure.

[0058] Примеры подходящих противораковых средств в качестве дополнительного терапевтического средства включают без ограничения одно или несколько из афинитора (эверолимуса), афинитора дисперс (эверолимуса), авастин (бевацизумаб), бевацизумаб, BiCNU (кармустина), кармустина, кармустина имплантата, даниелза (накситамаб-ggk), эверолимуса, глиадел вафли (кармустина имплантата), ломустина, мваси (бевацизумаб), накситамаб-ggk, темодар (темозоломид), темозоломид и зирабев (бевацизумаб).

[0059] В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой два или более дополнительных средства. В качестве одного примера дополнительным терапевтическим средством может быть PCV, который представляет собой комбинацию прокарбазина гидрохлорида, ломустина (глеостин) и сульфата винкристин.

[0060] Примеры подходящих противораковых средств включают без ограничения те, которые описаны в Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., под редакцией Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman, McGraw Hill Professional, 2010.

[0061] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соль (например, моно- или дисоль) ONC-206 и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство, где по меньшей мере одно другое терапевтическое средство содержит антиангиогенное средство. В одном таком варианте осуществления антиангиогенное средство представляет собой бевацизумаб. В одном варианте осуществления антиангиогенное средство выбрано из группы, состоящей из

афлиберцепта, акситиниба, ангиостатина, эндостатина, фрагмента пролактина 16 кДа, пептидов ламинина, пептидов фибронектина, ингибиторов тканевых металлопротеиназ (TIMP 1, 2, 3, 4), ингибиторов активатора плазминогена (PAI-1, -2), фактора некроза опухоли α (высокая доза, *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, белка, родственного пролиферину, сурамина, сорафениба, регорафениба, талидомида, кортизона, линомида, фумагиллина (AGM-1470; TNP-470), тамоксифена, ретиноидов, CM101, дексаметазона, фактора, ингибирующего лейкоз (LIF), ингибитора hedgehog и их комбинаций.

[0062] Фармацевтическая комбинация в соответствии с настоящим изобретением может содержать первый и второй терапевтические средства в любых требуемых пропорциях при условии, что синергический или кооперативный эффект все еще имеет место. Синергическая фармацевтическая комбинация в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно содержит первый и второй терапевтические средства в соотношении от приблизительно 1:9 до приблизительно 9:1. В одном варианте осуществления синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические средства в соотношении от приблизительно 1:8 до приблизительно 8:1. В одном варианте осуществления синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические средства в соотношении от приблизительно 1:7 до приблизительно 7:1. В одном варианте осуществления синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические средства в соотношении от приблизительно 1:6 до приблизительно 6:1. В одном варианте осуществления синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические средства в соотношении от приблизительно 1:5 до приблизительно 5:1. В одном варианте осуществления синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические средства в соотношении от приблизительно 1:4 до приблизительно 4:1. В одном варианте осуществления синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические средства в соотношении от приблизительно 1:3 до приблизительно 3:1. В одном варианте осуществления синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические средства в соотношении от приблизительно 1:2 до приблизительно 2:1. В одном варианте осуществления синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические средства в соотношении приблизительно 1:1.

[0063] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления второе терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из аллопуринола, триоксида мышьяка, азациитидина, бортезомиба, бевацизумаба, капецитабина, карбоплатина, целекоксиба, хлорамбуцила, клофарабина, цитарабина, дакарбазина, даунорубицина HCl, доцетаксела, доксорубицина HCl, флоксуридина, гемцитабина HCl, гидроксимочевины, ифосфамида, мезилата иматиниба, иксабепилона, леналидомида, мегестрола ацетата, метотрексата, митотана, митоксантрона HCl, оксалиплатина, паклитаксела, пралатрексата,

ромидепсина, сорафениба, стрептозоцина, тамоксифена цитрата, топотекана HCl, третиноина, вандетаниба, висмодегиба, вориностата и их комбинаций.

[0064] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления второе терапевтическое средство содержит низкомолекулярный мультикиназный ингибитор. В одном варианте осуществления низкомолекулярный мультикиназный ингибитор включает сорафениб или регорафениб. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления второе терапевтическое средство содержит ингибитор пути Hedgehog. В одном предпочтительном варианте осуществления ингибитор пути Hedgehog содержит висмодегиб.

[0065] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления второе терапевтическое средство включает членов классов лекарственных средств, перечисленных в следующей таблице А.

Таблица А. Вторые терапевтические средства

Классы лекарственных средств	Примеры
Аналоги пурина	Примеры включают без ограничения аллопуринол, оксипуринол, клофарабин и тизопурин.
Аналоги пиримидина	Примеры включают без ограничения 5-фторурацил, фторидин (FUDR), капецитабин, цитарабин, 6-азаурацил (6-AU) и гемцитабин (Gemzar).
Ингибиторы протеасом	Примеры включают без ограничения бортезомиб, карфилзомиб, цедираниб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат, салиноспорамид А, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, эпоксомидин и MG132.
Антиангиогенный	Примеры включают без ограничения бевацизумаб, афлиберцепт, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, вандетаниб, кабозантиниб, акситиниб, понатиниб, регорафениб, ранибизумаб, лапатиниб и вандетаниб.
Противоопухолевые препараты на основе платины	Примеры включают без ограничения цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, пикоплатин, недаплатин и триплатин.
Ингибиторы ЦОГ-2	Примеры включают без ограничения

	целекоксиб, валдекоксиб (бекстра), парекоксиб (династат), лумиракоксиб, эторикоксиб и рофекоксиб.
Азотные иприты	Примеры включают без ограничения циклофосфамид, хлорамбуцил, рамустин, ифосфамид, мелфалан, бендамустин и мустин.
Алкилирующие агенты	Примеры включают без ограничения циклофосфамид, мехлоретамин или мустин (HN2) (торговое название Mustardgen), урамустин или урацил-горчичник, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бендамустин, кармустин, ломустин, стрептозоцин и бусульфан.
Антрациклины	Примеры включают без ограничения даунорубицин (дауномицин), даунорубицин (липосомальный), доксорубицин (адриамицин), доксорубицин (липосомальный), эпирубицин, идарубицин, валрубицин и митоксантрон.
Таксаны	Примеры включают без ограничения паклитаксел (таксол), доцетаксел (таксотер) и паклитаксел, связанный с альбумином (абраксан).
Ингибитор синтеза нуклеотидов	Примеры включают без ограничения метотрексат, пралатрексат, гидроксимочевину и 5-фтордезоксинуридин, 3,4-дигидроксибензиламин.
Ингибиторы бор-абля	Примеры включают без ограничения иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, босутиниб и понатиниб.
Другой	Примеры включают без ограничения триоксид мышьяка, талидомид, ревлимид и митотан.
Ингибитор топоизомеразы	Примеры включают без ограничения амсакрин, этопозид, этопозидфосфат, тенипозид, доксорубицин, топотекан (гикамтин), иринотекан (CPT-11, камптосар), экзатекан,

	луртотекан, ST 1481, CKD 602, ICRF-193 и генистеин.
Ингибиторы HDAC	Примеры включают без ограничения вориностат (SAHA), ромидепсин (истодакс), панобиностат (LBH589), вальпроевую кислоту (в виде вальпроата магния), белиностат (PXD101), моцетиностат (MGCD0103), абексиностат (PCI-24781), энтиностат (MS-275), SB939, ресминостат (4SC-201), гивиностат, квизиностат (JNJ-26481585), CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215, ME-344, сульфорафан, кеветрин и ATRA.
Ингибиторы мультикиназы	Примеры включают без ограничения сорафениб, регорафениб и вандетаниб.
Гормональная терапия	Примеры включают без ограничения тамоксифен, торемифен, аримидекс (анастрозол), аромазин (экземестан), фемара (летрозол) и фулвестрант (фаслодекс).
Ингибиторы сигнализации Hedgehog	Примеры включают без ограничения висмодегиб, BMS-833923, IPI-926, LDE-225, PF-04449913, LEQ 506 и TAK-441.

[0066] В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство включает лекарственные средства, которые нацелены на рецепторы лиганда, индуцирующего апоптоз, связанного с фактором некроза опухоли (TRAIL). В одном варианте осуществления второе терапевтическое средство включает рекомбинантный TRAIL или агонистическое антитело, которое активирует один или несколько рецепторов TRAIL. В одном варианте осуществления второе терапевтическое средство включает одно или несколько антител или рекомбинантный TRAIL, которые активируют передачу сигнала посредством DR4 и/или DR5. В одном варианте осуществления второе терапевтическое средство включает одно или несколько из мапатумумаба, лексатумумаба, апомаба, AMG-655, LBY-135 и rhApo2L/TRAIL. В одном варианте осуществления второе терапевтическое средство включает активное средство, выбранное из группы, состоящей из камптотецина, 5-FU, капецитабина, цисплатина, доксорубицина, иринотекана, паклитаксела, цисплатина, бортезомиба, ВН3I-2, ритуксимаба, облучения, тритерпеноидов, сорафениба, гемцитабина, ингибиторов HDAC, карбоплатина, T-101 (производного госсипола), ABT-263, ABT-737 и GX-15-070 (обатоклакса), вориностата,

цетуксимаба, панитумумаба, бевацизумаба, ганитумаба, гамма-интерферона, сорафениба, антагонистов XIAP, антагонистов Bcl-2 и миметиков Smac.

II. ДОЗА

[0067] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от приблизительно 10 мг до приблизительно 2000 мг, где в определенных вариантах осуществления масса может быть основана на ONC-206 в форме свободного основания. В одном варианте осуществления пациентом может быть взрослый человек, и доза рассчитывается соответствующим образом. В одном варианте осуществления пациентом является ребенок, и доза рассчитывается соответствующим образом. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от приблизительно 25 мг до приблизительно 2000 мг, где в определенных вариантах осуществления масса может быть основана на ONC-206 в форме свободного основания. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от приблизительно 50 мг до приблизительно 2000 мг, где в определенных вариантах осуществления масса может быть основана на ONC-206 в форме свободного основания. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от приблизительно 60 мг до приблизительно 2000 мг, где в определенных вариантах осуществления масса может быть основана на ONC-206 в форме свободного основания. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль при уровне дозы, выбранном для перорального введения дозы из группы, состоящей из от приблизительно 10 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1300 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1500 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1700 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1800 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1900 мг и от приблизительно 10 мг до приблизительно 2000 мг. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль при уровне дозы, выбранном из группы,

[illegible]

приблизительно 25 мг до приблизительно 1700 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 1800 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 1900 мг и от приблизительно 25 мг до 2000 мг. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль при уровне дозы, выбранном из группы, состоящей из от приблизительно 30 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 1100 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 1300 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 1700 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 1800 мг и от приблизительно 30 мг до приблизительно 1900 мг на основе ONC-206 в форме свободного основания. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль при уровне дозы, выбранном из группы, состоящей из от приблизительно 35 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 1100 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 1300 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 1500 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 1700 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 1800 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 1900 мг и от приблизительно 35 мг до приблизительно 2000 мг. Все значения основаны на ONC-206 в форме свободного основания. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль при уровне дозы, выбранном из группы, состоящей из от приблизительно 10 мг до приблизительно 15 мг, от приблизительно 15 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 25 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 35 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 40 мг, от

приблизительно 40 мг до	приблизительно 45 мг, от	приблизительно 45 мг до
приблизительно 50 мг, от	приблизительно 50 мг до	приблизительно 55 мг, от
приблизительно 55 мг до	приблизительно 60 мг, от	приблизительно 60 мг до
приблизительно 65 мг, от	приблизительно 65 мг до	приблизительно 70 мг, от
приблизительно 70 мг до	приблизительно 75 мг, от	приблизительно 75 мг до
приблизительно 80 мг, от	приблизительно 80 мг до	приблизительно 85 мг, от
приблизительно 85 мг до	приблизительно 90 мг, от	приблизительно 90 мг до
приблизительно 95 мг и от приблизительно 95 мг до приблизительно 100 мг.		

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

от приблизительно 1295 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1300 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1305 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1310 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1315 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1320 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1325 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1330 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1335 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1340 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1345 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1350 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1355 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1360 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1365 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1370 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1375 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1380 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1385 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1390 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1395 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1400 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1405 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1410 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1415 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1420 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1425 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1430 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1435 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1440 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1445 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1450 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1455 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1460 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1465 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1470 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1475 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1480 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1485 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 1490 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м² и от приблизительно 1495 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м².

III. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

[0073] Подходящие фармацевтические композиции для применения в способах по настоящему изобретению могут быть составлены в виде любой лекарственной формы, которую можно вводить пациенту. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в форме единичной дозы для перорального применения или единичной дозы для парентерального применения. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в форме единичной дозы для перорального применения. В некоторых вариантах осуществления пероральную дозу фракционируют на несколько меньших доз, которые вводят субъекту в течение заранее определенного периода времени для снижения токсичности вводимого терапевтического средства. В

некоторых вариантах осуществления единичную дозу для перорального введения вводят в виде таблетки или капсулы, содержащей состав с контролируемым высвобождением, который может включать множество частиц, гранул, пеллет, минитаблеток или таблеток. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в форме единичной дозы для парентерального введения. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в форме единичной дозы для парентерального введения, где единичная доза для парентерального введения выбрана из группы, состоящей из единиц дозирования для внутривенного (IV), подкожного (SC) и внутримышечного (M), ректального (PR) и трансдермального применения. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из стерильных растворов, суспензий, суппозиторий, таблеток и капсул. В одном варианте осуществления композиция представляет собой лекарственную форму для перорального применения, выбранную из группы, состоящей из таблетки, капли, капсулы, пастилки, сиропа, жидкости, суспензии и эликсира, каждая из которых включает конфигурацию упаковки, которая допускает разведение. В одном варианте осуществления композиция находится в лекарственной форме для перорального применения, выбранной из группы, состоящей из таблеток, капсул с твердой оболочкой, мягких желатиновых капсул, шариков, гранул, агрегатов, порошков, гелей, твердых и полутвердых форм. В одном варианте осуществления композиция представляет собой лекарственную форму для перорального применения, содержащую соединение по настоящему изобретению, суспендированное в жидкости, такой как вода или спортивный напиток, такой как Gatorade®. Соединение по настоящему изобретению или его соль могут быть предоставлены в форме порошка для смешивания с жидкостью перед введением пациенту, нуждающемуся в этом.

[0074] В некоторых вариантах осуществления подходящие формы фармацевтических композиций для применения в способах по настоящему изобретению включают дерматологические композиции, адаптированные для местного кожного введения. В некоторых таких вариантах осуществления дерматологические композиции включают косметически или фармацевтически приемлемую среду. В некоторых вариантах осуществления дерматологические композиции для местного применения могут включать мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. В некоторых вариантах осуществления могут быть необходимы или желательны и поэтому могут быть использованы обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители, усилители проникновения в кожу и т.п. Примеры подходящих усилителей включают без ограничения простые эфиры, такие как моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (коммерчески доступный как Transcutol®) и монометиловый эфир диэтиленгликоля; поверхностно-активные вещества, такие как лаурат натрия, лаурилсульфат натрия, бромид цетилтриметиламмония, хлорид бензалкония, полоксамер (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80) и лецитин (патент США № 4783450); спирты, такие как этанол, пропанол, октанол, бензиловый спирт и т.п.; сахарные

спирты или полиолы, такие как маннит, эритрит, лактит, мальтит, сорбит, ксилит и т.п.; полиэтиленгликоль и его сложные эфиры, такие как монолаурат полиэтиленгликоля; амиды и другие азотистые соединения, такие как мочевины, диметилацетамид (DMA), диметилформамид (DMF), 2-пирролидон, 1-метил-2-пирролидон, этаноламин, диэтанолламин и триэтанолламин; терпены; алканолы; и органические кислоты, в частности, лимонная кислота и янтарная кислота. Также можно использовать Azone® и сульфоксиды, такие как DMSO и CiOMSO, но они менее предпочтительны.

[0075] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению находится в лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из форм с пролонгированным высвобождением, форм с контролируемым высвобождением, форм с отсроченным высвобождением и форм с ответным высвобождением.

IV. СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[0076] Композиции и способы по настоящему изобретению применимы при лечении многих болезненных состояний, включая рак (например, колоректальный рак, рак головного мозга и глиобластому). В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения таких заболеваний, как меланома глаза, десмопластическая круглоклеточная опухоль, хондросаркома, лептоменгиальная болезнь, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденокарцинома, рак, связанный со СПИДом, лимфома, связанная со СПИДом, анальный или ректальный рак, рак аппендикса, астроцитомы и атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения таких заболеваний, как базальноклеточная карцинома, синдром базальноклеточного невуса, синдром Горлина-невуса, 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 осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения таких заболеваний, как карциноидная опухоль, первичная карцинома неизвестного происхождения, 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 миелопролиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома и кожная Т-клеточная лимфома (включая без ограничения синдром Сезари и грибовидный микоз (MF)). В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения таких заболеваний, как эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак эндометрия, эпендимобластома, эпендимома, рак пищевода, опухоли семейства саркомы Юинга, экстракраниальная опухоль зародышевых клеток, внегонадная опухоль

зародышевых клеток, внепеченочный рак желчных протоков и рак глаза. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения таких заболеваний, как рак желчного пузыря, рак желудочно-кишечного тракта (желудка), карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), герминогенная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль и глиома. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака (печени), гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина и гипофарингеального рака. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения таких заболеваний, как саркома Капоши и рак почки (почечно-клеточный). В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения таких заболеваний, как гистиоцитоз клеток Лангерганса, рак гортани, рак губы и полости рта, рак печени, рак легких, неходжкинская лимфома и первичная лимфома центральной нервной системы. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения таких заболеваний, как макроглобулинемия Вальденстрема (лимфоплазмочитарная лимфома), злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, медуллобластома, медуллоэпителиома, меланома, карцинома клеток Меркеля, мезотелиома, метастатический плоскоклеточный рак шеи при скрытом первичном синдроме множественной эндокринной неоплазии, рак полости рта, множественная миелома/новообразование плазматических клеток, грибовидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, множественная миелома и миелопролиферативные заболевания. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения рака. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения таких заболеваний, как рак полости носа и приблизительноносовых пазух, рак носоглотки и нейробластома. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения таких заболеваний, как рак полости рта, рак губы и полости рта, рак ротоглотки, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома кости, рак яичника, герминогенная опухоль яичника, эпителиальный рак яичника и опухоль яичника с низким потенциалом злокачественности. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения таких заболеваний, как рак поджелудочной железы, папилломатоз, рак приблизительноносовых пазух и полости носа, рак парашитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, шишковидно-паренхиматозные опухоли промежуточной степени дифференцировки, пинеобластома и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоль гипофиза, плевроролечная бластома, беременность и рак молочной железы, первичная лимфома центральной нервной системы и рак предстательной железы. В одном варианте

осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака прямой кишки, почечно-клеточного рака (почки), рака почечной лоханки и мочеточника, карциномы дыхательных путей с участием гена NUT на хромосоме 15, ретинобластомы и рабдомиосаркомы. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения рака предстательной железы высокой степени злокачественности. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения рака предстательной железы средней степени тяжести. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения рака предстательной железы низкой степени злокачественности. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения резистентного к кастрации рака предстательной железы.

[0077] В одном варианте осуществления настоящее применение или способ относится к лечению одной или нескольких опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у взрослых. Опухоль центральной нервной системы у взрослых представляет собой заболевание, при котором в тканях головного и/или спинного мозга образуются аномальные клетки.

[0078] В одном варианте осуществления настоящее применение или способ относится к лечению одной или нескольких опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей. Опухоль центральной нервной системы у детей представляет собой заболевание, при котором аномальные клетки образуются в тканях головного и/или спинного мозга пациента в возрасте от приблизительно 0 до приблизительно 18 лет.

[0079] Опухоль, которая начинается в другой части тела и распространяется в головной мозг, называется метастатической опухолью головного мозга. Существуют различные типы опухолей головного и спинного мозга, при которых соединения по настоящему изобретению считаются терапевтически эффективными, как по отдельности, так и в комбинации с дополнительным терапевтическим средством: астроцитарные опухоли, олигодендроглиальные опухоли, смешанные глиомы, эпендимальные опухоли, медуллобластомы, шишковидно-паренхиматозные опухоли, менингеальные опухоли, герминогенные опухоли и краниофарингиома (I степень злокачественности). Определенные генетические синдромы могут повышать риск опухоли центральной нервной системы, и настоящее изобретение предполагает их скрининг. Определенные факторы влияют на прогноз (шанс выздоровления) и варианты лечения, и, аналогичным образом, настоящее изобретение предполагает скрининг таких факторов.

[0080] В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения пролиферативного заболевания кожи. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения пролиферативного заболевания кожи, при этом пролиферативное заболевание кожи представляет собой псориаз. В одном варианте

осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака слюнной железы, саркомы, синдрома Сезари, рака кожи, рака глаз, карциномы кожи, рака тонкой кишки, саркомы мягких тканей, плоскоклеточного рака, плоскоклеточного рака шеи со скрытыми первичными и супратенториальными примитивными нейроэктодермальными опухолями. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из Т-клеточной лимфомы, рака яичка, рака горла, тимомы и карциномы тимуса, рака щитовидной железы, переходноклеточного рака почечной лоханки и рака почечной лоханки и мочеточника, а также гестационной трофобластической опухоли. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из карциномы неизвестной первичной локализации, рака неизвестной первичной локализации, необычных видов рака у детей, переходноклеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака уретры и саркомы матки. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака влагалища и рака вульвы. В одном варианте осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из опухоли Вильмса и различных видов рака у женщин.

[0081] В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются в качестве терапии первой линии (иногда называемой первичной терапией). В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются в качестве терапии второй линии. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются в качестве терапии третьей линии. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются в качестве терапии спасения. Термин «терапия спасения», используемый в данном документе, означает терапевтическое средство, которое можно принимать по любой схеме после того, как первоначальная схема лечения субъекта оказалась неэффективной или после того, как состояние субъекта не ответило на первоначальное лечение. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются в качестве терапии спасения. В одном варианте осуществления терапии спасения композиции по настоящему изобретению используются в качестве средства спасения для противодействия действию первоначального лечения. В одном варианте осуществления терапии спасения композиции по настоящему изобретению используются в качестве средства спасения, которое вводят субъекту, который развил резистентность к стандартному или первоначальному лечению. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются в качестве неоадьювантной терапии. В одном варианте осуществления неоадьювантная терапия включает введение субъекту одного или нескольких терапевтических средств по

настоящему изобретению перед лечением основной или первой линии. В одном варианте осуществления неoadъювантная терапия уменьшает размер или распространенность рака, подлежащего лечению, до того, как субъекту, подлежащему лечению, вводят лечение основной или первой линии. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению используются в качестве адъювантной терапии. В одном варианте осуществления адъювантная терапия включает введение субъекту одного или нескольких терапевтических средств по настоящему изобретению, при этом одно или несколько терапевтических средств, которые модифицируют эффект других терапевтических средств, которые уже введены субъекту или вводятся одновременно субъекту или впоследствии вводятся субъекту.

[0082] В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению демонстрируют пониженную вероятность лекарственных взаимодействий. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению, ONC-206 и/или его фармацевтически приемлемая соль выводятся из организма пациента до того, как он сможет взаимодействовать с другим фармацевтически активным средством или терапией.

[0083] В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению, ONC-206 и/или его фармацевтически приемлемая соль демонстрируют уровень тоничности, который облегчает комбинации с другими фармацевтическими средствами.

[0084] Применимость способов и композиций по настоящему изобретению не ограничивается каким-либо конкретным видом животных. В одном варианте осуществления субъект, которого лечат в соответствии со способами и с использованием композиций по настоящему изобретению, может представлять собой млекопитающее или отличное от млекопитающего животное. В одном варианте осуществления субъектом-млекопитающим может быть любое млекопитающее, включая без ограничения человека; отличное от человека примата; грызуна, такого как мышь, крыса или морская свинка; домашнее животное, такое как кошка или собака; лошадь, корова, свинья, овца, коза или кролик. В одном варианте осуществления отличным от млекопитающего субъектом может быть любое отличное от млекопитающего животное, включая без ограничения птицу, такую как утка, гусь, курица или индейка. В одном варианте осуществления субъекты могут быть любого пола и любого возраста. Композиция и способы также могут быть использованы для предупреждения рака. Композиция и способы также могут быть использованы для стимуляции иммунной системы.

[0085] Применимость способов и композиций по настоящему изобретению не ограничивается каким-либо конкретным возрастом субъекта. В одном варианте осуществления субъект, получающий лечение в соответствии со способами и с использованием композиций по настоящему изобретению, может находиться в возрасте до 5, 12, 16 или 18 лет (дети), старше 18 лет, старше 20 лет, старше 25 лет, старше 30 лет, старше 35 лет, старше 40 лет, старше 45 лет, старше 50 лет, старше 55 лет, старше 60 лет

или старше 65 лет. В одном варианте осуществления субъект, получающий лечение в соответствии со способами и с использованием композиций по настоящему изобретению, может быть моложе 50 лет, моложе 55 лет, моложе 60 лет или моложе 65 лет.

[0086] В одном варианте осуществления субъект получил по меньшей мере одно предшествующее терапевтическое средство. В одном варианте осуществления субъект получил по меньшей мере два, по меньшей мере три или по меньшей мере четыре предшествующих терапевтических средства. В одном варианте осуществления предшествующим терапевтическим средством является ибрутиниб, бортезомиб, карфилзомиб, темозоломид, бевацизумаб, циклофосфамид, гидроксидаунорубицин, винкристин, преднизон, цитарабин, цисплатин, ритуксимаб, 5-фторурацил, оксалиплатин, лейковорин или леналидомид.

[0087] В одном варианте осуществления субъект получал лечение одной или несколькими формами облучения. В одном варианте осуществления субъекту проводили одно или несколько хирургических вмешательств.

[0088] В некоторых вариантах осуществления способов лечения рака рак больше не отвечает на лечение ибрутинибом, бортезомибом, карфилзомибом, темозоломидом, бевацизумабом, циклофосфамидом, гидроксидаунорубицином, винкристином, преднизолоном, цитарабином, цисплатином, ритуксимабом, 5-фторурацилом, оксалиплатин, лейковорином, леналидомидом, лучевой терапией, хирургическим вмешательством или их комбинацией.

[0089] В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению имеют связь «доза-ответ» в раковых клетках, которая отличается от связи «доза-ответ» тех же композиций и способов в нормальных клетках.

[0090] В некоторых вариантах реализации композиции и способы по настоящему изобретению применимы в лечении рака у субъекта. В одном варианте осуществления композиции и способы настоящего изобретения применимы в лечении рака у субъекта-человека. В одном варианте осуществления способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении: (i) первого терапевтического средства, включая соединение, содержащее ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с (ii) вторым терапевтическим средством, при этом первое терапевтическое средство и второе терапевтическое средство вводятся либо одновременно, либо последовательно. Второе терапевтическое средство может представлять собой любое подходящее терапевтическое средство, включая любое из фармацевтически активных средств, раскрытых в настоящей заявке. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль ONC-206 включает дигидрохлоридную соль.

[0091] Понятно, что ONC-206 в качестве ди-HCl или его альтернативной дисоли, очевидной из настоящего описания, может быть заменен ONC-206 в любой из композиций или схем дозирования, описанных в данном документе.

[0092] В некоторых вариантах осуществления способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтически эффективного количества

ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

[0093] В некоторых вариантах осуществления способ лечения по настоящему изобретению включает введение синергической фармацевтической комбинации одновременно или последовательно субъекту, нуждающемуся в таком лечении, где синергичная фармацевтическая комбинация, содержащая (i) первое терапевтическое средство, содержащее ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль; и (ii) второе терапевтическое средство. В одном варианте осуществления способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, одновременно или последовательно, терапевтически синергические эффективные количества первого терапевтического средства, содержащего ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации со вторым терапевтическим средством. В одном варианте осуществления способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества первого терапевтического средства, содержащего ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с эффективным количеством второго терапевтического средства, при этом комбинация обеспечивает синергический эффект при лечении рака *in vivo*, чувствительного к комбинации, при этом первое терапевтическое средство и второе терапевтическое средство вводятся либо одновременно, либо последовательно. В одном варианте осуществления способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества первого терапевтического средства, содержащего ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с эффективным количеством второго терапевтического средства, при этом комбинация обеспечивает синергический эффект при лечении минимального остаточного заболевания *in vivo*, чувствительного к комбинации, при этом первое терапевтическое средство и второе терапевтическое средство вводятся либо одновременно, либо последовательно.

[0094] В некоторых вариантах осуществления второе лекарственное средство можно вводить до или перед ONC-206.

[0095] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению нацелен на рак, где рак выбран из группы, состоящей из солидных опухолей, жидких опухолей, лимфом, лейкозов или миелом.

[0096] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению нацелен на солидную опухоль, где солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из: рака шейки матки, рака эндометрия, экстракраниальной герминогенной опухоли; внегонадная герминогенной опухоли; герминогенной опухоли; гестационной трофобластической опухоли; рака яичника, герминогенной опухоли яичника, эпителиального рака яичника и опухоли яичника с низким потенциалом злокачественности; рак полового члена, рак предстательной железы; беременности и рака молочной железы; рака предстательной железы высокой степени злокачественности; рака предстательной железы средней степени злокачественности; рака предстательной железы

низкой степени злокачественности; резистентного к кастрации рака предстательной железы; рака молочной железы; рака желчных протоков; внепеченочного рака желчных протоков; рака желчного пузыря; гепатоцеллюлярного рака (печени); рак почки (почечно-клеточного); рака печени, почечно-клеточного рака (почки), рака почечной лоханки и мочеточника; базально-клеточной карциномы; синдрома базальноклеточного невуса, синдрома Горлина-невуса, меланомы, карциномы клеток Меркеля, папилломатоза, синдрома множественных эндокринных неоплазий; рака поджелудочной железы, рака парашитовидной железы, меланомы глаза; рака глаза; ретинобластомы; злокачественной фиброзной гистиоцитомы; семейства опухолей саркомы Юинга; десмопластической круглоклеточной опухоли; хондросаркомы, саркомы Капоши, рабдомиосаркомы; опухоли спинного мозга, лептоменингеальных заболеваний, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, хордомы, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, эпендимобластомы, эпендимомы, нейробластомы; шишковидно-паренхиматозных опухолей промежуточной степени дифференциации, пинеобластомы; адренкортикальной карциномы; рак костей, остеосаркомы; злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости и остеосаркомы; остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости; карциноидной опухоли, первичной карциномы неизвестного происхождения, бронхиальных опухолей, рака легких, плеврорегочной бластомы; карциномы дыхательных путей с участием гена NUT на хромосоме 15, астроцитомы, 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 желудочно-кишечного тракта (желудка), карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), рака мочевого пузыря, рака анальной или прямой кишки, рака аппендикса, рака пищевода, рака гортаноглотки; рака гортани, рака губы и полости рта, метастатического плоскоклеточного рака шеи со скрытым первичным раком, рака рта, рака полости носа и приблизительноносовых пазух, рака носоглотки, рака полости рта, рака губы и полости рта, рака ротоглотки, рака приблизительноносовых пазух и полости носа, рака глотки; рака головы и шеи и мезотелиомы.

[0097] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению нацелен на лимфому, где лимфома выбрана из группы, состоящей из: диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, лимфомы, связанной со СПИДом, кожной Т-клеточной лимфомы, синдрома Сезари, грибовидного микоза (MF); гистиоцитоза; лимфомы Беркитта и лимфомы центральной нервной системы; неходжкинской лимфомы, первичной лимфомы центральной нервной системы, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема; грибовидного микоза; первичной лимфомы центральной нервной системы; лимфоплазмочитарной лимфомы и первичной лимфомы центральной нервной системы.

[0098] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению нацелен на неходжкинскую лимфому (NHL), где неходжкинская лимфома выбрана из группы, состоящей из мантийно-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, малой лимфоцитарной лимфомы, лимфоплазмочитарной NHL, макроглобулинемии Вальденстрема и лимфом кожи.

[0099] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению нацелен на лейкоз, где лейкоз выбран из группы, состоящей из: острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронических миелопролиферативных нарушений; волосатоклеточного лейкоза; острого миелоидного лейкоза (AML); хронического миелогенного лейкоза (CML); и гистиоцитоза клеток Лангерганса.

[00100] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению нацелен на острый лейкоз, где острый лейкоз выбран из группы, состоящей из острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, хронического лимфобластного лейкоза, хронического миелолейкоза, миелодиспластического синдрома или миелопролиферативного заболевания.

[00101] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению нацелен на миелому, где миелома выбрана из группы, состоящей из: IgA-миеломы; IgG-миеломы; IgM-миеломы; IgD-миеломы; IgE-миеломы; миеломы легкой цепи; несекреторной миеломы; множественной миеломы/плазмноклеточного новообразования, множественной миеломы, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований, миелопролиферативных нарушений.

[00102] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению нацелен на рак, где рак выбран из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, аденокарциномы, рака, связанного со СПИДом, лимфомы, связанной со СПИДом, анального рака или рака прямой кишки, рака аппендикса, астроцитом и атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли.

[00103] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению нацелен на рак, где рак выбран из группы, состоящей из базальноклеточной карциномы, синдрома базальноклеточного невуса, синдрома Горлина-невуса, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака костей, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы, опухоли головного мозга, рака молочной железы, опухоли бронхов, лимфомы Беркитта и опухолей спинного мозга.

[00104] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению нацелен на рак, где рак выбран из группы, состоящей из карциноидной опухоли, карциномы первичной опухоли неизвестного происхождения, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли центральной нервной системы, эмбриональных

опухолей центральной нервной системы, лимфомы центральной нервной системы, рака шейки матки, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронических миелопролиферативных нарушений, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы и кожной Т-клеточной лимфомы (включая без ограничения синдром Сезари и грибовидный микоз).

[00105] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению нацелен на рак, где рак выбран из группы, состоящей из эмбриональных опухолей центральной нервной системы, рака эндометрия, эпендимобластомы, эпендимомы, рака пищевода, семейства опухолей саркомы Юинга, десмопластической круглоклеточной опухоли, хондросаркомы, экстракраниальной герминогенной опухоли, экстрагонадной герминогенной опухоли, внепеченочного рака желчных протоков и рака глаза, включая внутриглазную меланому и ретинобластому.

[00106] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению нацелен на рак, где рак выбран из группы, состоящей из рака желчного пузыря, рака желудочно-кишечного тракта (желудка), карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), опухоли зародышевых клеток, гестационной трофобластической опухоли и глиомы.

[00107] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению нацелен на рак, где рак выбран из группы, состоящей из волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака (печени), гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина и гипофарингеального рака.

[00108] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению нацелен на рак, где рак выбран из группы, состоящей из саркомы Капоши и рака почки (почечноклеточного рака).

[00109] Способ лечения рака по п. 1, где рак выбран из группы, состоящей из гистиоцитоза клеток Лангерганса, рака гортани, рака губы и полости рта, рака печени, рака легких, включая немелкоклеточный рак легких, и мелкоклеточный рак легких, неходжкинской лимфомы и первичной лимфомы центральной нервной системы.

[00110] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению нацелен на рак, где рак выбран из группы, состоящей из макроглобулинемии Вальденстрема (лимфоплазмочитарной лимфомы), злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости и остеосаркомы, медуллобластомы, медуллоэпителиомы, меланомы, карциномы клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи со скрытым первичным синдромом, синдром множественной эндокринной неоплазии, рака ротовой полости, множественной миеломы/новообразования плазматических клеток, грибовидного микоза, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований, множественной миеломы и миелопролиферативных нарушений.

[00111] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению применим для лечения рака, где рак выбран из группы, состоящей из рака полости носа и приблизительноносовых пазух, рака носоглотки и нейробластомы.

[00112] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению применим для лечения нейроэндокринной опухоли, включая одно или несколько из рака надпочечников, кортикальной карциномы надпочечников, десмопластических мелкокруглоклеточных опухолей (DSRTC), мелкоклеточного рака легкого, нейроэндокринного рака предстательной железы, карциноидных опухолей, карциномы клеток Меркеля, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, параганглиомы и феохромоцитомы. В одном аспекте опухоль может представлять собой одно или несколько из феохромоцитомы, параганглиомы, карциномы коры надпочечников, DSRTC, мелкоклеточного рака легкого и нейроэндокринного рака предстательной железы.

[00113] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению применим для лечения рака, где рак выбран из группы, состоящей из рака полости рта, рака губы и полости рта, рака ротоглотки, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости, рака яичника, герминогенной опухоли яичника, эпителиального рака яичника и опухоли яичника с низким потенциалом злокачественности.

[00114] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению применим для лечения рака, где рак выбран из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, папилломатоза, рака приблизительноносовых пазух и полости носа, рака паращитовидной железы, рака полового члена, рака глотки, шишковидно-паренхиматозных опухолей промежуточной степени дифференцировки, пинеобластомы и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, опухоли гипофиза, плевральной бластомы, беременности и рака молочной железы, первичной лимфомы центральной нервной системы и рака предстательной железы.

[00115] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению применим для лечения рака, где рак выбран из группы, состоящей из рака прямой кишки, почечно-клеточного рака (почки), рака почечной лоханки и мочеточника, рака дыхательных путей с участием гена NUT на хромосоме 15, ретинобластомы и рабдомиосаркомы.

[00116] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению применим для лечения рака, где рак выбран из группы, состоящей из рака слюнной железы, саркомы, синдрома Сезари, рака кожи, карциномы кожи, рака тонкой кишки, саркомы мягких тканей, плоскоклеточного рака, плоскоклеточного рака шеи со скрытыми первичными и супратенториальными примитивными нейроэктодермальными опухолями.

[00117] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению применим для лечения рака, где рак выбран из группы, состоящей из Т-

клеточной лимфомы, рака яичка, рака горла, тимомы и карциномы тимуса, рака щитовидной железы, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника и гестационной трофобластической опухоли.

[00118] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению применим для лечения рака, где рак выбран из группы, состоящей из карциномы неизвестной первичной локализации, рака неизвестной первичной локализации, необычных видов рака у детей, переходноклеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака уретры и саркомы матки. В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению применим для лечения рака, где рак выбран из группы, состоящей из рака влагалища и рака вульвы. В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению применим для лечения рака, где рак выбран из группы, состоящей из опухоли Вильмса и различных видов рака у женщин.

[00119] В некоторых вариантах осуществления лечение рака включает предупреждение роста опухоли у субъекта с раком. В некоторых вариантах осуществления лечение рака включает предупреждение образования метастазов рака у субъекта с раком. В некоторых вариантах осуществления лечение рака включает целенаправленное лечение минимальной остаточной болезни у субъекта с раком, о котором известно, что у него имеется минимальное остаточное заболевание при раке, или у субъекта с риском наличия минимального остаточного заболевания.

[00120] Это может быть показано после лечения первичной опухоли хирургическим путем и/или после начала химиотерапии (например, лучевой терапии) или ее эффективности. Диссеминированные опухолевые клетки могут находиться в спящем состоянии и часто не поддаются воздействию химиотерапии (лучевой терапии). Пациент, пролеченный таким образом, по-видимому, находится в излеченном состоянии, которое также описывается как «минимальное остаточное заболевание». Тем не менее, спящие опухолевые клетки имеют потенциал образования метастазов, если они становятся метастазирующими клетками вследствие стимула роста даже после более длительного состояния покоя.

[00121] В данном документе «минимальное остаточное заболевание» обозначает небольшое количество раковых клеток, которые остаются у субъекта во время лечения или после лечения, когда субъект находится в стадии ремиссии (не проявляя никаких симптомов или признаков заболевания). Способы, описанные в данном документе, предпочтительно применяются к любой форме заболеваний, перечисленных в данном документе, включая взрослые и детские формы этих заболеваний.

[00122] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению применим для лечения аутоиммунного заболевания. Аутоиммунные заболевания включают без ограничения очаговую алопецию, антифосфолипидную терапию, аутоиммунный гепатит, глютеновую болезнь, диабет 1 типа, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, болезнь Хашимото, гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительные заболевания кишечника,

воспалительные миопатии, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз печени, псориаз, ревматоидный артрит, склеродермию, синдром Шегрена, системную красную волчанку и витилиго.

[00123] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению применим для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы, таких как боковой амиотрофический склероз (болезнь Лу Герига), вызванных различными причинами, такими как метаболические нарушения, которые включают диабет, дефицит витаминов В12 и фолиевой кислоты, химиотерапевтические препараты и лекарственные препараты, используемые для лечения HIV, яды, вызывающие повреждение периферических нервов, рак, вызывающий периферические невропатии, а также паранеопластические синдромы, злоупотребление алкоголем, хроническое заболевание почек, травмы, вызывающие сдавливание нервов, и другие поражения, инфекции, такие как болезнь Лайма, синдром Гийена-Барре, заболевания соединительной ткани, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная красная волчанка, некоторые воспалительные состояния, такие как саркоидоз, целиакия, наследственные заболевания, такие как синдром Шарко-Мари-Зута, атаксия Фридрейха и/или идиопатический, при котором конкретная причина не обнаружена, но причиной возникновения являются воспалительные и/или аутоиммунные механизмы.

[00124] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению применим для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний с глазными проявлениями. Такие глазные проявления включают без ограничения глазной рубцовый пемфигоид, язву роговицы Мурена, различные формы увеита, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, узелковый полиартериит, рецидивирующий полихондрит, гранулематоз Вегенера, склеродермию, болезнь Бехчета, болезнь Рейтера, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) и анкилозирующий спондилит, пигментный ретинит, дегенерацию желтого пятна, сухой кератоконъюнктивит, склерит, эписклерит, кератит, периферические язвы роговицы и менее распространенные заболевания, такие как хориоидит, васкулит сетчатки, эписклеральные узелки, отслойка сетчатки и/или макулярный отек.

[00125] В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению применим для лечения острого отторжения аллотрансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию. В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению применим для лечения ишемического инсульта. В одном варианте осуществления способ лечения по настоящему изобретению применим для лечения воспалительных заболеваний. Воспалительные заболевания включают без ограничения артрит, псориаз, астму и колит.

[00126] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту способом один раз в день. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту в соответствии с нечастым режимом введения

дозы (например, вводят один раз в неделю или реже). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту в соответствии с частым режимом введения дозы (например, вводят более одного раза в неделю). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту один раз каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту один раз каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту один раз каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту повторяющимся циклом один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели или в виде их комбинаций.

[00127] В одном варианте осуществления способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении: (i) первого терапевтического средства, включающего соединение, содержащее ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с (ii) вторым терапевтическим средством, где первое терапевтическое средство и второе терапевтическое средство вводятся либо одновременно, либо последовательно; и дополнительно включает анализ экспрессии генов ответа на стресс эндоплазматической сети (ER) в биологическом образце. В некоторых вариантах осуществления ген ответа на стресс эндоплазматической сети выбран из группы, которая включает без ограничения DRD2, ClpP, тирозингидроксилазу, с-тус, n-тус, DR5, дофамин или его метаболиты или катехоламины, C/EBP-гомологичный белок (CHOP), активирующий транскрипцию фактор 3 (ATF3), а также CHOP и ATF3. Биологическим образцом может быть опухоль, моноклеарные клетки периферической крови или образец биопсии кожи. Биологический образец можно получить до, во время или после введения лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает корректировку дозы ONC-206 для достижения индукции приблизительно 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 нескольких генов стресса ER. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает корректировку дозы ONC-206 для достижения индукции от приблизительно 50% до приблизительно 100%, от приблизительно 100% до приблизительно 150%, от приблизительно 150% до приблизительно 200%, от приблизительно 200% до приблизительно 250%, от приблизительно 250% до приблизительно 300%, от приблизительно 300% до приблизительно 350%, от приблизительно 350% до приблизительно 400%, от приблизительно 400% до

приблизительно 450%, от приблизительно 450% до приблизительно 500%, от приблизительно 500% до приблизительно 550%, от приблизительно 550% до приблизительно 600% или более 600% гена стресса ER. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает корректировку дозы ONC-206 для достижения индукции от приблизительно 50% до приблизительно 100%, от приблизительно 100% до приблизительно 200%, от приблизительно 200% до приблизительно 300%, от приблизительно 300% до приблизительно 400%, от приблизительно 400% до приблизительно 500%, от приблизительно 500% до приблизительно 600% или более 600% гена стресса ER.

[00128] В одном варианте осуществления способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении: (i) первого терапевтического средства, включающего соединение, содержащее ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с (ii) вторым терапевтическим средством, где первое терапевтическое средство и второе терапевтическое средство вводятся либо одновременно, либо последовательно; и дополнительно включает анализ экспрессии протеасомной активности в биологическом образце. В некоторых вариантах осуществления протеасомная активность может представлять собой химотризинподобную, трипсиноподобную и/или каспазоподобную активность. В некоторых вариантах осуществления биологический образец может представлять собой опухоль, моноклеарные клетки периферической крови или клетки кожи. Биологический образец можно получить до, во время или после введения лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает корректировку дозы для достижения ингибирования на приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100% протеасомной активности. В некоторых вариантах осуществления 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% протеасомной активности. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает корректировку дозы для достижения ингибирования от приблизительно 20% до приблизительно 30%, от приблизительно 30% до приблизительно 40%, от приблизительно 40% до приблизительно 50%, от приблизительно 50% до приблизительно 60%, от приблизительно 60% до приблизительно 70%, от приблизительно 70% до приблизительно 80%, от приблизительно 80% до приблизительно 90% или более 90% протеасомной активности.

[00129] В одном аспекте настоящее изобретение представляет способ лечения, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, комбинации первого терапевтического средства, включающего следующий ONC-206, и второго терапевтического средства, при этом способ включает:

(i) введение субъекту первого терапевтического средства, включающего ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль (например, дисоль или трисоль);

(ii) ожидание до тех пор, пока не истечет заданное время ожидания после введения первого терапевтического средства субъекту; и/или до тех пор, пока нежелательные явления не будут устранены или не исчезнут; и

(iii) введение второго терапевтического средства субъекту, при этом заданное время ожидания выбирают таким образом, чтобы получить отсроченный терапевтический эффект первого терапевтического средства без повышенного риска возможных комбинированных токсических эффектов первого и второго терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления способа лечения заданное время ожидания определяют на основе скорости выведения ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способа лечения заданное время ожидания определяется количественной оценкой функции почек и параметров почек. В некоторых вариантах осуществления способа лечения заданное время ожидания определяют с помощью анализов для определения функции почек, где анализ выбирают из группы, состоящей из уровня ONC-206 в сыворотке крови или его фармацевтически приемлемой соли; скорости выведения ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли; 24-часового выведения с мочой ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита.

[00130] В одном варианте осуществления способа лечения заданное время ожидания по сути равно времени, необходимому для системного выведения ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли из организма субъекта. В одном варианте осуществления способа лечения заданное время ожидания по сути равно времени, необходимому для почечного выведения ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли из организма субъекта. В одном варианте осуществления способа лечения заданное время ожидания по сути равно времени, необходимому для печеночного выведения ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли из организма субъекта. В одном варианте осуществления способа лечения заданное время ожидания по сути равно времени, необходимому для полного выведения ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли из организма субъекта. В одном варианте осуществления способа лечения заданное время ожидания составляет приблизительно 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов или 12 часов. В других вариантах осуществления время ожидания составляет 1 день. В некоторых вариантах осуществления время ожидания составляет до тех пор, пока не пройдет C_{max} ONC-206. В других вариантах осуществления время ожидания наступает после того, как большинство нежелательных явлений исчезнут или проходят. В одном варианте осуществления способа лечения

заданное время ожидания составляет приблизительно 2 дней. В одном варианте осуществления способа лечения заданное время ожидания составляет приблизительно 3 дней. В одном варианте осуществления способа лечения заданное время ожидания составляет приблизительно 4 дней. В одном варианте осуществления способа лечения заданное время ожидания составляет приблизительно 5 дней. В одном варианте осуществления способа лечения заданное время ожидания составляет приблизительно 6 дней. В одном варианте осуществления способа лечения заданное время ожидания составляет приблизительно 7 дней. В одном варианте осуществления способа лечения заданное время ожидания составляет приблизительно 1-7 дней. В одном варианте осуществления способа лечения заданное время ожидания составляет приблизительно 1-6 дней. В одном варианте осуществления способа лечения заданное время ожидания составляет приблизительно 1-5 дней. В одном варианте осуществления способа лечения заданное время ожидания составляет приблизительно 1-4 дней. В одном варианте осуществления способа лечения заданное время ожидания составляет приблизительно 1-3 дней. В одном варианте осуществления способа лечения заданное время ожидания составляет приблизительно 1-2 дней. В некоторых вариантах время ожидания составляет до 3 недель. Предыдущие периоды считаются «терапевтическими периодами времени».

[00131] В одном варианте осуществления ONC-206 вводят ежедневно. В одном варианте осуществления ONC-206 вводят через день. В одном варианте осуществления введение ONC-206 осуществляется каждый третий день. В одном варианте введения ONC-206 осуществляется каждый четвертый день. В одном варианте осуществления введения ONC-206 осуществляется каждый пятый день. В одном варианте осуществления введения ONC-206 осуществляется каждый шестой день. В одном варианте осуществления ONC-206 вводят еженедельно.

[00132] Если порядок введения изменен, время введения ONC-206 может наступать после того, как пройдет С_{тах} первого введенного лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления введения ONC-206 может осуществляться после того, как большая часть или практически все впервые введенное лекарственное средство выводится из организма или эффекты токсичности первого введенного лекарственного средства устранены или проходят.

[00133] В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает мониторинг уровня ONC-206, его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита у субъекта с использованием фармакокинетического профиля. В некоторых таких вариантах осуществления мониторинг уровня ONC-206, его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита у субъекта с использованием фармакокинетического профиля включает построение фармакокинетического профиля ONC-206, его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита для субъекта с использованием концентрации ONC-206, его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита по меньшей мере в двух образцах, полученных от субъекта во временные точки, подходящие для построения фармакокинетического профиля. В некоторых вариантах осуществления

способа, который включает мониторинг уровня ONC-206, его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита у субъекта с использованием фармакокинетического профилирования, у субъекта отбирают по меньшей мере два образца в пункте оказания медицинской помощи или в пункте осуществления медицинской помощи использования путем отбора или самостоятельного отбора проб на устройствах, предназначенных для оказания медицинской помощи, или на устройствах, предназначенных для использования, или на матрицах, пригодных для хранения по меньшей мере двух образцов перед количественным анализом в лаборатории. В некоторых вариантах осуществления способа лечения каждое из устройств на месте оказания медицинской помощи или устройств на месте использования способно количественно определять ONC-206, его фармацевтически приемлемую соль или метаболит. В некоторых вариантах осуществления способа, которые включают мониторинг уровня ONC-206, его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита у субъекта, у субъекта отбирают один или несколько образцов в месте оказания медицинской помощи или в месте использования путем устройства для биопсии для анализа в пункте оказания медицинской помощи или устройства для использования или для хранения перед анализом в лаборатории. В некоторых вариантах осуществления способа биопсию берут через интервал времени 3-8 часов после введения субъекту ONC-206, его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита. В некоторых вариантах осуществления способа биопсию берут через интервал времени 3-24 часов после введения субъекту ONC-206, его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита. В некоторых вариантах осуществления способа биопсию берут через интервал времени 8-24 часов после введения субъекту ONC-206, его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита. В некоторых вариантах осуществления способа биопсию берут через интервал времени 2 дней после введения субъекту ONC-206, его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита. В некоторых вариантах осуществления способа биопсию берут через интервал времени 3 дней после введения субъекту ONC-206, его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита. В некоторых вариантах осуществления способа биопсию берут через интервал времени 4 дней после введения субъекту ONC-206, его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита. В некоторых вариантах осуществления способа биопсию берут через интервал времени 1-7 дней после введения субъекту ONC-206, его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита.

[00134] В некоторых вариантах осуществления способа лечения фармакокинетический профиль включает фармакокинетические параметры, подходящие для определения дозы ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли для субъекта, подвергающегося лечению. В некоторых вариантах осуществления способа лечения максимальная концентрация первого терапевтического средства в крови (цельной крови, плазме крови или сыворотке крови) («Стах») субъекта после его введения субъекту составляет от приблизительно 10 нг/мл до приблизительно 4000 нг/мл для терапевтического периода времени, такого как еженедельный или отличный от

ежедневного режим введения дозы. В некоторых вариантах осуществления C_{max} составляет менее 4000 нг/мл и более 10 нг/мл в течение терапевтического периода времени, например, при еженедельном режиме введения дозы или при введении, отличном от ежедневного.

[00135] В некоторых вариантах осуществления максимальная концентрация первого терапевтического средства в крови (цельной крови, плазме крови или сыворотке крови) (« C_{max} ») субъекта после его введения субъекту составляет C_{max} от приблизительно 10 нг/мл до приблизительно 4000 нг/дл, в том числе от приблизительно 10 нг/мл, от приблизительно 20 нг/мл, от приблизительно 30 нг/мл, от приблизительно 40 нг/мл, от приблизительно 50 нг/мл, от приблизительно 60 нг/мл, от приблизительно 70 нг/мл, от приблизительно 80 нг/мл, от приблизительно 90 нг/мл, от приблизительно 100 нг/мл, от приблизительно 110 нг/мл, от приблизительно 120 нг/мл, от приблизительно 130 нг/мл, от приблизительно 140 нг/мл, от приблизительно 150 нг/мл, от приблизительно 160 нг/мл, от приблизительно 170 нг/мл, от приблизительно 180 нг/мл, от приблизительно 190 нг/мл, от приблизительно 200 нг/мл, от приблизительно 210 нг/мл, от приблизительно 220 нг/мл, от приблизительно 230 нг/мл, от приблизительно 240 нг/мл, от приблизительно 250 нг/мл, от приблизительно 260 нг/мл, от приблизительно 270 нг/мл, от приблизительно 280 нг/мл, от приблизительно 290 нг/мл, от приблизительно 300 нг/мл, от приблизительно 310 нг/мл, от приблизительно 320 нг/мл, от приблизительно 330 нг/мл, от приблизительно 340 нг/мл, от приблизительно 350 нг/мл, от приблизительно 360 нг/мл, от приблизительно 370 нг/мл, от приблизительно 380 нг/мл, от приблизительно 390 нг/мл, от приблизительно 400 нг/мл, от приблизительно 410 нг/мл, от приблизительно 420 нг/мл, от приблизительно 430 нг/мл, от приблизительно 440 нг/мл, от приблизительно 450 нг/мл, от приблизительно 460 нг/мл, от приблизительно 470 нг/мл, от приблизительно 480 нг/мл, от приблизительно 490 нг/мл, от приблизительно 500 нг/мл, от приблизительно 510 нг/мл, от приблизительно 520 нг/мл, от приблизительно 530 нг/мл, от приблизительно 540 нг/мл, от приблизительно 550 нг/мл, от приблизительно 560 нг/мл, от приблизительно 570 нг/мл, от приблизительно 580 нг/мл, от приблизительно 590 нг/мл, от приблизительно 600 нг/мл, от приблизительно 610 нг/мл, от приблизительно 620 нг/мл, от приблизительно 630 нг/мл, от приблизительно 640 нг/мл, от приблизительно 650 нг/мл, от приблизительно 660 нг/мл, от приблизительно 670 нг/мл, от приблизительно 680 нг/мл, от приблизительно 690 нг/мл, от приблизительно 700 нг/мл, от приблизительно 710 нг/мл, от приблизительно 720 нг/мл, от приблизительно 730 нг/мл, от приблизительно 740 нг/мл, от приблизительно 750 нг/мл, от приблизительно 760 нг/мл, от приблизительно 770 нг/мл, от приблизительно 780 нг/мл, от приблизительно 790 нг/мл, от приблизительно 800 нг/мл, от приблизительно 810 нг/мл, от приблизительно 820 нг/мл, от приблизительно 830 нг/мл, от приблизительно 840 нг/мл, от приблизительно 850 нг/мл, от приблизительно 860 нг/мл, от приблизительно 870 нг/мл, от приблизительно 880 нг/мл, от приблизительно 890 нг/мл, от приблизительно 900 нг/мл, от приблизительно 910 нг/мл, от приблизительно 920 нг/мл, от приблизительно 930 нг/мл, от приблизительно 940 нг/мл, от приблизительно 950 нг/мл, от приблизительно 960 нг/мл, от приблизительно 970

[illegible]

[illegible]

нг/мл, от приблизительно 3180 нг/мл, от приблизительно 3190 нг/мл, от приблизительно 3200 нг/мл, от приблизительно 3210 нг/мл, от приблизительно 3220 нг/мл, от приблизительно 3230 нг/мл, от приблизительно 3240 нг/мл, от приблизительно 3250 нг/мл, от приблизительно 3260 нг/мл, от приблизительно 3270 нг/мл, от приблизительно 3280 нг/мл, от приблизительно 3290 нг/мл, от приблизительно 3300 нг/мл, от приблизительно 3310 нг/мл, от приблизительно 3320 нг/мл, от приблизительно 3330 нг/мл, от приблизительно 3340 нг/мл, от приблизительно 3350 нг/мл, от приблизительно 3360 нг/мл, от приблизительно 3370 нг/мл, от приблизительно 3380 нг/мл, от приблизительно 3390 нг/мл, от приблизительно 3400 нг/мл, от приблизительно 3410 нг/мл, от приблизительно 3420 нг/мл, от приблизительно 3430 нг/мл, от приблизительно 3440 нг/мл, от приблизительно 3450 нг/мл, от приблизительно 3460 нг/мл, от приблизительно 3470 нг/мл, от приблизительно 3480 нг/мл, от приблизительно 3490 нг/мл, от приблизительно 3500 нг/мл, от приблизительно 3510 нг/мл, от приблизительно 3520 нг/мл, от приблизительно 3530 нг/мл, от приблизительно 3540 нг/мл, от приблизительно 3550 нг/мл, от приблизительно 3560 нг/мл, от приблизительно 3570 нг/мл, от приблизительно 3580 нг/мл, от приблизительно 3590 нг/мл, от приблизительно 3600 нг/мл, от приблизительно 3610 нг/мл, от приблизительно 3620 нг/мл, от приблизительно 3630 нг/мл, от приблизительно 3640 нг/мл, от приблизительно 3650 нг/мл, от приблизительно 3660 нг/мл, от приблизительно 3670 нг/мл, от приблизительно 3680 нг/мл, от приблизительно 3690 нг/мл, от приблизительно 3700 нг/мл, от приблизительно 3710 нг/мл, от приблизительно 3720 нг/мл, от приблизительно 3730 нг/мл, от приблизительно 3740 нг/мл, от приблизительно 3750 нг/мл, от приблизительно 3760 нг/мл, от приблизительно 3770 нг/мл, от приблизительно 3780 нг/мл, от приблизительно 3790 нг/мл, от приблизительно 3800 нг/мл, от приблизительно 3810 нг/мл, от приблизительно 3820 нг/мл, от приблизительно 3830 нг/мл, от приблизительно 3840 нг/мл, от приблизительно 3850 нг/мл, от приблизительно 3860 нг/мл, от приблизительно 3870 нг/мл, от приблизительно 3880 нг/мл, от приблизительно 3890 нг/мл, от приблизительно 3900 нг/мл, от приблизительно 3910 нг/мл, от приблизительно 3920 нг/мл, от приблизительно 3930 нг/мл, от приблизительно 3940 нг/мл, от приблизительно 3950 нг/мл, от приблизительно 3960 нг/мл, от приблизительно 3970 нг/мл, от приблизительно 3980 нг/мл, от приблизительно 3990 нг/мл и от приблизительно 4000 нг/мл.

[00136] В некоторых вариантах осуществления способа общая концентрация лекарственного средства с течением времени измеряется как площадь под кривой («AUC») графика концентрации лекарственного средства в крови (цельной крови, плазме крови или сыворотке крови) у субъекта после введения лекарственного средства в зависимости от времени после введения лекарственного средства находится в диапазоне от приблизительно 10 нг·ч/мл до приблизительно 20000 нг·ч/мл. В некоторых вариантах осуществления AUC составляет менее 20000 нг час/мл, 19000 нг час/мл, 18000 нг час/мл, 17000 нг час/мл, 16000 нг час/мл, 15000 нг час/мл, 14000 нг час/мл, 13000 нг·ч/мл, 12000 нг·ч/мл, 11000 нг·ч/мл, 10000 нг·ч/мл, 9000 нг·ч/мл, 8000 нг·ч/мл, 7000 нг·ч/мл, 6000

нг·ч/мл, 5000 нг час/мл, 4000 нг час/мл, 3000 нг час/мл, 2000 нг час/мл, 1000 нг час/мл, 900 нг час/мл, 800 нг час/мл, 700 нг час/мл, 600 нг час/мл мл, 500 нг ч/мл, 400 нг ч/мл, 300 нг ч/мл, 200 нг·ч/мл, 100 нг·ч/мл, 90 нг·ч/мл, 80 нг·ч/мл, 70 нг·ч/мл, 60 нг·ч/мл, 50 нг·ч/мл, 40 нг·ч/мл, 30 нг·ч/мл, 20 нг·ч/мл и 10 нг·ч/мл.

[00137] В другом аспекте настоящее изобретение представляет способ лечения или применение композиции для лечения болезненного состояния, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, комбинации первого терапевтического средства и второго терапевтического средства, при этом способ включает:

(i) введение субъекту первого терапевтического средства, включающего ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) мониторинг уровня ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита у субъекта с использованием фармакокинетического профиля; и

(iii) введение второго терапевтического средства в зависимости от уровня первого терапевтического средства у субъекта. В некоторых вариантах осуществления способа стадия мониторинга включает построение фармакокинетического профиля ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита для субъекта с использованием концентраций ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита в по меньшей мере двух образцах, полученных от субъекта во временные точки, подходящие для построения фармакокинетического профиля. В некоторых вариантах осуществления способа по меньшей мере два образца собираются в месте оказания медицинской помощи или в месте использования путем отбора проб или самостоятельного отбора проб на устройствах для мест оказания медицинской помощи или устройствах в местах использования, или на матрицах, подходящих для хранения по меньшей мере двух образцов перед количественным определением ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита в лаборатории. В некоторых вариантах осуществления способа каждое устройство на месте оказания медицинской помощи или устройство на месте использования способно количественно определять ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль или метаболит. В некоторых вариантах осуществления способа фармакокинетический профиль включает фармакокинетические параметры, подходящие для определения дозы ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли для субъекта. В некоторых вариантах осуществления способа по меньшей мере два образца включают от 2 до 12 образцов. В некоторых вариантах осуществления способа по меньшей мере два образца собираются в течение периода времени до 8 часов, до 24 часов, до 48 часов или до 72 часов. В некоторых вариантах осуществления способа фармакокинетические параметры включают по меньшей мере один параметр, выбранный из группы, состоящей из AUC, AUCinf, Tmax, Cmax, времени выше порога, концентрации в равновесном состоянии, скорости абсорбции, скорости выведения, скорости распределения, терминального T-1/2 или параметров, полученных из некомпартментного фармакокинетического (PK) или

компартиментарного РК-анализа, включая компартиментарный РК-анализ на основе физиологической модели. В некоторых вариантах осуществления способа способ лечения дополнительно включает составление отчета, включающего фармакокинетический профиль субъекта. В некоторых вариантах осуществления способа отчет включает рекомендации относительно введения дозы, основанные на фармакокинетическом профиле субъекта. В некоторых вариантах осуществления способа показано снижение дозы ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли для снижения риска токсичности на основании одного или нескольких фармакокинетических параметров. В некоторых вариантах осуществления способа снижение дозы ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли указывается на основе времени, превышающего пороговое значение, при этом пороговым значением является концентрация лекарственного средства, выше которой возникает токсичность, или одно или несколько из AUC, AUCinf, среднее время пребывания (MRT), экспоненты, определяющие фармакокинетический профиль, объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}), объем распределения во время терминальной фазы (V_z) или комбинация группы фармакокинетических переменных для адекватного описания фармакокинетического профиля. В некоторых вариантах осуществления способа показана корректировка дозы ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли для повышения эффективности на основании одного или нескольких фармакокинетических параметров. В некоторых вариантах осуществления способа увеличение дозы ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли указывается на основании одного или нескольких из AUC, AUCinf, 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 некоторых вариантах осуществления способа дозу ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли корректируют в пределах от 5% до 25% от требуемого целевого значения. В некоторых вариантах осуществления способа каждый из по меньшей мере двух образцов наносится на устройство для оказания медицинской помощи или устройство для использования в месте использования для определения концентрации ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли или его метаболита, при этом устройство для места оказания медицинской помощи или устройство для места использования содержит полоску с боковым потоком, имеющую такую конструкцию и состав, что нанесение одного или более из по меньшей мере двух образцов на полоску с боковым потоком вызывает попадание части лекарственного средства в образец связывается с компонентом полоски с боковым потоком таким образом, чтобы вырабатывался детектируемый сигнал, пропорциональный концентрации лекарственного средства в нанесенном образце. В некоторых вариантах осуществления способа по меньшей мере два образца наносятся на матрицы, подходящие для хранения по меньшей мере двух образцов перед количественным анализом в лаборатории. В некоторых вариантах осуществления способа по меньшей мере два образца хранятся в

виде высушенных пятен крови. В некоторых вариантах осуществления способа концентрации лекарственного средства измеряют с помощью ELISA, LC MS MS, LC UV или LCMS. В некоторых вариантах осуществления способа фармакокинетические параметры включают по меньшей мере одно из равновесной концентрации, абсорбции и конечного T1/2. В некоторых вариантах осуществления способа по меньшей мере один из по меньшей мере двух образцов представляет собой цельную кровь.

V. МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ

[00138] В одном аспекте настоящее изобретение относится к мультимодальным терапевтическим способам, в которых введение ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дополняется введением других терапевтических средств. В одном варианте осуществления мультимодальный терапевтический способ по настоящему изобретению включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с лучевой терапией или после того, как установлено, что лучевая терапия неэффективна. В одном варианте осуществления мультимодальный терапевтический способ по настоящему изобретению включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с лучевой терапией, причем фармацевтическая композиция, содержащая ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль вводят и лучевую терапию проводят одновременно или последовательно в любом порядке. В одном варианте осуществления мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с лучевой терапией в последовательном порядке. В одном варианте осуществления мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно с лучевой терапией. В одном варианте мультимодальный терапевтический способ по настоящему изобретению используется для лечения рака. В одном варианте осуществления мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту с раком, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей ONC-206 или его фармацевтически приемлемую соль, и облучение раковых клеток лучом радиации. В одном варианте осуществления мультимодальный терапевтический способ использует методику конформной лучевой терапии (CRT) для получения гистограммы объема дозы (DVH), назначенной субъекту с раком. В одном варианте осуществления мультимодальный терапевтический способ использует методику лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT) для доставки радиации к раковым клеткам. В одном варианте осуществления мультимодальный терапевтический способ использует методы компенсации движения опухолей у субъекта во время лечения (например, когда дозы радиации необходимо вводить в опухоль грудной клетки, которая перемещается при дыхании пациента). В одном варианте осуществления в мультимодальном

терапевтическом способе используются методы сканирования четырехмерной компьютерной томографии (4D CT) для регулировки доставляемого поля излучения для компенсации движения опухоли в течение дыхательного цикла.

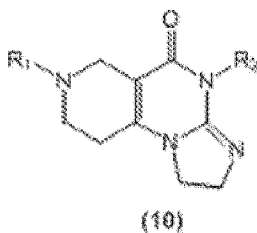
[00139] Любой подходящий тип излучения, включая фракционированное гамма-излучение, IMRT (лучевую терапию с модулированной интенсивностью), гамма-нож, протонную терапию и брахитерапию, можно использовать с мультимодальным терапевтическим способом настоящего изобретения. Лучевая терапия и ONC-206 или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы для лечения опухолей головного мозга, таких как глиобластома, или заболевания, которое метастазировало в головной мозг в результате рака легких, нейроэндокринных опухолей или различных видов рака эндометрия. Мультимодальный терапевтический способ по настоящему изобретению можно использовать для лечения рака легких, рака поджелудочной железы, рака прямой кишки, рака молочной железы, саркомы, рака простаты, гинекологических злокачественных опухолей и лимфомы. Гамма-нож часто используется для лечения метастазов в головной мозг. В одном варианте осуществления мультимодальный терапевтический способ по настоящему изобретению включает использование протонной терапии для лечения рака, включая опухоли головного мозга, рак предстательной железы и любую опухоль, прилегающую к жизненно важным органам, где очень важно минимизировать токсичность для близлежащих нормальных тканей.

[00140] В одном варианте осуществления мультимодальный терапевтический способ по настоящему изобретению устраняет минимальное остаточное заболевание без увеличения какой-либо токсичности, возникающей в результате лечения ONC-206 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления мультимодальный терапевтический способ по настоящему изобретению улучшает прогноз и/или снижает неблагоприятные побочные эффекты, ассоциированные с болезненным состоянием или состоянием у субъекта, проходящего лечение.

VI. ПРОИЗВОДНЫЕ И АНАЛОГИ И СОЛИ ONC-206 И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

[00141] В одном аспекте настоящее изобретение представляет аналоги и родственные соли ONC-206, а также способы их получения. Специалисты в данной области техники поймут, что те же самые общие принципы и концепции, описанные выше в отношении ONC-206 и его солей, включая принципы и концепции, относящиеся к способам и фармацевтическим композициям, применимы с одинаковой силой к производным, аналогам и солям ONC-206 и его солям.

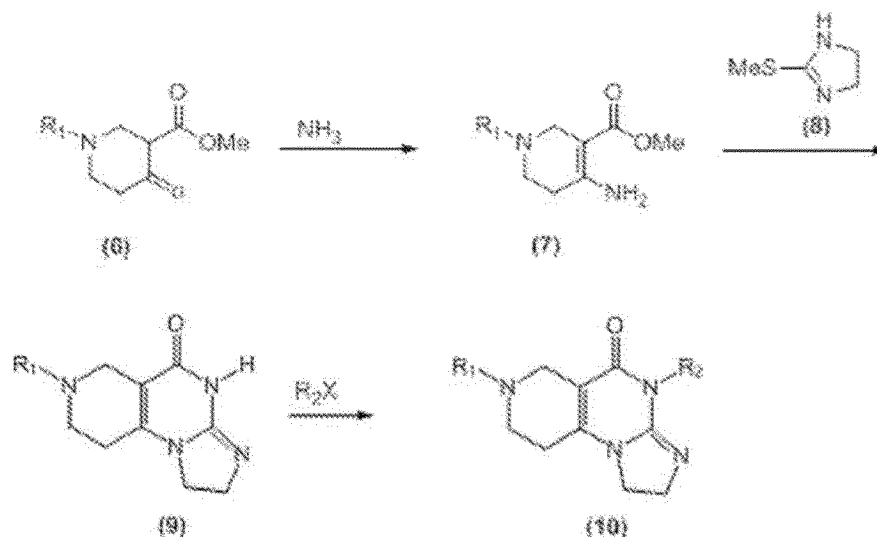
[00142] В одном варианте осуществления соединения, родственные ONC-206, имеют структуру соединения (10):



где R_1 и R_2 независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинильный, арилсульфинильный, алкилсульфонильный, арилсульфонильный, гетероарильный, ацильный и гетероциклический радикалы. В другом варианте осуществления соединения, родственные ONC-206, имеют структуру соединения (10), где 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} бензил-пиперазина 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, гидроксилом или галогеном. В еще одном варианте осуществления соединения, родственные ONC-206, имеют структуру соединения (10), где R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенила)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензилпиперазина)$, $CH_2-(2,4-ди-F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В некоторых вариантах осуществления, где R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 не представляет собой $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$.

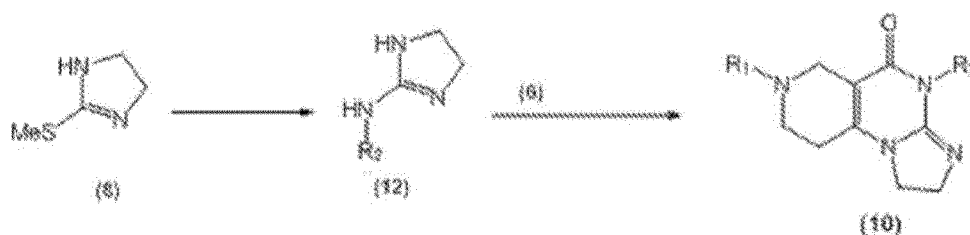
[00143] Как проиллюстрировано на схемах 1 и 2, соединение (10) можно синтезировать, начиная либо с метил-1- R_1 -4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (6), либо путем взаимодействия соединения (12) с соединением (6).

[00144] Схема 1:



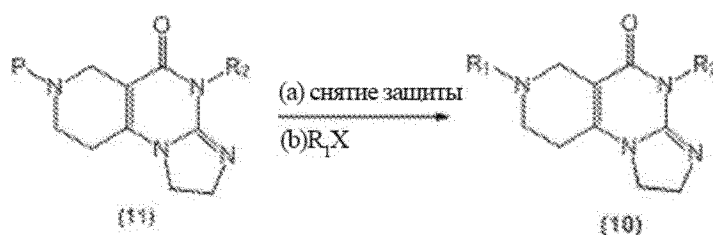
[00145] Схема 1 иллюстрирует синтез соединения (10), исходя из соединения (6). В одном варианте осуществления, как показано на схеме 3, соединение (6) превращали в метиловый эфир 4-амино-3-пиридинкарбоновой кислоты (7) (или метил 4-амино-1- R_1 -1,2,5,6-тетрагидро-3-пиридинкарбоксилат) по реакции с аммиаком. В одном варианте осуществления соединение (7) (или метиловый эфир сложного эфира 4-амино-3-пиридинкарбоновой кислоты (7)) обрабатывали 2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-1H-имидазолом (8) с получением соединения (9), которое при алкилировании R_2X , где R_2 имеет значения, определенные выше, а X представляет собой галоген или эквивалентную уходящую группу, приводило к образованию соединения (10) с различными значениями заместителя R_2 .

[00146] Схема 2:



[00147] Схема 2 иллюстрирует синтез соединения (10), исходя из соединения (6) и соединения (12). В одном варианте осуществления, как показано на схеме 4, соединение (12) получают из соединения (8). В одном варианте осуществления соединение (12) обрабатывали соединением (6) с получением соединения (10) с различными значениями заместителя R_2 .

[00148] Схема 3:



[00149] Схема 3 иллюстрирует синтез соединения (10), исходя из соединения (11). В одном варианте осуществления, как показано на схеме 5, соединение (11), имеющее азотзащитную группу (P) у атома N в положении кольца 7, сначала снимали с защиты, а затем акилировали с помощью R_1X , где R_1 имеет значения, определенные выше, а X представляет собой галоген или эквивалентную уходящую группу с получением соединения (10) с различными значениями заместителя R_1 . В некоторых вариантах осуществления соединение (10) можно получить в виде соли, например, соли 2TFA или соли 2HCl. В некоторых вариантах осуществления соединение (10) можно получить в виде соли 2HCl.

ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЯ (10)

№	Номер ONC	R_1	R_2
1	ONC201	CH_2Ph	$CH_2-(2-CH_3)-Ph$
13		CH_2Ph	CH_3
14	ONC202	CH_2Ph	$CH_2-((2-Cl)-Ph)$
15	ONC203	CH_2Ph	$CH_2-(2-тиенил)$
16	ONC204	CH_2Ph	CH_2CH_2Ph
17	ONC205	CH_2Ph	$CH_2CH_2(4-N-бензил-пиперазин)$
18	ONC206	CH_2Ph	$CH_2-(2,4-ди-F-Ph)$
19	ONC207	H	$CH_2-(2-CH_3)-Ph$
20	ONC208	CH_3	$CH_2-(2-CH_3)-Ph$
21	ONC209	CH_2CH_2Ph	$CH_2-(2-CH_3)-Ph$
22		$CH_2CH_2-(4-N-бензил-пиперазин)$	$CH_2-(2-CH_3)-Ph$
23		CH_2CHOPh	$CH_2-(2-CH_3)-Ph$
24		$(CH_2)_3CO-4F-Ph$	$CH_2-(2-CH_3)-Ph$
32	ONC210	$CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$	$CH_2-(2-CH_3)-Ph$
33	ONC211	$CH_2CH_2CH_2NH_2$	$CH_2-(2-CH_3)-Ph$

VII. ПРИМЕРЫ

[00150] Следует понимать, что описание и конкретные примеры, представленные ниже, предназначены только для целей иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Следующие примеры предназначены для иллюстрации раскрытых вариантов осуществления и не должны рассматриваться как их ограничения.

Дополнительные соединения, отличные от описанных ниже, могут быть получены с использованием следующих реакционных схем, описанных выше, или их соответствующих вариантов или модификаций.

[00151] Пример 1. Синтез 2-хлорбензиламино-2-имидазолингидриодида.

[00152] К перемешиваемому раствору 2-метилтио-2-имидазолингидриодида (244 мг, 1,00 ммоль) в сухом диоксане (2,0 мл) добавляли 2-хлорбензиламин (141 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин при 70°C в атмосфере аргона. Раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали на спеченной воронке, промывали холодным диоксаном (2 мл) и сушили в вакууме. Получали белое твердое соединение 4•HI ($R_2=2\text{-chlorobenzyl}$) (242 мг, 72%) и использовали без дополнительной очистки.

[00153] Пример 2. Синтез 2-хлорбензиламино-2-имидазолина

[00154] К перемешиваемому раствору 2-хлорбензиламино-2-имидазолингидриодида (242 мг, 0,72 ммоль) в воде (3 мл) добавляли 1,0 н. гидроксид натрия (2 мл) при 7°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 7°C в атмосфере аргона. После этого добавляли метиленхлорид (5 мл) и смесь перемешивали еще 5 минут. Реакционную смесь экстрагировали метиленхлоридом (2x2,5 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Полученное свободное основание (150 мг, 100%) получали в виде вязкой жидкости и использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. MS(ESI) 210(M+H).

[00155] Пример 3. Синтез метил-1-бензил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (соединение (6)).

[00156] 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 30 мин при 7°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), промывая водой (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Полученный остаток свободного основания (5, $R_1=\text{бензил}$) в виде вязкого масла использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. MS(ESI) 248(M+H).

[00157] Пример 4. Синтез ONC202 (соединение (14))

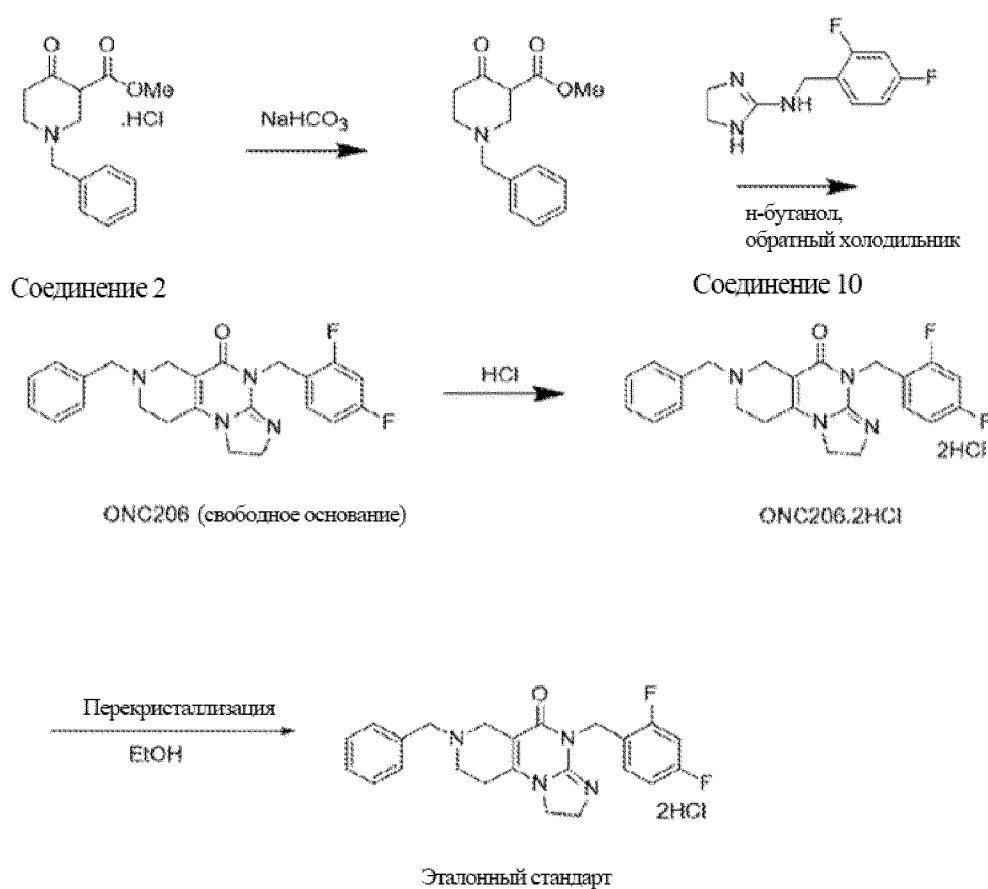
[00158] К раствору 2-хлорбензиламино-2-имидазолина (150 мг, 0,72 ммоль) метил-1-бензил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (5, $R_1=\text{бензил}$) (195 мг, 0,79 ммоль) в 1-бутаноле (2 мл) добавляли PPTS (10 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. После этого реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при температуре от 125°C до 130°C в течение 2 часов. Растворители удаляли в вакууме, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 x 10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенное свободное основание очищали RP HPLC (10-40% ацетонитрил/вода) с получением соли ONC902 TFA в виде белого твердого вещества (228 мг, выход 50%) MS(ESI) 407 (M+H).

[00159] Тот же процесс использовали, начиная с различных бензиламинов, для получения различных аналогов, например, ONC203, 204, 205 и 206.

[00160] Описание производственного процесса и средств контроля процесса

[00161] Химический синтез ONC206 и его превращение в дигидрохлорид (ONC206·2HCl) осуществляли в соответствии с процессом, показанным на схеме 1.

[00162] По этому пути сложный эфир пиперидона (соед. 2·HCl) превращали в соед. 2 (свободное основание) и конденсировали с бензимидазолином (соед. 10) с получением свободного основания ONC206. Свободное основание ONC206 превращали в дигидрохлорид и конечный продукт ONC206·2HCl кристаллизовали из этанола. Пошаговая процедура приведена в таблице 3, основное оборудование указано в таблице 4, после чего следует описание процесса.



[00163] Схема 1. Схема синтеза ONC206·2HCl

[00164] Стадия, описание процедуры

1, В перемешанный водный раствор NaHCO_3 порциями загрузите соединение 2·HCl.

2, Добавьте н-бутанол к вышеуказанной смеси. Перемешайте в течение 30 мин.

3, Отделите фазу н-бутанола и высушите над MgSO_4 .

4, В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, ловушкой Дина-Старка, конденсатором, термопарой и входом для N_2 , загрузите соединение **10** (п-толуолсульфонат пиридиния) PPTS и раствор вышеуказанного соединения **2** в н-бутаноле.

5, Нагрейте смесь до кипения.

6, Остановите реакцию, когда площадь пика продукта по данным HPLC останется постоянной с течением времени.

7, Промойте смесь водой.

8, Разбавьте органическую фазу метил-трет-бутиловым эфиром (MTBE).

9, Промойте объединенную органическую фазу водой.

10, Перенесите органическую фазу в очищенную колбу.

11, Разбавьте 4 н. HCl в диоксане до 2 н. раствора HCl MTBE.

12, Добавляйте 2N раствор HCl к органической фазе до тех пор, пока при добавлении HCl на поверхности не перестанет выпадать твердый осадок.

13, Нагревайте смесь с обратным холодильником в течение 2 часов. Отделите воду ловушкой Дина-Старка.

14, После охлаждения до комнатной температуры отфильтруйте твердое вещество.

15, Промойте твердое вещество смесью н-бутанола и MTBE в соотношении 1:2.

16, Высушите твердое вещество в вакууме.

17, В колбу загрузите сухое твердое вещество, а затем этанол.

18, Нагрейте смесь до тех пор, пока все твердое вещество не растворится, и отфильтруйте.

19, Охладите смесь и отфильтруйте твердое вещество.

20, Промойте твердое вещество этанолом.

21, Высушите твердое вещество в вакууме до достижения постоянной массы.

Краткое изложение процедурных этапов синтеза ONC206*2HCl в виде таблицы

Название оборудования
Реактор 22л
Реактор 50л
Настольный керамический фильтр
Сушильные лотки
Вакуумная сушильная печь

Оборудование, включенное в синтез ONC206*2HCl.

[00165] *Краткое описание процесса производства*

[00166] Загружали перемешиваемый водный раствор $NaHCO_3$. К перемешиваемому раствору $NaHCO_3$ (859 г; 10,2 моль) в 8400 мл дистиллированной воды в 50-литровом реакторе добавляли гидрохлоридную соль сложного эфира бензилпиперидинона (гидрохлорид соединения **2** (2743 г, 9,667 г) моль, 1,70 экв.)), затем к смеси порциями добавляли н-бутанол (8400 мл). Смесь перемешивали 30 мин и переносили в делительную

воронку. Органическую фазу отделяли и сушили при перемешивании над 1000 г соли в течение 2 часов. MgSO_4 отфильтровывали, промывали 1000 мл н-бутанола и переносили в реактор емкостью 22 л, оборудованный механическим перемешиванием, вводом N_2 , термопарой, конденсатором и ловушкой Дина-Старка. Имидазолиновое соединение **10** (1200 г, 0,5685 моль, 1,00 экв.) и PPTS (71,5 г, 0,237 моль, 4,2 мол%) добавляли в реактор и перемешивали в течение ночи. Смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и поддерживали при температуре кипения с обратным холодильником до тех пор, пока площадь пика продукта по данным HPLC не оставалась постоянной во времени. Это условие было соблюдено, и смеси дали остыть до комнатной температуры через 4 часа.

[00167] Смесь переносили в реактор емкостью 50 л с донным клапаном и промывали 8400 мл воды. Органическую фазу разбавляли МТВЕ (16800 мл), промывали водой (2 x 8400 мл) и переносили в реактор емкостью 50 л, оборудованный механическим перемешиванием, впускным отверстием для N_2 , термопарой, конденсатором и ловушкой Дина-Старка. HCl (2 н. в диоксане, 3128 мл) разбавляли равным объемом МТВЕ (3128 мл) и добавляли раствор 1 н. HCl в диоксан-МТВЕ до тех пор, пока при добавлении HCl (5600 мл) на поверхности не переставало осаждаться твердое вещество. Смесь нагревали с обратным холодильником при 60-65°C в течение 2 часов, при этом вода отделялась в ловушке Дина-Старка. После охлаждения до комнатной температуры твердое вещество отфильтровывали с использованием настольного керамического фильтра и промывали смесью н-бутанол:МТВЕ (1:2, 7200 мл). Твердое вещество сушили на сушильных лотках в вакуумной печи при 55°C в течение 4 часов, затем при комнатной температуре в течение 60 часов с получением 2305 г (выход 84%) неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

[00168] В реактор емкостью 22 л, оборудованный механическим перемешиванием, вводом азота, термопарой и конденсатором, добавляли неочищенное твердое вещество (2300 г), а затем этанол (11500 мл). Смесь нагревали до полного растворения (67°C) и горячий раствор фильтровали. Раствор медленно охлаждали до комнатной температуры в течение ночи при перемешивании, затем до 15°C в течение 1 часа. Твердое вещество отфильтровывали, промывали этанолом (3 x 1400 мл), переносили на сушильные лотки и сушили в вакуумной печи при 75°C до достижения постоянного веса. Получали 1492 г $\text{ONC206} \cdot 2\text{HCl}$ в качестве грязно-белого твердого вещества с выходом 65%.

[00169] Пример 5. Синтез ONC206

[00170] К перемешиваемому раствору 800 мл насыщенного NaHCO_3 в круглодонной колбе емкостью 2 л порциями добавляли соединение (**3**) (239,7 г, 0,845 моль, 1,6 экв.). К полученной смеси добавляли н-бутанол (500 мл), смесь перемешивали в течение 30 минут, а затем переносили в делительную воронку. Органическую фазу, содержащую соединение (**4**), отделяли и переносили в трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, снабженную механическим перемешиванием, входом для N_2 , термопарой, конденсатором 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 моль%). Полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 6 часов. При необходимости воду из реакционной смеси отделяли в ловушке Дина-Старка. Температура кипения с обратным холодильником увеличилась с 93 °С до 118 °С. Ход реакции контролировали с помощью HPLC. Когда площадь пика ONC-206 при HPLC оставалась постоянной в зависимости от времени реакции, реакцию останавливали.

[00171] Пример 6. Синтез дисоли ONC206

[00172] Без выделения ONC-206 реакционную смесь из примера 8 промывали 500 мл воды и разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (MTBE) (800 мл). Органическую фазу промывали водой (500 мл × 2) и переносили в трехгорлую круглодонную колбу емкостью 3 л, снабженную механическим перемешиванием, входом для N₂, термопарой, конденсатором и ловушкой Дина-Старка. При перемешивании реакционной смеси по каплям добавляли 1 н. HCl в растворе диоксан-MTBE (4 н. HCl в диоксане: 300 мл, 1,2 моль, 2,27 экв; MTBE: 1200 мл) до тех пор, пока при добавлении HCl из реакционной смеси не перестанет выпадать твердый осадок. Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником при 60-65°C в течение 2 часов. При необходимости воду отделяли в ловушку Дина-Старка. После охлаждения до комнатной температуры твердый осадок фильтровали через воронку из спеченного стекла и промывали смесью н-бутанол-MTBE (1: 2, 600 мл) и MTBE (600 мл) соответственно. Твердое вещество сушили в вакуумной печи при 65°C в течение ночи (16 часов) с получением 200 г твердого вещества желтого цвета.

[00173] В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 2 л, снабженную механическим перемешиванием, впускным отверстием для N₂, термопарой и конденсатором, добавляли указанное выше твердое вещество (200 г), а затем этанол (1000 мл). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником при 78°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры твердое вещество фильтровали через воронку из спеченного стекла и промывали этанолом (200 мл × 3). Влажное твердое вещество сушили в вакуумной печи при 85°C в течение 3 дней до тех пор, пока остаточный растворитель не соответствовал техническим требованиям. Получали 120 г соединения (2) в виде белого твердого вещества с выходом 49%, чистота по HPLC 99,7%.

[00174] Биологические примеры

[00175] ONC-206 биодоступен при пероральном введении, проникает через гематоэнцефалический барьер и проявляет противораковую эффективность без токсичности на нескольких доклинических моделях рака с выраженной эффективностью в опухолях ЦНС со сверхэкспрессией мус.

[00176] Проводят первое открытое исследование фазы I ONC206 для перорального применения с участием человека (NCT04541082), исследование фазы I с применением повышения дозы и влияния пищи. Критерии включают в себя то, что пациенты должны быть старше 18 лет и иметь диагноз рецидивирующего первичного новообразования ЦНС. Подходящие заболевания включают рецидивирующую глиобластому, инфильтрирующие

глиальные новообразования 2 и 3 степени дифференцировки по классификации ВОЗ, DMG H3K27M, эпендимому, медуллобластоме, злокачественные менингиомы и другие редкие первичные новообразования ЦНС. Повышение дозы, первоначально с еженедельным введением дозы, будет осуществляться по стандартной схеме 3+3. После того, как будет установлена максимально переносимая доза («MTD»), будет зарегистрирована когорта, включающая в себя сбалансированную, однократную дозу, двухгрупповую, двухпериодную, перекрестную схему. Первичной конечной точкой является определение дозолимитирующей токсичности («DLT»), если применимо, в течение первого 28-дневного цикла.

Вторичные конечные точки будут включать частоту объективного ответа по критериям RANO, общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, а также уровень контроля заболевания. Исследовательский анализ биомаркеров, основанный на доклинических корреляциях с эффективностью, будет включать DRD2, димер DRD2, ClpP, DRD5, экспрессию c-мус и n-мус.

[00177] ONC206 представляет собой небольшую молекулу, которая является антагонистом рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), дофаминовых рецепторов D2 (DRD2) и D3 (DRD3). После взаимодействия с мишенью ONC206 вызывает активацию ISR, инактивацию сигналов Akt и ERK, способствующих выживанию, и индукцию пути DR5/TRAIL в опухолевых клетках (см., например, Ishida et al., 2018; и Wagner et al., 2017, каждая из которых включена посредством ссылки в отношении такой идеи).

[00178] Исследования на мышах с ксенотрансплантатами опухолей человека показали, что введение дозы один раз в неделю приводило к противоопухолевым эффектам. Таким образом, механизм и кинетика ONC206 позволяют предположить, что ONC206 может проявлять эффективность при нечастом режиме введения дозы. ONC206 продемонстрировал противоопухолевую эффективность на нескольких доклинических моделях рака и не оказывает существенного влияния на жизнеспособность клеток нормальных фибробластов человека в дозах, которые вызывают гибель раковых клеток человека (см., например, Ishida et al., 2018; Wagner et al., 2017, каждая из которых включена посредством ссылки в отношении такой идеи).

[00179] Доклинический профиль безопасности ONC206 был продемонстрирован в исследованиях, не связанных с GLP, и в исследованиях GLP. В исследованиях GLP при наиболее высоких протестированных дозах лекарственное средство не достигало максимально переносимой дозы при пероральном введении. Исследования GLP с пероральным применением ONC206 выявили побочные эффекты, ассоциированные с наиболее высокими дозами ONC206, которые были легкими и обратимыми. Результаты, которые наблюдались как у крыс, так и у собак, заключались в снижении массы тела и/или прибавке массы тела (без влияния на потребление пищи). Эти результаты подтверждают, что NOAEL составляет 50 мг/кг у крысы Sprague-Dawley и 16,7 мг/кг у собаки породы бигль. Начальная доза для человека была рассчитана на основе NOAEL,

которая приблизительно эквивалентна начальной дозе 50 мг в исследованиях с повышением дозы у взрослых.

[00180] На основании исходного доклинического профиля безопасности и его растворимости, стабильности и активности *in vivo* в качестве пути введения в клинических исследованиях было выбрано пероральное введение ONC206. Доклинические исследования показывают, что ONC206 проникает через неповрежденный гематоэнцефалический барьер, достигает микромолярных концентраций в головном мозге и проявляет эффективность при типах опухолей со сверхэкспрессией DRD2, таких как нейробластома, феохромоцитома, саркома Юинга, глиома высокой степени злокачественности, холангиокарцинома и медуллобластома. Эти наблюдения подтверждают разработку ONC206 в качестве потенциального средства лечения множественных солидных опухолей.

[00181] ONC206 является представителем имипридонового класса малых противораковых молекул, которые имеют уникальную тригетероциклическую основную химическую структуру и нацелены на GPCR. Было показано, что ONC206 обладает широким спектром активности *in vitro*, а также активность на моделях мышей с ксенотрансплантатами опухоли, что требует клинического исследования. Лекарственное средство также имеет благоприятный доклинический профиль безопасности и терапевтический PK профиль у животных. Эффективность и безопасность ONC206 ассоциирована с его механизмом действия, который включает антагонизм к DRD2, что приводит к активации ISR и индукции пути DR5/TRAIL, а также к противоопухолевой эффективности *in vitro* и *in vivo*.

[00182] Первоначальный профиль безопасности ONC206 является благоприятным относительно наблюдаемой противораковой активности. Исследования GLP с пероральным применением ONC206 выявили побочные эффекты, ассоциированные с наиболее высокими дозами ONC206, которые были легкими и обратимыми. Результаты, которые наблюдались как у крыс, так и у собак, заключались в снижении массы тела и/или прибавке массы тела (без влияния на потребление пищи). Эффективность ONC206 демонстрировали *in vitro* и *in vivo*. Кроме того, ONC206 обладает привлекательным профилем, который включает биодоступность при пероральном приеме, доклиническую безопасность, высокую стабильность, растворимость в воде и проникновение через гематоэнцефалический барьер. [00183] ONC206 ранее не тестировали на людях. Первоначальная программа клинических разработок ONC206 оценивает безопасность и потенциальную клиническую активность этого соединения при пероральном применении для взрослых с рецидивирующими и редкими первичными новообразованиями центральной нервной системы. Пероральное введение выбирали в качестве предполагаемого пути введения в клинических исследованиях на основании его биодоступности и противораковой активности в доклинических моделях перорального введения.

[00184] Композиции

[00185] В одном аспекте ONC206 может быть предоставлен в качестве лекарственного вещества. В одном варианте осуществления лекарственное вещество может поставляться в однократных флаконах из темного стекла, обеспечивающих растворение ONC206 в воде или других водных растворителях или системах растворителей, включая напитки для детей или другие ароматизированные системы растворителей и пюре, такие как яблочный соус или другие фруктовые пюре. Подробные инструкции по растворению, маркировке и дозированию лекарственного вещества будут представлены в протоколе исследования или в руководстве по исследуемой аптеке.

[00186] В одном аспекте ONC-206 может быть предоставлен в виде лекарственного препарата. В одном варианте осуществления лекарственный препарат может состоять из капсул гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), наполненных активным ингредиентом, дигидрохлоридом ONC206, предназначенных для перорального введения. В одном варианте осуществления лекарственный препарат может быть представлен в виде капсулы с одним или несколькими из микрокристаллической целлюлозы, гликолата крахмала натрия и стеарата магния.

[00187] Ожидаемая начальная доза для первого клинического исследования на людях представляет собой дозу 50 мг для взрослых, как указано ниже.

[00188] Таблица 1. Начальная доза ONC-206 в исследовании (доза для взрослых)

Компонент	Функция	Количество на капсулу	Количество (% масс./масс.)
ONC206 дигидрохлорид	Активный фармацевтический ингредиент	50 мг	100%
ВСЕГО		50 мг	100%

[00189] Как отмечено в данном документе, количество на капсулу отражает эквивалентное количество в пересчете на свободное основание. Количество ONC-206 ди-НСI можно регулировать в зависимости от соли, активности и содержания воды в партиях лекарственного вещества.

[00190] **Условия хранения:** Капсулы можно хранить в оригинальном закрытом контейнере при комнатной температуре (от 15 до 30°C). На основании текущих данных о стабильности для хранения лекарственного препарата будет использоваться комнатная температура (25°C/60% относительной влажности). На данный момент срок годности данного продукта не установлен. Тем не менее, репрезентативные партии клинических исследований будут находиться в состоянии стабильности. Любые партии, не соответствующие техническим характеристикам, будут изъяты из использования.

[00191] **Упаковка:** Продукт можно хранить в многодозовом контейнере. Капсулы упакованы в белые непрозрачные флаконы из полиэтилена высокой плотности (HDPE), закрыты индукционным уплотнением и закрыты белой ребристой полипропиленовой (PPE) крышкой SecuRx®. Капсулы следует хранить в оригинальной закрытой упаковке при комнатной температуре (от 15 до 30°C).

[00192] ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

[00193] Доклиническая фармакология

[00194] Обобщение

[00195] Было показано, что ONC206 обладает широким спектром противораковой активности *in vitro*, и обнаружено, что он обладает противоопухолевой активностью на ксенотрансплантатных мышинных моделях рака человека (Prabhu et al., 2017; Wagner et al., 2017, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в отношении этой идеи). Эффективность и безопасность этой молекулы ассоциированы с ее механизмом действия, который включает антагонизм к DRD2, что приводит к активации ISR и индукции пути DR5/TRAIL, который вызывает опухолеспецифический апоптоз, приводящий к противоопухолевой эффективности *in vitro* и *in vivo* (Prabhu et al., 2017; Wagner et al., 2017, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в отношении такой идеи). Этот терапевтический механизм не придает цитотоксичности нормальным клеткам (например, фибробластам человека) (Allen et al., 2015, включена в данный документ посредством ссылки в отношении такой идеи), что было подтверждено с помощью ONC206 на нормальных фибробластах человека в эффективных наномолярных дозах. Фармакокинетический анализ на крысах Sprague-Dawley и исследованиях на собаках породы бигль выявил микромолярные концентрации ONC206 в плазме крови. ONC206 безопасно вводили >50 мышам для оценки эффективности. Ежедневное введение 50 мг/кг (~250 мг у человека массой 60 кг) ONC206 продемонстрировал сильное ингибирование роста опухоли ксенотрансплантата холангиокарциномы. Однократное пероральное введение мышам C57/B6 выявило MTD при дозе 300 мг/кг, что в 5 раз превышает эффективную дозу. Введение до 125 мг/кг ONC206 ежедневно мышам C57/B6 хорошо переносилось. Кроме того, на крысах и собаках проводили исследования безопасности однократной и повторной дозы, не связанные с GLP, которые определили переносимые уровни доз, соответствующие терапевтическим порогам.

[00196] Проводили исследования токсикологии и фармакологии GLP на крысах Sprague Dawley и собаках породы бигль, которые включали в себя легочные, функциональные наблюдения (ЦНС) и сердечно-сосудистые измерения, которые выявили профиль безопасности ONC206, соответствующий профилю безопасности ONC201. NOAEL для крыс и собак представлял собой наиболее высокий уровень протестированной дозы, что привело к эквивалентной начальной дозе для человека 50 мг (1/10 NOAEL) для клинических исследований с повышением дозы для взрослых на основе стандартной аллометрической шкалы и массы тела 60 кг. Ожидается, что начальная доза обеспечит минимальную субтерапевтическую концентрацию для пациентов, включенных в исследование во время повышения дозы. ONC206 производится в виде дигидрохлоридной соли, и все дозы в заявке IND были скорректированы с учетом содержания воды и соли, чтобы представить дозу свободного основания.

[00197] На фигуре 1 показан фармакокинетический профиль ONC206 у крыс Sprague Dawley после однократного перорального введения через зонд (PO) 50 и 125 мг/кг. 10000 нг/мл представляют собой ~20 мкМ.

[00198] На фигуре 2 иллюстрируется исследование биораспределения ONC206 на крысах при введении 50 мг/кг РО. Концентрации в плазме крови и тканях показаны с течением времени после введения ONC206.

[00199] ONC206 демонстрировал терапевтический фармакокинетический профиль при пероральном введении крысам, достигая C_{max} в микромолярном диапазоне (4-20 мкМ) с конечным периодом полувыведения ~6 часов (фигура 1). Исследования биораспределения на крысах выявили в 5-10 раз более высокие концентрации ONC206 в представляющих интерес тканях по сравнению с концентрациями в плазме крови, включая надпочечники (в 10 раз), желчные протоки (в 6 раз), головной мозг (в 5 раз) и костный мозг (6 раз) (фиг. 2). Это демонстрирует, что ONC206 может безопасно достигать системных и целевых концентраций в тканях крыс, значительно превышающих его наномолярный GI50.

[00200] Механизм действия

[00201] ONC206 является представителем имипридонового класса малых противораковых молекул, которые имеют уникальную тригетероциклическую основную химическую структуру (Wagner et al., 2014, включена в данный документ посредством ссылки в отношении такой идеи) и избирательно нацелены на GPCR (Prabhu et al., 2017). GPCR представляют собой суперсемейство терапевтических мишеней, которые недостаточно используются в онкологии и контролируют несколько клинически подтвержденных сигнальных путей онкологии, включая передачу сигналов ISR и Ras (фиг. 3) (Lappano and Maggiolini, 2011, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в отношении такой идеи). Имипридоны были созданы после открытия ONC201 (Allen et al., 2013), антагониста DRD2/3 (Madhukar et al., 2017, включена в данный документ посредством ссылки в отношении такой идеи), который показал перспективную безопасность PK и PD при поздних стадиях рака, таких как глиомы высокой степени злокачественности (Arrillaga-Romany et al., 2017), где у нескольких пациентов был достигнут ответ RANO, и рак эндометрия (Allen et al., 2016; Stein et al., 2017, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в отношении такой идеи), где у нескольких пациентов наблюдалась пролонгированная PFS по сравнению с историческим контролем.

[00202] ONC206 представляет собой селективный антагонист DRD2/3, который вызывает нижестоящее действие путей ISR и DR5/TRAIL и приводит к опухолеспецифическому апоптозу, что продемонстрировано в его противоопухолевой эффективности *in vitro* и *in vivo* (Prabhu et al., 2017; Wagner et al., 2017, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в отношении такой идеи).

[00203] На фигуре 3 иллюстрируется механизм действия ONC206. ONC206 антагонизирует DRD2 на поверхности клетки, что приводит к активации ISR, включая индукцию ATF4/CHOP и усиление экспрессии генов DR5 и TRAIL, вызывая апоптотическую гибель опухолевых клеток.

[00204] Воздействие на раковые и нормальные клетки

[00205] ONC206 продемонстрировал противоопухолевую эффективность на нескольких доклинических моделях рака, которые включают многочисленные линии раковых клеток человека *in vitro* и *in vivo* с наиболее выраженной эффективностью при нейроонкологических и нейроэндокринных опухолях. В соответствии с механизмом действия, наномолярная эффективность ONC206 *in vitro* наблюдалась в нейроэндокринных опухолях и глиомах, включая нейробластому, медуллобластому, холангиокарциному, клетки феохромоцитомы, саркому Юинга и стволовые клетки глиомы. Хотя ONC206 проявляет активность широкого спектра в отношении многочисленных доклинических солидных опухолей, его эффективность выражена в дозах, которые, по-видимому, не вызывают побочных эффектов в нормальных клетках (таблица 4).

[00206] Таблица 4. Дифференциальная активность ONC206 *in vitro* в злокачественных и нормальных клетках. (A) GI50 для ONC206 в саркоме Юинга и нормальных клетках фибробластов в указанные временные точки.

GI50 (мкМ)			
	ONC206		
	24 ч	48 ч	72 ч
MHN-ES-1 (Юинга)	>5	4,98	0,61
CADO-ES-1 (Юинга)	>5	4,93	0,55
HFF-1 (норма)	>5	>5	>5

[00207] Моносредство *in vitro*

[00208] ONC206 продемонстрировал широкий спектр противораковой эффективности *in vitro* в отношении большинства типов солидных опухолей, протестированных на панели из >1000 линий раковых клеток человека, причем опухоли нервной системы оказались наиболее чувствительными (фиг. 4 и фиг. 5). В соответствии с механизмом действия, наномолярная эффективность ONC206 *in vitro* наблюдалась в нейроэндокринных опухолях и глиомах, включая нейробластому, медуллобластому, холангиокарциному, клетки феохромоцитомы, саркому Юинга и стволовые клетки глиомы.

[00209] Как показано на фиг. 4-7, ONC206 тестировали в отношении эффективности *in vitro* в линиях раковых клеток человека.

[00210] На фигуре 4 иллюстрируется чувствительность *in vitro* >1000 линий раковых клеток человека Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC) к ONC206 (72 часа), усредненная и упорядоченная по типу опухоли. Результаты показаны как полнота ответа ONC206, количественно выраженная как средняя площадь под кривой (AUC) на кривой жизнеспособности клеток «доза-ответ» среди всех клеточных линий в каждом типе опухоли. Планки погрешностей представляют собой стандартную ошибку среднего. На фигуре 5 показан средний GI50 при 72-часовой обработке ONC206 (0,078-20 мкМ) на панели клеточных линий саркомы Юинга, нейробластомы и медуллобластомы при

скрининге GDSC. На фиг. 6 и 7 иллюстрируют репрезентативную кривую «доза-ответ» (n=2) ONC206 в клетках нейробластомы MC-IXC и феохромоцитомы PC12.

[00211] На фиг. 8 иллюстрируется эффективность ONC206 *in vitro* в стволовых клетках глиомы человека. Кривые зависимости жизнеспособности клеток от дозы для ONC206 в стволовых клетках глиомы, полученных от пациента (слева) (GI50 <100 нМ) и объемных опухолевых клетках (справа) (GI50 100-500 нМ). (Jung et al., 2018).

[00212] Моносредство *in vivo*

[00213] Данные доклинической мышинной модели выявили ингибирование роста опухоли при еженедельном пероральном приеме 50 мг/кг ONC206 в подкожных ксенотрансплантатах холангиокарциномы (фиг. 7) без потери массы тела. Учитывая период полувыведения ONC206 ~5 часов и его продолжительную активность при еженедельном введении, фармакокинетика, по-видимому, не связана напрямую с эффективностью ONC206. Разрыв между PK и PD также наблюдался с ONC201, исходным соединением ONC206, которое также нацелено на DRD2. На основании этих наблюдений в первом исследовании ONC206 на людях будет использоваться еженедельное введение дозы.

[00214] На фиг. 9 иллюстрируется противоопухолевая эффективность ONC206 *in vivo* в дозе 50 мг/кг один раз в неделю без потери массы тела. (А) Объем опухоли ксенотрансплантатов HuCCT 1 у бестимусных «голых» мышей и (В) ассоциированная с ней масса тела после непрерывной обработки ONC206 50 мг/кг перорально и несущей средой один раз в неделю (n=6). * p<0,05

[00215] Доклиническая токсикология

[00216] Все дозы и концентрации ONC206 представлены как свободное основание и скорректированы на содержание дигидрохлорида и воды.

[00217] Исследования безопасности, не соответствующие GLP

[00218] Исследования не связанной с GLP безопасности при однократной и повторной дозе проводили на мышах, крысах и собаках, которые определили переносимые уровни доз, соответствующие терапевтическим порогам. В этих исследованиях регистрировались клинические наблюдения, масса тела, потребление пищи и общие результаты умерщвления.

[00219] Токсикология повторной дозы у мышей

[00220] Исследование не связанной с GLP токсичности при пероральном введении повторной дозы проводили с использованием экспериментально наивных самок мышей C57/Bl6 (возраст 6-8 недель). Животным вводили дозы через пероральный зонд. Животным вводили дозы в течение 15 дней либо один раз в неделю (дни 1, 8 и 15), три раза в неделю (дни 1, 3, 5, 8, 10, 12 и 15) или ежедневно. Введение 125 мг/кг ONC206 (> 2-кратная эффективная доза, эквивалентная 625 мг у человека) ежедневно приводило к значительной потере массы тела через неделю, что требовало эвтаназии. Введение 125 мг/кг ONC206 три раза в неделю вызывало переносимую потерю массы тела, которая не наблюдалась при еженедельном введении той же дозы. Забор крови для PK проводился

через 1 час после дня 7 для ежедневной группы и через 1 час после дня 15 для 2 других групп. Наблюдаемые концентрации составляли 6,5, 10,9 и 5 мМ для групп, вводивших один раз в неделю, три раза в неделю и ежедневно соответственно.

[00221] Токсикология однократной дозы у крыс Sprague-Dawley

[00222] В исследовании не связанной с GLP токсичности при пероральном введении однократной дозы ONC206 на крысах Sprague Dawley использовали десять экспериментально наивных крыс (5 самцов и 5 самок), которых распределяли по группам обработки, как показано в таблице ниже. Исследовательским группам последовательно вводили однократные пероральные дозы ONC206 при выбранном уровне дозы с использованием схемы исследования с повышением дозы.

[00223] Таблица 5. Группы обработки для исследований токсичности не связанной с GLP однократной дозы на крысах линии Sprague-Dawley

Группа	Уровень дозы (мг/кг/день)	Концентрация (мг/мл)	Объем дозы (мл/кг)	Количество животных	
				Самцы	Самки
1. ONC206	61,3	6,13	10	1	1
2. ONC206	184	18,4	10	1	1
3. ONC206	122,8	12,25	10	1	1
4. ONC206	81,8	8,18	10	1	1
5. ONC206	102,2	10,22	10	1	1

[00224] На протяжении всего исследования у животных, получавших исследуемый препарат, смертности не наблюдалось. Клинические признаки у животных наблюдались при дозах 102,2, 122,6 и 184 мг/кг. Никаких клинических признаков не отмечалось при дозах 61,3 и 81,8 мг/кг.

[00225] Терминальная аутопсия в день 8 не выявила видимых повреждений ни у одного из животных, обработанных ONC206 в дозе 61,3, 81,8, 102,2, 122,6 или 184 мг/кг. На основании результатов этого исследования NOAEL ONC206 при пероральном введении крысам было определено как меньшее или равное 102,2 мг/кг, а максимально переносимая доза была определена как меньшая или равная 122,6 мг/кг.

[00226] PBS использовали в качестве несущей среды для ONC206 в исследовании не связанной с GLP однократной дозы крысам. Дозы 61,3, 122,6 и 184 мг/кг представляли собой прозрачные жидкости с небольшими (очень малыми количествами) прозрачными частицами/волоконками. Дозы 81,8 и 102,2 мг/кг представляли собой прозрачные бесцветные жидкости. После этого исследования для всех последующих исследований использовали стерильную воду для инъекций, поскольку растворимость в воде была лучше, чем в PBS.

[00227] Выводы

[00228] NOAEL после однократного введения ONC206 крысам Sprague-Dawley перорально через желудочный зонд составил менее или равный 102,2 мг/кг.

[00229] Токсикология повторной дозы у крыс Sprague-Dawley

[00230] Исследование токсичности не связанной с GLP при пероральном введении повторной дозы также проводили с использованием экспериментально наивных крыс Sprague Dawley, которых распределяли по группам обработки, как показано в таблице 6 ниже.

[00231] Таблица 6. Группы обработки для исследования токсичности не связанных с GLP повторных доз на крысах линии Sprague Dawley

Группа	Уровень дозы (мг/кг/день)	Концентрация (мг/мл)	Объем дозы (мл/кг)	Количество животных/пол	
				Самцы	Самки
1. ONC206 еженедельно 50 мг/кг	50	5	10	2	2
2. ONC206 еженедельно 10 мг/кг	100	10	10	2	2
3. ONC206 еженедельно 25 мг/кг	25	2,5	10	2	2
4. ONC206 еженедельно 75 мг/кг	75	7,5	10	2	2
5. ONC206 еженедельно 6 мг/кг	6	0,6	10	2	2
6 ONC206 еженедельно 60 мг/кг	60	6	10	4	2

[00232] Животным вводили дозы через пероральный зонд. Животным вводили дозу один раз в неделю в течение 28 дней (дни 1, 8, 15, 22, 28).

[00233] Самцы и самки крыс Sprague Dawley переносили еженедельную дозу 6 мг/кг ONC206 при пероральном введении через зонд, о чем свидетельствует отсутствие ранней смертности/заболеваемости и отсутствие клинических признаков (за исключением пилоэрекции, наблюдаемой у одного самца только в день 29). Однако в ходе исследования наблюдалось общее снижение показателей потребления пищи и массы тела (снижение

потребления пищи преимущественно у самцов, а снижение массы тела преимущественно у самок). Некоторые гематологические и химические показатели сыворотки крови находились за пределами нормальных исторических пределов (увеличение уровня глюкозы и снижение гемоглобина и гематокрита у самцов и самок). Вскрытие животных в день 29 не выявило каких-либо видимых повреждений. Уменьшение количества зимогенных гранул в ацинарных клетках поджелудочной железы наблюдалось у 0 из 2 самцов и 0 из 2 самок при дозе 6 мг/кг (группа 5). Интенсивность этих изменений обычно была умеренной степени.

[00234] Самцы и самки крыс Sprague Dawley переносили еженедельную дозу 25 и 50 мг/кг ONC206 при пероральном введении через зонд, о чем свидетельствовало отсутствие ранней смертности/заболеваний; тем не менее, наблюдались клинические наблюдения, такие как аномальная походка, снижение активности, пилоэрекция и снижение мышечного тонуса (в основном у самок, самцы выглядели нормальными на протяжении всего исследования, пока у одного самца в день 29 не появилось снижение активности, аномальная походка и пилоэрекция); в ходе исследования наблюдалось общее снижение показателей потребления пищи и массы тела (в основном у самок), а показатели гематологии и биохимии сыворотки выходили за пределы нормальных исторических пределов (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, процент моноцитов снизились, у самцов повышался уровень глюкозы, у самок снижался гемоглобин, гематокрит, и у самок повышались аспартатаминотрансфераза, триглицериды и глюкоза). Вскрытие животных в день 29 не выявило каких-либо видимых повреждений. Во временной точке дня 29 для тканей, оцененных микроскопически, наблюдения, связанные с тестируемым препаратом, включали уменьшение количества зимогенных гранул в ацинарных клетках поджелудочной железы у самок животных в дозе 25 и 50 мг/кг ONC206. Этот результат оказался не неблагоприятным.

[00235] Самцы и самки крыс Sprague Dawley не переносили еженедельную дозу 60 мг/кг ONC206 при пероральном введении через зонд, о чем свидетельствует ранняя смерть одной самки на 13 день (хотя животное выглядело нормальным с дня 1 по 12). Вскрытие этого животного выявило темные легкие, темную на кончике селезенку, печень с пятнами бледных участков и темными по краям, темные почки, желудок и двенадцатиперстную кишку, раздутые воздухом. У единственной самки, умершей рано в группе 6 (животное 2686), наблюдался широко распространенный аутолиз нескольких органов, включая желудок, двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку, слепую кишку, толстую кишку, прямую кишку, почки, печень, селезенку, мезентериальные лимфатические узлы и костный мозг (грудина). Степень аутолиза не позволяла провести микроскопическую оценку этих органов. Макроскопические данные этого животного, включая темные участки в печени, селезенке и почках, а также растяжение желудка и двенадцатиперстной кишки воздухом, были связаны с аутолитическими/посмертными изменениями. Остальные макроскопические наблюдения темных легких, задокументированные испытательным центром, микроскопически

коррелировали с застоем крови, который представлял собой агональное изменение. Причину смертности этого животного установить не удалось.

[00236] Самцы и самки крыс Sprague Dawley не переносили еженедельную дозу 75 мг/кг ONC206 при пероральном введении через зонд, о чем свидетельствует ранняя смерть одной самки в день 12 и умерщвление одной самки в день 12. Гематологические показатели (химический анализ сыворотки крови не удалось проанализировать вследствие недостаточного количества плазмы крови) у умирающей самки, которая была умерщвлена, находились за пределами нормальных исторических пределов (снижение тромбоцитов, процент лимфоцитов, а также количество и процент ретикулоцитов, а также увеличение количества нейтрофилов). При вскрытии у этих двух животных не было обнаружено никаких видимых повреждений. Заболеваемость/смертность двух самок животных группы 4 (75 мг/кг ONC206) была ассоциирована с результатами микроскопии, связанными с исследуемым препаратом, в виде одноклеточного некроза гепатоцитов в печени, гипоклеточности костного мозга и единичного некроза ацинарных клеток и/или уменьшение количества зимогенных гранул в ацинарных клетках поджелудочной железы. У самки животного 1868 из группы 4 снижение количества лимфоцитов было отмечено в селезенке (периартериолярная лимфатическая оболочка) и мезентериальных лимфатических узлах (кора/паракортес). Морфология одноклеточного гепатоцеллюлярного некроза у самок животных из группы 4 наводила на мысль об апоптозе и имела преимущественно межзональное и перипортальное распределение. Аналогично, наблюдаемый единичный некроз ацинарных клеток поджелудочной железы наводил на мысль об апоптозе. Гипоцеллюлярность, затрагивающая костный мозг, по-видимому, включала уменьшение количества клеток как эритроидного, так и миелоидного ряда клеток, в то время как мегакарициты выглядели сохраненными.

[00237] Самцы и самки крыс Sprague Dawley не переносили еженедельную дозу 100 мг/кг ONC206 при пероральном введении через желудочный зонд, о чем свидетельствует смертность у одной самки в день 11 и одной самки в день 13, многочисленные клинические наблюдения, такие как неправильная походка и осанка, снижение активности, пилоэрекция, легкое кружение, истончение шерсти, снижение мышечного тонуса (преимущественно у самок), общее снижение показателей потребления пищи и массы тела в ходе исследования, а также гематологических и биохимических показателей сыворотки крови, которые выходили за пределы нормальных исторических пределов (эритроциты, гемоглобин, гематокрит снизились, а азот мочевины крови увеличился) у самцов. Массовое вскрытие животных, доживших до дня 29, не выявило видимых повреждений. Общее вскрытие самки, найденной мертвой в день 11, не выявило каких-либо видимых повреждений, а общее вскрытие самки, найденной мертвой в день 13, выявило темные области во всех долях легких и печени. Заболеваемость/смертность двух самок животных группы 2 (100 мг/кг ONC206) была ассоциирована с результатами микроскопии, связанными с исследуемым препаратом, в виде одноклеточного некроза гепатоцитов в печени, гипоклеточности костного мозга и единичного некроза ацинарных

клеток и/ или уменьшение количества зимогенных гранул в ацинарных клетках поджелудочной железы.

[00238] Выводы

[00239] NOAEL после повторного введения дозы ONC206 крысам Sprague-Dawley перорально через зонд не сообщался. При дозе 6 мг/кг заметных клинических признаков не наблюдалось. При дозе 25 мг/кг наблюдались клинические наблюдения, такие как нарушение походки, снижение активности, пилоэрекция и снижение мышечного тонуса. При дозе 50 мг/кг наблюдались менее стойкие и более короткие клинические симптомы по сравнению с группой, получавшей дозу 100 мг/кг, и не наблюдалось летальных исходов. При дозах 60, 75 и 100 мг/кг наблюдались летальные исходы и клинические наблюдения.

[00240] Токсикология однократной дозы для собак породы бигль

[00241] Исследование не связанной с GLP токсичности пирамиды при пероральном введении проводили на собаках породы бигль с использованием двух экспериментально наивных собак породы бигль (одного кобеля и одной суки), распределенных по группам обработки, как показано в таблице 7 ниже. Для каждой пероральной дозы использовали объем дозы 20 мл/кг.

[00242] Таблица 7. Группы обработки для исследования не связанной с GLP токсичности пирамиды на собаках породы бигль

	Доза* (мг/кг/день)	Количество животных	
		Самцы	Самки
Доза №1	12,5	1	1
Доза №2	25	1	1
Доза №3	19	1	1
Доза №4	12,5	1	1

[00243] В день 1 12,5 мг/кг ONC206 (начальная доза) вводили перорально через зонд двум наивным собакам (1 самцу и 1 самке). После периода вымывания через примерно 7 дней ONC206 в дозе 25 мг/кг (доза 2) вводили одним и тем же двум собакам в день 8. ONC206 в дозе 19 мг/кг (доза 3) вводили в день 15 обеим собакам. Конечную дозу, дозу №4, 12,5 мг/кг, вводили в день 22 обеим собакам.

Во время исследования не было случаев преждевременной смерти или прекращения участия в исследовании. В дни 1-5 после введения начальной дозы 12,5 мг/кг клинических данных не наблюдалось; однако в день 6 у самки наблюдалось небольшое количество мягких фекалий, в то время как самец выглядел нормальным. К дню 7 оба животных выглядели нормальными и продолжали выглядеть нормальными до дня 8 (до дозы №2). Клинические данные были получены после введения дозы 2 в дозе 25 мг/кг. Через 1 час после введения дозы оба животных выглядели нормальными; однако в момент незапланированного наблюдения через 2 часа после дозы у самцов наблюдалось среднее количество рвотной массы, содержащей частицы пищи, тогда как у самок наблюдалось

небольшое выделение слюны и среднее количество мягких фекалий. Внеплановое наблюдение также проводили через примерно 6 часов после введения дозы, когда у самки наблюдалось среднее слюноотделение, а у самца наблюдалось среднее количество прозрачной желтой рвотной массы, содержащей частицы пищи и небольшое количество слизистых мягких фекалий. Через примерно десять часов после введения дозы у самцов наблюдались внеплановые наблюдения среднего количества желтого, зеленого, слизисто-водянистого кала и небольшого количества слизисто-мягкого кала. В день 9 самец выглядел нормальным, а у самки наблюдалось небольшое количество мягких фекалий. В день 10 оба животных выглядели нормальными. В день 11 самка продолжала выглядеть нормально, в то время как у самца наблюдалось небольшое количество рыхлых фекалий. Начиная с дней 12-14 оба животных выглядели нормальными. В день 15, перед введением дозы 3, самец выглядел нормальным, тогда как у самки наблюдалось среднее количество мягких фекалий.

В день 15 день после сниженной дозы 19 мг/кг (доза 3) через 1-2 часа после введения у самца наблюдалось небольшое выделение слюны, тогда как у самки наблюдалось среднее слюноотделение. Через примерно 6 часов после введения дозы также было проведено внеплановое наблюдение, где у самки наблюдалось небольшое количество слизистых рыхлых фекалий, а у самцов - среднее количество слизистых рыхлых фекалий. К дню 16 оба животных выглядели нормальными и они продолжали выглядеть нормальными до дня 22 (до дозы №4).

Никаких клинических наблюдений после введения дозы 4 в дозе 12,5 мг/кг не наблюдалось, все животные выглядели нормальными через 1-2 часа после введения дозы и до дня 29.

В заключение, тестируемый препарат ONC206 вызывал токсикологические эффекты при пероральном введении собакам породы бигль через желудочный зонд в дозе 19 или 25 мг/кг. На основании клинических признаков после введения дозы, изменений массы тела, потребления пищи NOAEL был определен как меньший или равный 12,5 мг/кг.

Выводы

[00244] NOAEL после однократного введения ONC206 собакам породы бигль с помощью перорального зонда был определен как меньший или равный 12,5 мг/кг.

[00245] Таблица 8. Группы обработки для исследования не связанной с GLP токсичности повторных доз на собаках породы бигль

Группа	Уровень дозы (мг/кг/день)	Концентрация (мг/мл)	Объем дозы (мл/кг)	Количество животных/пол	
				Самцы	Самки
1. ONC306 еженедельно, низкий	8,3	0,83	10	1	1

2. ONC206 еженедельно, средний	12,5	12,5	10	1	1
3. ONC206 еженедельно, низкий, от среднего до высокого	16,7	1,67	10	1	1
4. ONC206 еженедельно, высокий	20	2	10	1	1

[00246] Кобели и суки собак породы бигль переносили еженедельные дозы 8,3 и 12,5 мг/кг ONC206 при пероральном введении через зонд, о чем свидетельствовало отсутствие ранней смертности/заболеваемости, отсутствие клинических признаков, относительно стабильные значения потребления пищи (хотя наблюдалось снижение после каждой дозы, но улучшение наблюдалось до введения следующей дозы) и относительно стабильная масса тела. Гематологические и химические показатели сыворотки крови были относительно в пределах исторических ограничений (у самок в группе 1 наблюдалось повышение уровня аланинаминотрансферазы). Вскрытие всех животных в группах 1 и 2 в день 29 не выявило каких-либо заметных результатов.

[00247] Кобели и суки собак породы бигль, получавшие еженедельные дозы 16,7 и 20 мг/кг ONC206 при пероральном введении через желудочный зонд, не переносили исследуемый препарат так же, как и группы с более низкими дозами. Ранней смертности/заболеваемости не наблюдалось. Эффекты, связанные с исследуемым препаратом, отмеченные при этих двух наиболее высоких уровнях доз, включали случайную рвоту и слюнотечение после введения дозы. Клинические признаки были кратковременными и не наблюдались в дни отсутствия введения дозы. Снижение потребления пищи наблюдалось при двух наиболее высоких уровнях дозы после введения, но оно быстро исчезало. Это более низкое потребление пищи косвенно способствовало общему снижению конечной массы тела животных в группах с наиболее высокой дозой по сравнению с их начальной и конечной массой тела у животных с более низкой дозой. Некоторые гематологические и биохимические показатели сыворотки крови выходили за пределы нормальных исторических пределов (повышение уровня аспаратаминотрансферазы у самок в группе 3, повышение уровня аланинаминотрансферазы у самок в группе 4 и повышение общего билирубина у самок в группе 3). Вскрытие всех животных в группах 3 и 4 в день 29 не выявило каких-либо заметных результатов.

[00248] Не было никаких микроскопических наблюдений, связанных с исследуемым препаратом. У трех собак имелось легкое хроническое очаговое воспаление альвеолярного и бронхиального отделов легкого. Результаты считались вторичными по отношению к незначительной аспирации вводимого раствора, а не прямым эффектом ONC206. Никаких патологий, связанных с исследуемым препаратом, обнаружено не было.

[00249] Выводы

[00250] NOAEL после повторного введения дозы ONC206 собакам породы бигль перорально через зонд не сообщался. При дозах 8,3 и 12,5 мг/кг заметных результатов не наблюдалось. При дозах 16,7 и 20 мг/кг наблюдалось снижение потребления пищи и снижение массы тела. После введения дозы наблюдалась редкая рвота и слюнотечение.

[00251] Таблица 9. Группы обработки для исследования токсичности не связанных с GLP повторных доз на крысах линии Sprague Dawley

Группа	Уровень дозы * (мг/кг/день)	Концентрация * (мг/мл)	Объем дозы (мл/кг)	Количество животных **	
				Самцы	Самки
1. Контроль (несущая среда)	0	0	10	15	15
2. ONC206 низкая доза	5	0,5	10	15	15
3. ONC206 средняя доза	25	2,5	10	15	15
4. ONC206 высокая доза	50	5,0	10	15	15

[00252] Уровни доз и концентрации, показанные в таблице, представляют собой фактический API (свободное основание). Кроме того, целевых 10 животных/пол/группа подвергали эвтаназии в день 23. Целевые 5 животных/пол/группа оставались в исследовании без обработки в течение недельного периода восстановления и их подвергали эвтаназии в день 29.

[00253] Самцы и самки крыс Sprague Dawley переносили ONC206 при пероральном введении через зонд один раз в неделю в течение трех недель в дозе 0, 5, 25 или 50 мг/кг.

[00254] Оценка клинических признаков и набора функциональных наблюдений не выявила каких-либо признаков, связанных с обработкой. Никаких существенных поражений глаз офтальмолог-исследователь не отмечал.

[00255] Животные в группах, получавших 25 и 50 мг/кг, имели более низкую массу тела, чем контрольная группа, по завершении фазы введения дозы в день 22, но различия в средней массе тела в группах были минимальными и, как было продемонстрировано, были обратимыми во время фазы восстановления.

[00256] Имели место спорадические различия в среднем групповом потреблении пищи, которые, по-видимому, не были связаны с обработкой.

[00257] При оценке терминальной клинической патологии в день 23 наблюдалось незначительное увеличение гематологических и биохимических параметров сыворотки крови, связанных с обработкой, включая увеличение относительного количества моноцитов (25 и 50 мг/кг), глюкозы (25 и 50 мг/кг), натрия (25 и 50 мг/кг), хлорида (25 и 50 мг/кг) и щелочной фосфатазы (50 мг/кг). Все эти изменения были обратимыми.

[00258] При вскрытии в дни 23 и 29 не наблюдалось макроскопических наблюдений за тканями или различий в массе органов, связанных с токсичностью, связанной с тестируемым препаратом.

[00259] В группе, получавшей дозу 50 мг/кг, произошла одна незапланированная смерть. Животное-самец было найдено мертвым в день 22 после введения последней дозы. Причину смерти установить не удалось.

Смертность была ограничена одним животным из сорока восьми животных в группах, получавших дозу 50 мг/кг. Учитывая низкую смертность и тот факт, что не было обнаружено никаких доказательств неблагоприятной токсичности, связанной с исследуемым препаратом, отмеченной для любого из животных в группе, получавшей 50 мг/кг, смерть была определена как спонтанная.

[00260] NOAEL и HNSTD для ONC206 составляли > 50 мг/кг.

[00261] Выводы

[00262] На основании результатов данного исследования NOAEL и HNSTD после перорального введения ONC206 в повторных дозах 5, 25 и 50 мг/кг крысам линии Sprague-Dawley считаются равными 50 мг/кг.

[00263] Таблица 10. Группы обработки для исследования токсичности повторных доз GLP на собаках породы бигль

Группа	Уровень дозы * (мг/кг/день)	Концентрация* (мг/мл)	Объем дозы (мл/кг)	Количество животных **	
				Самцы	Самки
1. Контроль (несущая среда)	0	0	10	5	5
2. ONC206 низкая доза	1,7	0,17	10	5	5
3. ONC206 средняя доза	8,3	0,83	10	5	5
4. ONC206 высокая доза	16,7	1,67	10	5	5
5. ONC206	8,3	0,83	10	3	3

IV доза					
---------	--	--	--	--	--

[00264] Уровни доз и концентрации, показанные в таблице, представляют собой фактический API (свободное основание).

[00265] 3 животных/пол/группа в группах 1-4 подвергали эвтаназии в день 23.

[00266] 2 животных/пол/группа в группах 1-4 оставались в исследовании без обработки в течение 6-дневного периода восстановления и их подвергали эвтаназии в день 29.

[00267] 3 животных/пол в группе 5 подвергали эвтаназии в день 29.

[00268] Животным в группах 1-4 (5/пол/группа) вводили дозы один раз в день в дни 1, 8, 15 и 22 через пероральный зонд при уровнях доз 0, 1,7, 8,3 и 16,7 мг/кг/день. Животным в группе 5 (3/пол/группа) вводили дозу один раз в день 1 путем внутривенной инфузии (~30 минут) через головную вену с использованием шприца соответствующего размера, постоянного катетера и калиброванного инфузионного насоса.

[00269] Кобели и суки собак породы бигль переносили ONC206 при пероральном введении через зонд один раз в неделю в течение трех недель (всего 4 дозы) в дозе 0, 1,7, 8,3 или 16,7 мг/кг. Кроме того, кобели и суки собак переносили ONC206 при однократном введении посредством внутривенной инфузии (~30 минут) в дозе 8,3 мг/кг. Было продемонстрировано, что незначительные эффекты, связанные с ONC206, обратимы в период восстановления.

[00270] Никаких клинических признаков, связанных с тестируемым препаратом, не наблюдалось. Никакого влияния на потребление пищи в фазах введения дозы и восстановления не наблюдалось. При терминальном и восстановительном офтальмологическом осмотре не наблюдалось значительных поражений глаз.

Судя по электрокардиограммам, оцененным в ходе этого исследования, не было выявлено токсикологического воздействия на сердечный ритм или морфологию ЭКГ.

[00271] Было обнаружено влияние, связанное с исследуемым препаратом, на прибавку массы тела. Животные, которым вводили дозу 16,7 мг/кг, имели низкую прибавку массы по сравнению с контролями. У некоторых самок животных наблюдалась совокупная потеря массы в течение 3-недельной фазы введения дозы в пределах от 3 до 9% общей потери массы по отношению к исходной массе. Влияние на прибавку массы тела, по-видимому, изменилось в течение недельной фазы восстановления. Учитывая относительно медленную скорость потери массы и доказательства обратимости, эти результаты не были расценены как неблагоприятные.

[00272] Клинические оценки патологии выявили незначительные изменения, которые могли быть связаны с эффектами тестируемого препарата, но не указывали на явную токсичность. Самки животных, получавшие ONC206 внутривенно в дозе 8,3 мг/кг, имели незначительное увеличение относительных лимфоцитов и снижение содержания хлорида в день 23. Эти результаты были ассоциированы с индивидуальными показателями животных, которые лишь немного выходили за пределы диапазона исторических контрольных данных и не считались неблагоприятными. Никаких

изменений в коагуляции, морфологии эритроцитов или параметрах анализа мочи в исследуемом образце не наблюдалось.

[00273] Не было никаких микроскопических патологических изменений, связанных с ONC206.

[00274] NOAEL и HNSTD для ONC206 при пероральном введении через зонд один раз в неделю в течение трех недель составляют 16,7 мг/кг. NOAEL для ONC206 при однократном внутривенном введении (~30 минут) составляет 8,3 мг/кг. Эту дозу и способ введения вводили для определения биодоступности.

[00275] Выводы

[00276] На основании результатов данного исследования NOAEL и HNSTD после перорального введения ONC206 в повторных дозах 1,7, 8,3 и 16,7 мг/кг собакам породы бигль считаются превышающими или равными 16,7 мг/кг.

[00277] Фармакокинетика/токсикокинетика

[00278] У крыс воздействие ONC206 после перорального введения через зонд доз 5, 25 и 50 мг/кг/день ONC206 было дозозависимым и примерно пропорциональным дозе. Воздействие ONC206 было немного выше у самок крыс после перорального введения дозы через зонд и после 30-минутной внутривенной инфузии. Абсолютная биодоступность при пероральном введении 5, 25 и 50 мг/кг/день составляла от 25% до 67%, от 51% до 84% и от 68% до 96% соответственно. Пероральный T_{max} наблюдался в первой измеренной временной точке (0,5 часа), что позволяет предположить, что лекарственное средство быстро всасывалось. Выведение ONC206 было одинаковым после однократного перорального и внутривенного введения. Плазменный T_{1/2,e} колебался от 2,0 до 6,1 часа во всех 8 профилях. Выведение колебалось от 2,7 до 8,4 л/час/кг в 7 из 8 профилей. Объем распределения колебался от 8,9 до 56,2 л/кг во всех 8 профилях. Не наблюдалось каких-либо существенных различий в абсорбции, воздействии и выведении ONC206 после однократного и многократного перорального введения дозы.

[00279] У собак концентрация ONC206 после перорального введения через зонд в дозах 1,7, 8,3 и 16,7 мг/кг/день была дозозависимой и более чем пропорциональной дозе для всех уровней доз для кобелей и сук собак. Концентрация ONC206 была немного выше у сук собак после однократного перорального введения средней дозы через зонд в день 1 и после четырех еженедельных пероральных доз при среднем и высоком уровнях дозы в день 22; концентрация ONC206 была одинаковой после 30-минутной внутривенной инфузии кобелям и сукам собак. Абсолютная биодоступность при пероральном введении после введения 1,7, 8,3 и 16,7 мг/кг/день составляла ~5%, ~23% и ~52% соответственно. Пероральный T_{max} наблюдался в первой измеренной временной точке (0,5 часа), что позволяет предположить, что лекарственное средство быстро всасывалось. Средние значения T_{1/2,e} в плазме крови варьировали от 0,7 до 7,1. Пероральное выведение умеренно варьирует, средние значения Cl/f варьируются от 5,0 до 101 л/час/кг. Средний объем распределения при пероральном введении находился в диапазоне от 25,2 до 259

л/кг. Не наблюдалось каких-либо реальных различий в абсорбции, воздействии и выведении ONC206 после однократного и многократного перорального введения дозы.

[00280] Фармакологические исследования безопасности

[00281] Дыхательная система

[00282] Исследование дыхательной системы проводили как компонент исследования безопасности GLP на крысах. Двадцать четыре крысы-самца (по 6 в группе) дважды обучались в камере плетизмографа с головным расположением в течение примерно 15 минут каждый перед днем эксперимента. В день введения каждое животное помещали в камеру плетизмографа и получали исходные значения в течение 5 минут после приблизительно 5-минутного периода стабилизации. Затем крыс извлекали из камеры и вводили дозы перорально через зонд согласно следующему графику:

[00283] Таблица 11. Группы обработки для оценки дыхательной функции и соответствующие дозы

Группа	Обработка	Доза (мг/кг)	Объем (мл/кг)	Концентрация (мг/мл)
1	Контроль несущей средой	0	5	0
2	ONC206 (низкая)	5	5	1,0
3	ONC206 (средняя)	25	5	5
4	ONC206 (высокая)	50	5	10

[00284] Двадцать четыре (6 на группу) крыс-самцов дважды обучались в камере плетизмографа с головным расположением в течение примерно 15 минут каждый перед днем эксперимента. В день введения каждое животное помещали в камеру плетизмографа и исходные значения получали в течение 5 минут после примерно 5-минутного периода стабилизации. Затем крыс извлекали из камеры и вводили дозу перорально через зонд. После введения дозы каждое животное возвращали в предназначенную для него камеру плетизмографа и записывали параметры дыхания через 15 минут (± 3 минуты), 1, 2 и 4 часа (± 5 минут) после введения дозы тестируемого препарата/несущей среды. Животным давали стабилизироваться на плетизмографе в течение по меньшей мере 5 минут перед снятием каждого показания. Следующие параметры были получены, записаны и проанализированы с использованием DSI Dataquest Open ART (версия 2.3) и физиологической платформы PONEMAN (версия 4.2.0):

- Частота дыхания
- Дыхательный объем
- Минутный объем

[00285] Пероральное введение ONC206 в дозах 5, 25 и 50 мг/кг не вызывало каких-либо существенных эффектов на частоту дыхания, дыхательный объем или минутный объем по сравнению с несущей средой у находящихся в сознании самцов крыс.

[00286] В заключение, не наблюдалось существенного влияния на частоту дыхания при дозах 5, 25 и 50 мг/кг.

[00287] Сердечно-сосудистая система

[00288] Исследование сердечно-сосудистой системы проводили как компонент исследования безопасности GLP на собаках. Животных случайным образом распределяли в соответствии с протприблизительном исследования и по полу на пять групп по 3-5 собак, и им вводили дозы через пероральный зонд один раз в неделю в течение трех недель (всего 4 дозы).

[00289] ЭКГ получали у всех исследуемых животных в положении лежа на правом боку до начала обработки (исходный уровень), после введения дозы в день 1, после введения последней дозы в день 22 и в день 28 фазы восстановления. Все записи выполняли со скоростью бумаги 50 мм/сек. Запись производили с использованием отведений I, II, III, aVR, aVL, aVF от конечностей и двух грудных отведений V1 и V2. Для каждой записи запись визуально оценивалась сертифицированным кардиологом в отношении наличия нарушений ритма и изменений общей конфигурации комплексов.

[00290] Таблица 12. Группы обработки для оценки сердечно-сосудистой системы и соответствующие дозы

Группа	Уровень дозы * (мг/кг/день)	Концентрация* (мг/мл)	Объем дозы (мл/кг)	Количество животных **	
				Самцы	Самки
1. Контроль (несущая среда)	0	0	10	5	5
2. ONC206 низкая доза	1,7	0,17	10	5	5
3. ONC206 средняя доза	8,3	0,83	10	5	5
4. ONC206 высокая доза	16,7	1,67	10	5	5
5. ONC206 IV доза	8,3	0,83	10	3	3

[00291] Уровни доз и концентрации представляют собой фактический API.

[00292] 3 животных/пол/группа в группах 1-4 подвергали эвтаназии в день 23.

[00293] 2 животных/пол/группа в группах 1-4 оставались в исследовании без обработки в течение 6-дневного периода восстановления и их подвергали эвтаназии в день 29.

[00294] 3 животных/пол/группа в группе 5 подвергали эвтаназии в день 29.

[00295] Пероральное введение через зонд один раз в неделю в течение трех недель (всего 4 дозы) ONC206 в дозах 1,7, 8,3 и 16,7 мг/кг или один раз путем внутривенной инфузии в день 1 в дозе 8,3 мг/кг не вызывало какого-либо токсикологического воздействия на сердечный ритм или морфологию ЭКГ на основании электрокардиограмм, оцененных в ходе этого исследования.

[00296] Центральная нервная система

[00297] Функциональное наблюдательное исследование (ЦНС) после введения повторной дозы (GLP) проводили на крысах. Функциональную батарею наблюдений проводили для групп 1-4 (5 животных/пол/группа) до начала обработки и в дни 1, 22 и 28.

[00298] Таблица 13. Группы обработки в рамках исследования функциональной батареи наблюдений и соответствующие дозы

Группа	Уровень дозы* (мг/кг/день)	Концентрация* (мг/мл)	Объем дозы (мл/кг)	Количество животных**	
				Самцы	Самки
1. Контроль (несущая среда)	0	0	10	15	15
2. ONC206 низкая доза	5	0,5	10	15	15
3. ONC206 средняя доза	25	2,5	10	15	15
4. ONC206 высокая доза	50	5,0	10	15	15

[00299] Уровни доз и концентрации, показанные в таблице, представляют собой фактический API (свободное основание).

[00300] Целевых 10 животных/пол/группа подвергали эвтаназии в день 23. Целевые 5 животных/пол/группа оставались в исследовании без обработки в течение недельного периода восстановления и их подвергали эвтаназии в день 29.

[00301] Во время оценки функциональной батареи наблюдений в дни 1, 22 и 28 не отмечали никаких отклонений от нормы.

[00302] Выводы и выбор дозы

[00303] В целом, нежелательные явления, ассоциированные с наиболее высокими еженедельными пероральными дозами ONC206, были легкими и обратимыми в токсикологических исследованиях GLP. Единственными результатами, которые наблюдались в токсикологических исследованиях GLP как на крысах, так и на собаках, были снижение массы тела и/или повышение массы тела без влияния на потребление пищи. У крыс были более высокие концентрации AUC и C_{max}, чем у собак при всех дозах и любом поле, за исключением C_{max} для самцов крыс из группы, получавшей высокие дозы. Несмотря на различия в PK, наблюдения были одинаковыми для разных видов. В исследованиях, не связанных с GLP, при дозах, превышающих дозы, протестированные в исследованиях GLP, наблюдались клинические результаты, включая случаи смерти. Учитывая профиль безопасности этого лекарственного средства и предполагаемое показание для больных раком на поздних стадиях, профиль пользы и риска ONC206 требует оценки в предлагаемом первом клиническом исследовании на людях. Для расчета предлагаемой начальной дозы использовали FDA Guidance for Industry: S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals (ICH, March 2010). Начальную дозу аллометрически конвертировали как 1/10 наиболее низкого NOAEL (уровень нежелательных явлений не наблюдается) по данным исследований безопасности GLP на крысах и собаках. NOAEL после перорального введения ONC206 один раз в неделю в течение трех недель крысам Sprague-Dawley в исследовании GLP составляет не менее 50 мг/кг. NOAEL после перорального введения ONC206 один раз в неделю в течение трех недель собакам породы бигль составляет по меньшей мере 16,7 мг/кг. Использовали следующий расчет: 50 мг/кг крыса * 1/10 * 1/6,2 стандартного коэффициента пересчета=0,77 мг/кг. Если предположить, что взрослый человек весит 60 кг, это даст фиксированную начальную дозу 46,2 мг, округленную до 50 мг.

[00304] Доклиническая фармакокинетика и метаболизм

[00305] Абсорбция, распределение, метаболизм и выведение ONC206 у людей неизвестны.

[00306] Фармакокинетику ONC206 изучали на грызунах и собаках. И у крыс, и у собак была достигнута терапевтическая PK, основанная на порогах доклинической эффективности. Концентрация была несколько выше у самок обоих видов. И крысы, и собаки имели дозозависимую и примерно пропорциональную дозе концентрацию. При испытании в максимальных дозах абсолютная биодоступность при пероральном введении у крыс составляла примерно 96%, а у собак ~52%. Оба вида имели быструю абсорбцию с конечным периодом полувыведения из плазмы крови от 0,7 до 7,1 часа. Крысы имели более высокие концентрации AUC и C_{max}, чем собаки при всех дозах и любом поле, за исключением C_{max} для самцов крыс/высоких доз (таблица 14).

[00307] Таблица 14. Значения C_{max} и AUC для крыс и собак после первой еженедельной дозы ONC206. Дозы для крыс для групп с низкой, средней и высокой дозой составляют 5, 25 и 50 мг/кг. Низкие, средние и высокие дозы для собак составляют 1,7, 8,3 и 16,7 мг/кг.

		C_{max} (нг/мл)				AUCO-inf (нг*ч/мл)			
		Крыса		Собака		Крыса		Собака	
	Доза	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
РО	Низкая	161	297	31,1	23,4	253	1210	36,89	23,98
	Средняя	961	1337	374	721	2980	7686	477	948,5
	Высокая	919	2683	2560	2304	7669	14995	3762	3612

[00308] Никаких формальных исследований метаболизма или лекарственного взаимодействия с ONC206 или какими-либо метаболитами не проводилось. Эти исследования будут проведены позже при разработке этого средства.

[00309] По данным доклинических исследований, общая концентрация ONC206, по-видимому, не коррелирует напрямую с эффективностью. Это наблюдение согласуется с отсроченной и устойчивой активностью ONC206, наблюдаемой *in vitro* или *in vivo* при нечастом введении дозы.

[00310] Учитывая относительно короткий период полувыведения ONC206 из плазмы крови, накопление лекарственного средства в случае ONC206 при еженедельном режиме введения дозы маловероятно.

[00311] Эффекты у людей

[00312] ONC206 вводили одному пациенту в условиях гуманного применения. Опыт пациента описан ниже.

[00313] Пациент UNMC-CUP-01 представлял собой 39-летнего мужчину европеоидной расы, у которого 2 декабря 2016 г. была диагностирована диффузная глиома средней линии с мутацией H3 K27M IV степени злокачественности. Вскоре после постановки диагноза пациент получил лечение темозоломидом (75 мг/м²/день в течение 42 последовательных дней) и облучение (всего 60 Гр по 2 Гр на ежедневную фракцию). Затем он получил 5 циклов адъювантного темозоломида (150-200 мг/м² ежедневно в течение 5 последовательных дней каждого 28-дневного цикла) до тех пор, пока не наблюдалось рентгенологическое прогрессирование на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Затем пациент начал лечение ломустином в дозе 110 мг/м² каждые 6 недель в течение 2 циклов. Дальнейшее рентгенологическое прогрессирование наблюдалось на МРТ головного мозга через по меньшей мере 6 недель после начала введения ломустина. После лечения ломустином пациент получал исследуемый препарат ONC201 в течение примерно 19 месяцев. В мае 2019 г. у пациента наблюдалось прогрессирование заболевания, и в июле 2019 г. он возобновил лучевую терапию. МРТ, проведенная в сентябре 2019 г., показала увеличение интенсивности T2 в

правом таламусе, но снижение контрастного усиления в правой таламо-капсулярной области. 17 октября 2019 г. лечащий исследователь получил разрешение FDA на лечение пациента исследуемой молекулой ONC206 по протоколу гуманного применения. 14 ноября 2019 г. он начал лечение ONC206 в дозе 50 мг еженедельно. Во время лечения у пациента возникали нежелательные явления в виде периодической спутанности сознания (1-й степени) и гипофосфатемии (2-й степени), которые, по мнению исследователя, возможно, связаны с ONC206. Все другие нежелательные явления, которые, по мнению исследователя, не были связаны с ONC206, включали явления 1-й степени дизурии, артралгии, тревоги, дисфагии и тошноты; депрессию 2-й степени, одышку, мышечную слабость, недержание мочи и судороги; и случай нефролитиаза 3-й степени. 27 декабря 2019 г. пациент принял последнюю дозу ONC206. Он прекратил исследование 30 декабря 2019 г. и умер 8 января 2020 года. Смерть считалась не связанной с ONC206.

[00314] КРАТКОЕ РУКОВОДСТВО

[00315] Доза и введение

[00316] Исследуемый лекарственный препарат ONC206 получают в капсулах из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), предназначенных для перорального введения. В составе лекарственного препарата не используются вспомогательные вещества. Каждая капсула лекарственного препарата содержит эквивалент 50 мг ONC206. ONC206 следует хранить, обращаться и вводить в соответствии с параметрами, указанными в протоколе клинического исследования.

[00317] Пациенты должны принимать дозу ONC206, указанную врачом, за 2 часа до или через 2 часа после еды или приема пищи. Если у пациента возникла рвота после введения ONC206, ему не следует повторно принимать дозу. Пропущенные дозы не будут восполнены, если прошло более 3 дней с предполагаемого дня введения. ONC206 следует запивать стаканом воды и употреблять в течение как можно более короткого времени. Пациентам следует глотать капсулы целиком и не разжевывать их. Не раздавливайте и не опорожняйте капсулу. Если во время курса лечения возникла рвота, повторное введение пациенту дозы до введения следующей запланированной дозы не допускается. Возникновение и частота рвоты во время курса лечения следует учитывать как нежелательное явление.

[00318] Противопоказания

[00319] ONC206 противопоказан пациентам с известными тяжелыми (3 или 4 степени) реакциями гиперчувствительности на ONC206, его наполнители или родственные соединения.

[00320] Имипридон, небольшая молекула ONC206 представляет собой битопический антагонист DRD2 и агонист ClpP, который проявляет усиленные неконкурентные эффекты, высокую специфичность, наномолярную эффективность против клеток глиомы, разрушение гомодимеров DRD2 и прохождение через гематоэнцефалический барьер.

[00321] Первое испытание I фазы на людях будет завершено с использованием схемы исследования 3+3 повышения дозы и влияния пищи на оценку еженедельного и более частого введения ONC206 при рецидивирующих и редких первичных новообразованиях ЦНС.

[00322] Исследования уровня дозы 1 и уровня дозы 2 были завершены без DLT.

[00323] MTD будет установлен для исследования фазы II. Будут определены вторичные конечные точки, включая частоту ответа и результаты выживаемости.

[00324] В ходе исследования будут оцениваться коррелятивные конечные точки в виде DRD2, димера DRD2, ClpP, DRD5, экспрессии MYC и MYCN.

[00325] Анализ обоснования дозы ONC-206

[00326] Индивидуальные и средние фармакокинетические данные для ONC206 получали из доступных образцов пациентов, полученных при введении доз один раз в неделю. Профили среднего времени концентрации в течение 72 часов после введения в цикле 1, в день 1 для каждого уровня дозы накладывались на целевые пороговые значения, основанные на эффективных концентрациях из Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC) и других исследований выживаемости линий раковых клеток человека (среди 1088 опухолевых клеток протестированных линий, 813 клеточных линий были чувствительны к обработке ONC206 со средней IC_{50} 562 нМ), а также концентрациях IC_{50} для взаимодействия с мишенями DRD2 и ClpP (фиг. 7). Вследствие высокого распределения ONC206 в различных тканях, включая головной мозг (соотношение ствол головного мозга:плазма крови 2,4), общие концентрации ONC206 в плазме крови использовались для сравнения с целевыми пороговыми значениями. Как уже отмечалось, на фиг. 9 показаны профили средней концентрации onc206 в плазме крови в течение 72 часов для режимов введения дозы ONC-206 один раз в неделю у взрослых пациентов с рецидивирующими опухолями центральной нервной системы.

[00327] Пиковые концентрации ONC206 в плазме крови выше целевых пороговых значений были достигнуты при дозах 150 мг и 200 мг, но не при еженедельных дозах 50 и 100 мг. В зависимости от дозы пиковые концентрации наблюдались при медиане T_{max} примерно 1-2 часа с последующим линейным выведением со средним $t_{1/2}$ в диапазоне от 11,2 до 17,9 часов.

[00328] Данные по клинической безопасности для этих когорт показали, что ONC206 обычно хорошо переносится. Из 10 пациентов, включенных в эти группы, у 6 пациентов наблюдались нежелательные явления 2 или 3 степени, которые, по мнению исследователя, считались возможно/вероятно связанными с ONC206. Ни одно из нежелательных явлений не соответствовало критериям дозолимитирующей токсичности.

[00329] В дополнение к фармакокинетическим данным были завершены дополнительные доклинические эксперименты по отмыванию *in vitro* на клетках глиомы человека. Эти исследования *in vitro* с линиями опухолевых клеток головного мозга человека показали, что для достижения оптимальной эффективности необходимо длительное воздействие 5-11000 наномолярных концентраций ONC206 в течение по

меньшей мере 72 часов (фиг. 8). Инкубационный период в течение 24 часов был неэффективен для этой клеточной линии. Инкубационные периоды в 36, 48 и 60 часов обеспечили постепенное улучшение эффективности со значительным увеличением максимального ответа, наблюдаемого при 72-часовой инкубации.

[00330] На основании этих доклинических данных были спрогнозированы профили концентрации ONC206 в плазме крови два раза в день (дважды в день) в течение 3 последовательных дней (фиг. 9). Эффективные концентрации, полученные в результате исследований GDSC и других исследований выживаемости линий раковых клеток человека, а также концентрации для взаимодействия с DRD2 и ClpP снова были установлены в качестве целевых пороговых значений и наложены на прогнозируемые средние профили концентрации ONC206.

[00331] Согласно прогнозам, введение дозы BID не приводит к кумуляции и обеспечивает C_{max}, аналогичную той, которая наблюдается после введения один раз в неделю. Введение дозы BID также обеспечивает большую AUC_{last}, чем при введении один раз в неделю. Увеличение AUC_{last} пропорционально количеству введенных доз, при этом введение препарата два раза в день в течение 3 последовательных дней дает AUC_{last} в примерно 5,4 раза больше, чем при введении дозы один раз в неделю. На основании расчетных концентраций, введение дозы BID приводит к устойчивым концентрациям ONC206 на целевых пороговых значениях по сравнению с введением дозы один раз в неделю, что лучше имитирует устойчивые эффективные

концентрации в доклинических исследованиях раковых клеток. Тем не менее, как наблюдалось при введении один раз в неделю, режимы введения дозы 50 мг BID и 100 г BID в течение 3 последовательных дней, по прогнозам, не будут обеспечивать концентрации ONC206, достигающие целевых пороговых значений. Предполагается, что введение дозы ONC206 >150 мг BID в течение 3 дней приведет к устойчивым концентрациям ONC206 выше целевых пороговых значений.

[00332] Для подтверждения этих прогнозов, планируется изучить ONC206 в когорте (группа В) параллельно с продолжающимся расширением схемы лечения один раз в неделю (группа А) для изучения введения дозы ONC206 BID в течение 3 последовательных дней. В каждую когорту будут включены отдельные пациенты. Для обеспечения безопасности режима введения дозы BID, первоначально планируется изучить введение 50 мг ONC206 BID в течение 3 последовательных дней. При таком режиме введения дозы общая еженедельная доза составит 300 мг ONC206, а прогнозируемая AUC_{last} будет ниже, чем наиболее высокая наблюдаемая AUC_{last} в исследовании в настоящее время (5270 ч*нг/мл при дозе 200 мг).

[00333] Ссылки, которые включены в данный документ посредством ссылки в отношении такой идеи предшествующего уровня техники:

Allen, J. E., Crowder, R., and El-Deiry, W. S. (2015). First-In-Class Small Molecule ONC201 Induces DR5 and Cell Death in Tumor but Not Normal Cells to Provide a Wide Therapeutic Index as an Anti-Cancer Agent. PLoS One 10, e0143082.

Allen, J. E., Kline, C. L., Prabhu, V. V., Wagner, J., Ishizawa, J., Madhukar, N., Lev, A., Baumeister, M., Zhou, L., Lulla, A., *et al.* (2016). Discovery and clinical introduction of first-in-class imipridone ONC201. *Oncotarget*.

Allen, J. E., Krigsfeld, G., Mayes, P. A., Patel, L., Dicker, D. T., Patel, A. S., Dolloff, N. G., Messaris, E., Scata, K. A., Wang, W., *et al.* (2013). Dual inactivation of Akt and ERK by TIC10 signals Foxo3a nuclear translocation, TRAIL gene induction, and potent antitumor effects. *Sci Transl Med* 5, 171ra117.

Arrillaga-Romany, I., Chi, A. S., Allen, J. E., Oster, W., Wen, P. Y., and Batchelor, T. T. (2017). A phase 2 study of the first imipridone ONC201, a selective DRD2 antagonist for oncology, administered every three weeks in recurrent glioblastoma. *Oncotarget*.

Ishida, C. T., Zhang, Y., Bianchetti, E., Shu, C., Nguyen, T. T., Kleiner, G., Sanchez-Quintero, M., Quinzii, C. M., Westhoff, M. A., Karpel-Massler, G., *et al.* (2018). Metabolic Reprogramming by Dual AKT/ERK Inhibition Through Imipridones Elicits Unique Vulnerabilities in Glioblastoma. *Clin Cancer Res*.

Jung, J., Dowdy, T., Tabouret, E., Reynolds, B., Allen, J., Larion, M., Gilbert, M., and Park, D. (2018). ONC206, an imipridone family member, suppresses glioblastoma cells via blocking cancer stemness pathways. *Neuro-Oncology* 20, vi97.

Lappano, R., and Maggiolini, M. (2011). G protein-coupled receptors: novel targets for drug discovery in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 10, 47-60.

Madhukar, N. S., Khade, P., Huang, L., Gayvert, K., Galletti, G., Stogniew, M., Allen, J. E., Giannakakou, P., and Elemento, O. (2017). A New Big-Data Paradigm For Target Identification And Drug Discovery. *bioRxiv*.

Prabhu, V. V., Madhukar, N., Wagner, J., Tarapore, R., Garnett, M. J., McDermott, U., Benes, C., Charter, N., Deacon, S., VanEngelenburg, A., *et al.* (2017). Potent anti-cancer activity of the imipridone ONC206: A selective dopamine D2-like receptor antagonist. In: *Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*; Apr 1-5; Washington, DC Philadelphia (PA): AACR; 2017 Abstract nr 4147A.

Stein, M. N., Bertino, J. R., Kaufman, H. L., Mayer, T., Moss, R., Silk, A., Chan, N., Malhotra, J., Rodriguez-Rodriguez, L., Aisner, J., *et al.* (2017). First-in-human Clinical Trial of Oral ONC201 in Patients with Refractory Solid Tumors. *Clin Cancer Res*.

Wagner, J., Kline, C. L., Pottorf, R. S., Nallaganchu, B. R., Olson, G. L., Dicker, D. T., Allen, J. E., and El-Deiry, W. S. (2014). The angular structure of ONC201, a TRAIL pathway-inducing compound, determines its potent anti-cancer activity. *Oncotarget* 5, 12728-12737.

[00334] Wagner, J., Kline, C. L., Ralff, M. D., Lev, A., Lulla, A., Zhou, L., Olson, G. L., Nallaganchu, B. R., Benes, C. H., Allen, J. E., *et al.* (2017). Preclinical evaluation of the imipridone family, analogues of clinical stage anti-cancer small molecule ONC201, reveals potent anti-cancer effects of ONC212.

[00335] Специалистам в данной области техники будет понятно, что изменения могут быть внесены в иллюстративные варианты осуществления, показанные и описанные выше, без отступления от их широкой изобретательской концепции. В той степени, в

которой описанный способ не опирается на конкретный порядок стадий, изложенный в данном документе, конкретный порядок стадий не следует истолковывать как ограничение формулы изобретения. Формула изобретения, направленная на способ настоящего изобретения, не должна ограничиваться выполнением их стадий в письменном порядке, и специалист в данной области техники легко поймет, что стадии могут варьироваться и при этом оставаться в пределах духа и объема изобретения настоящего изобретения.

[00336] Все ссылки, включая публикации, заявки на патенты и патенты, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая ссылка была индивидуально и конкретно указана как включенная посредством ссылки и была изложена в данном документе во всей своей полноте.

[00337] Хотя данное описание содержит множество конкретных деталей реализации, их не следует истолковывать как ограничения объема любого изобретения или объема того, что может быть заявлено, а, скорее, как описания признаков, которые могут быть специфичными для конкретных реализаций конкретных изобретений. Определенные функции, которые описаны в данном описании в контексте отдельных реализаций, также могут быть реализованы в комбинации в одной реализации. И наоборот, различные признаки, которые описаны в контексте одной реализации, также могут быть реализованы в нескольких реализациях по отдельности или в любой подходящей подкомбинации. Более того, хотя признаки могут быть описаны выше как действующие в определенных комбинациях и даже первоначально заявлены как таковые, один или несколько признаков из заявленной комбинации могут в некоторых случаях быть исключены из комбинации, и заявленная комбинация может быть направлена на подкомбинацию. или вариация подкомбинации. Были описаны конкретные реализации предмета изобретения. Другие реализации, изменения и перестановки описанных реализаций находятся в пределах объема следующей формулы изобретения, как будет очевидно специалистам в данной области техники. Например, действия, перечисленные в формуле изобретения, могут выполняться в другом порядке и при этом достигать требуемых результатов. Соответственно, приведенное выше описание примерных реализаций не определяет и не ограничивает настоящее изобретение. Другие изменения, замены и модификации также возможны, не выходя за рамки сущности и объема настоящего изобретения.

[00338] Был описан ряд вариантов осуществления настоящего изобретения. Хотя данное описание содержит множество конкретных деталей реализации, конкретные детали реализации не следует истолковывать как ограничения объема каких-либо раскрытий или того, что может быть заявлено, а скорее как описания признаков, специфичных для конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения. Тем не менее, следует понимать, что различные модификации могут быть сделаны без отклонения от сущности и объема заявленного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения одного или нескольких видов рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение ONC-206, 7-бензил-4-(2,4-дифторбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-она или его соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что рак представляет собой рак ЦНС.

3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что рак представляет собой рак головного мозга.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что рак представляет собой глиому.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из одного или нескольких из глиом, глионейрональных опухолей и нейрональных опухолей, диффузных глиом взрослого типа, астроцитомы, IDH-мутантной, олигодендроглиомы, IDH-мутантной, и с совместной делецией 1p/19q, глиобластомы, IDH-дикого типа, диффузных глиом низкой степени злокачественности детского типа, диффузной астроцитомы, MYB- или MYBL1-измененной, ангиоцентрической глиомы, полиморфной нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности у лиц молодого возраста, диффузной глиомы низкой степени злокачественности, с изменением пути MAPK, диффузных глиом высокой степени злокачественности у детей, диффузной срединной глиомы, H3 K27-измененной, диффузной полушарной глиомы, H3 G34-мутантной, диффузной глиомы высокой степени злокачественности у детей, H3-дикого типа и IDH-дикого типа, полушарной глиомы у детей, ограниченной астроцитарной глиомы, пилоцитарной астроцитомы, астроцитомы высокой степени злокачественности с пилоидными признаками, плеоморфной ксантоастроцитомы, субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы, хордоидной глиомы, астробластомы, MN1-измененной, глионейрональных и нейрональных опухолей, ганглиоглиомы, десмопластической ганглиоглиомы новорожденных/десмопластической астроцитомы новорожденных, дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли, диффузной глионейрональной опухоли с олигодендроглиома-подобными признакам и ядерными кластерами, папиллярной глионейрональной опухоли, розеткообразующей глионейрональной опухоли, миксоидной глионейрональной опухоли, диффузной лептоменгиальной глионейрональной опухоли, ганглиоцитомы, многоузловой и вакуолизированной нейрональной опухоли, диспластической ганглиоцитомы мозжечка (болезни Лермитта-Дюкло), центральной нейроцитомы, экстравентрикулярной нейроцитомы, липонейроцитомы мозжечка, эпендимальных опухолей, супратенториальной эпендимомы, супратенториальной эпендимомы, положительной по ZFTA-слиянию, супратенториальной эпендимомы, положительной по YAP1-слиянию, эпендимомы задней ямки, эпендимомы задней ямки, группы PFA, эпендимомы задней ямки, группы PFB, эпендимома спинного мозга, эпендимома спинного мозга, MYCN-амплифицированной, миксопапиллярной эпендимомы, субэпендимомы, опухолей сосудистой сплетения, папилломы сосудистого сплетения, атипичной папилломы сосудистого сплетения,

карциномы сосудистой сплетения, эмбриональных опухолей, медуллобластомы, медуллобластомы, молекулярно-определенной, медуллобластомы, WNT-активированной, медуллобластомы, SHH-активированной и TP53-дикого типа, медуллобластомы, SHH-активированной и TP53-мутантной, медуллобластомы, не-WNT/не-SHH, медуллобластом, гистологически определенных, других эмбриональных опухолей ЦНС, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, крибриформной нейроэпителиальной опухоли, эмбриональной опухоли с многослойными розетками, нейробластомы ЦНС, FOXR2-активированной, опухоли ЦНС с внутренней тандемной дупликацией BCOR, эмбриональной опухоли ЦНС, опухолей шишковидной железы, пинеоцитомы, паренхиматозной опухоли шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластомы, папиллярной опухоли шишковидной области, десмопластической миксоидной опухоли шишковидной области, SMARCB1-мутантной, опухолей черепных и параспинальных нервов, шванномы, нейрофибромы, периневромы, гибридной опухоли нервной оболочки, злокачественной меланотической опухоли нервной оболочки, злокачественной опухоли оболочки периферического нерва, параганглиомы, менингиом, менингиомы, мезенхимальной, неменинготелиальных опухолей, опухолей мягких тканей, фибробластических и миофибробластных опухолей, одиночной фиброзной опухоли, сосудистых опухолей, гемангиом и сосудистых пороков развития, гемангиобластомы, опухолей скелетных мышц, рабдомиосаркомы, неопределенной дифференциации, внутричерепной мезенхимальной опухоли, положительной по FET-CREB-слиянию, CIC-реаранжированной саркомы, первичной внутричерепной саркомы, DICER1-мутантной, саркомы Юинга, хондро-костных опухолей, хондрогенных опухолей, мезенхимальной хондросаркомы, хондросаркомы, нотохордальных опухолей, хордомы (в том числе низкодифференцированной хордомы), меланоцитарных опухолей, диффузных менингеальных меланоцитарных новообразований, менингеального меланоцитоза и менингеального меланоматоза, ограниченных менингеальных меланоцитарных новообразований, менингеальной меланоцитомы и менингеальной меланомы, гематолимфоидных опухолей, лимфом, лимфом ЦНС, первичной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы ЦНС, иммунодефицит-ассоциированной лимфомы ЦНС, лимфоматоидного гранулематоза, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, различных редких лимфом в ЦНС, MALT-лимфомы твердой мозговой оболочки, других В-клеточных лимфом низкой степени злокачественности ЦНС, анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK+/ALK-), Т-клеточных и NK/Т-клеточных лимфом, гистиоцитарных опухолей, болезнь Эрдгейма-Честера, болезнь Розаи-Дорфмана, ювенильной ксантогранулемы, гистиоцитоза из клеток Лангерганса, гистиоцитарной саркомы, герминогенных опухолей, зрелой тератомы, незрелой тератомы, тератомы со злокачественным новообразованием соматического типа, герминомы, эмбриональной карциномы, опухоли желточного мешка, хориокарциномы, смешанной опухоли зародышевых клеток, опухоли селлярной области, адамантоматозной краниофарингиомы, папиллярной краниофарингиомы, питуицитомы, зернистоклеточной

опухоли sellarной области и веретеноклеточной онкоцитомы, аденомы гипофиза/PitNET, бластомы гипофиза, метастазов в ЦНС, метастазов в паренхиму головного и спинного мозга и метастазов в мозговые оболочки.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что рак представляет собой одно или несколько из пилоцитарных астроцитом, диффузных астроцитом, анапластических астроцитом, глиобластом, олигодендроглиальных опухолей, эпендимальных опухолей, медуллобластом, опухолей шишковидной железы, менингеальных опухолей и опухолей зародышевых клеток.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что введение уменьшает один или несколько симптомов рака.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что введение снижает рост опухоли.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что введение обеспечивает одно или несколько из (i) уменьшения размера опухоли, (ii) выживаемости без прогрессирования, (iii) общей выживаемости, (iv) исходов, сообщаемых пациентами, (v) выживаемости без заболевания, (vi) объективного ответа, (vii) полного ответа, (viii) увеличения времени до прогрессирования, (ix) уменьшения применения кортикостероидов, (x) уменьшения поддерживающего лечения, (xi) снижения частоты судорог, (xii) снижения применения противосудорожных препаратов, (xiii) повышения качества жизни, (xiv) снижения неврологического дефицита и (xv) другого объективного ответа.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что введение осуществляют в комбинации с одним или несколькими дополнительными видами терапии или терапевтическими средствами.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 75 мг на основании формы свободного основания.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что доза составляет приблизительно 50 мг.

13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что начальная или нагрузочная доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что поддерживающая доза составляет приблизительно 50 мг/кг.

15. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что доза ONC-206 или его соли в объеме 10 мл/кг составляет от приблизительно 0,6 мг/л до приблизительно 10 мг/мл.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что доза составляет приблизительно 5 мг/мл.

17. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 12,5 мг/кг/день до приблизительно 25 мг/кг/день.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что доза составляет приблизительно 12,5 мг/кг/день.

19. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 8 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг.

20. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 5 мг/кг/день до приблизительно 50 мг/кг/день.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что доза составляет менее чем приблизительно 50 мг/кг/день.

22. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 1,7 мг/кг/день до приблизительно 16,7 мг/кг/день.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что доза составляет более чем приблизительно 16,7 мг/кг/день.

24. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что дозу вводят ежедневно, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, еженедельно, раз в две недели или ежемесячно.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что дозу вводят три раза в день, два раза в день, ежедневно, через день, каждый третий день, каждый четвертый день, каждый пятый день, каждый шестой день или еженедельно.

26. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что Стах составляет от приблизительно 4 мкМ до приблизительно 20 мкМ.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что конечный период полувыведения составляет приблизительно 6 часов.

28. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что распределение в целевой ткани относительно концентрации ONC-206 в плазме крови составляет по меньшей мере одно или несколько из в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз выше.

29. Способ по любому из пп. 1-28, отличающийся тем, что ONC-206 представлен в виде соли ди-HCl.

30. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что лечение относится к лечению рецидивирующего новообразования.

31. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что лечение отличается от лечения первой линии.

32. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что лечение осуществляют в отношении распространенного рака.

33. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что лечение осуществляют через по меньшей мере 30 дней после облучения.

34. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что лечение осуществляют через по меньшей мере 60 дней после облучения.

35. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что лечение осуществляют через по меньшей мере 90 дней после облучения.

36. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что лечение осуществляют

после хирургической резекции.

37. Способ по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что новообразование ЦНС представляет собой одно или несколько из рецидивирующих глиобластом, типов опухолей ЦНС 1, 2, 3 или 4 степени злокачественности согласно ВОЗ, инфильтрирующих глиальных новообразований, DMG H3K27M, DMG H3 K27-измененной, DMG H3 K27me-потери (H3K27me3), эпендимому, медуллобластомы, злокачественных менингиом и других редких первичных новообразований ЦНС.

38. Способ по любому из пп. 1-37, отличающийся тем, что введение контролируют с помощью одного или нескольких из DRD2, димера DRD2, ClpP, субстратов ClpP SDHA, SDHB и маркеров окислительного фосфорилирования, DRD5, экспрессии с-тус и n-тус.

39. Способ по любому из пп. 1-38, отличающийся тем, что частота объективного ответа измеряется с помощью одного или нескольких критериев RANO, общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и степени контроля заболевания.

40. Применение ONC-206, 7-бензил-4-(2,4-дифторбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-она или его соли в получении лекарственного препарата для лечения одного или нескольких видов рака.

41. Применение по п. 40, отличающееся тем, что рак представляет собой рак ЦНС.

42. Применение по п. 40 или п. 41, отличающееся тем, что рак представляет собой рак головного мозга.

43. Применение по любому из пп. 40-42, отличающееся тем, что рак представляет собой глиому.

44. Применение по любому из пп. 40-43, отличающееся тем, что рак выбран из группы, состоящей из одного или нескольких из глиом, глионейрональных опухолей и нейрональных опухолей, диффузных глиом взрослого типа, астроцитомы, IDH-мутантной, олигодендроглиомы, IDH-мутантной, и с совместной делецией 1p/19q, глиобластомы, IDH-дикого типа, диффузных глиом низкой степени злокачественности детского типа, диффузной астроцитомы, MYB- или MYBL1-измененной, ангиоцентрической глиомы, полиморфной нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности у лиц молодого возраста, диффузной глиомы низкой степени злокачественности, с изменением пути MAPK, диффузных глиом высокой степени злокачественности у детей, диффузной срединной глиомы, H3 K27-измененной, диффузной полушарной глиомы, H3 G34-мутантной, диффузной глиомы высокой степени злокачественности у детей, H3-дикого типа и IDH-дикого типа, полушарной глиомы у детей, ограниченной астроцитарной глиомы, пилоцитарной астроцитомы, астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными признаками, плеоморфной ксантоастроцитомы, субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы, хордоидной глиомы, астробластомы, MN1-измененной, глионейрональных и нейрональных опухолей, ганглиоглиомы, десмопластической ганглиоглиомы новорожденных/десмопластической астроцитомы новорожденных, дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли, диффузной глионейрональной опухоли с олигодендроглиома-подобными признакам и ядерными кластерами,

папиллярной глионейрональной опухоли, розеткообразующей глионейрональной опухоли, миксоидной глионейрональной опухоли, диффузной лептоменгиальной глионейрональной опухоли, ганглиоцитомы, многоузловой и вакуолизированной нейрональной опухоли, диспластической ганглиоцитомы мозжечка (болезни Лермитта-Дюкло), центральной нейроцитомы, экстравентрикулярной нейроцитомы, липонейроцитомы мозжечка, эпендимальных опухолей, супратенториальной эпендимомы, супратенториальной эпендимомы, положительной по ZFTA-слиянию, супратенториальной эпендимомы, положительной по YAP1-слиянию, эпендимомы задней ямки, эпендимомы задней ямки, группы PFA, эпендимомы задней ямки, группы PFB, эпендимома спинного мозга, эпендимома спинного мозга, MYCN-амплифицированной, миксопапиллярной эпендимомы, субэпендимомы, опухолей сосудистой сплетения, папилломы сосудистого сплетения, атипичной папилломы сосудистого сплетения, карциномы сосудистой сплетения, эмбриональных опухолей, медуллобластомы, медуллобластомы, молекулярно-определенной, медуллобластомы, WNT-активированной, медуллобластомы, SHH-активированной и TP53-дикого типа, медуллобластомы, SHH-активированной и TP53-мутантной, медуллобластомы, не-WNT/не-SHH, медуллобластом, гистологически определенных, других эмбриональных опухолей ЦНС, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, крибриформной нейроэпителиальной опухоли, эмбриональной опухоли с многослойными розетками, нейробластомы ЦНС, FOXR2-активированной, опухоли ЦНС с внутренней тандемной дубликацией BCOR, эмбриональной опухоли ЦНС, опухолей шишковидной железы, пинеоцитомы, паренхиматозной опухоли шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластомы, папиллярной опухоли шишковидной области, десмопластической миксоидной опухоли шишковидной области, SMARCB1-мутантной, опухолей черепных и параспинальных нервов, шванномы, нейрофибромы, периневромы, гибридной опухоли нервной оболочки, злокачественной меланотической опухоли нервной оболочки, злокачественной опухоли оболочки периферического нерва, парагангиомы, менингиом, менингиомы, мезенхимальной, неменинготелиальных опухолей, опухолей мягких тканей, фибробластических и миофибробластных опухолей, одиночной фиброзной опухоли, сосудистых опухолей, гемангиом и сосудистых пороков развития, гемангиобластомы, опухолей скелетных мышц, рабдомиосаркомы, неопределенной дифференциации, внутричерепной мезенхимальной опухоли, положительной по FET-CREB-слиянию, CIC-реаранжированной саркомы, первичной внутричерепной саркомы, DICER1-мутантной, саркомы Юинга, хондро-костных опухолей, хондрогенных опухолей, мезенхимальной хондросаркомы, хондросаркомы, нотохордальных опухолей, хордомы (в том числе низкодифференцированной хордомы), меланоцитарных опухолей, диффузных менингеальных меланоцитарных новообразований, менингеального меланоцитоза и менингеального меланоматоза, ограниченных менингеальных меланоцитарных новообразований, менингеальной меланоцитомы и менингеальной меланомы, гематолимфоидных опухолей, лимфом, лимфом ЦНС, первичной диффузной

крупноклеточной В-клеточной лимфомы ЦНС, иммунодефицит-ассоциированной лимфомы ЦНС, лимфоматоидного гранулематоза, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, различных редких лимфом в ЦНС, MALT-лимфомы твердой мозговой оболочки, других В-клеточных лимфом низкой степени злокачественности ЦНС, анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK+/ALK-), Т-клеточных и NK/Т-клеточных лимфом, гистиоцитарных опухолей, болезнь Эрдгейма-Честера, болезнь Розаи-Дорфмана, ювенильной ксантогранулемы, гистиоцитоза из клеток Лангерганса, гистиоцитарной саркомы, герминогенных опухолей, зрелой тератомы, незрелой тератомы, тератомы со злокачественным новообразованием соматического типа, герминомы, эмбриональной карциномы, опухоли желточного мешка, хориокарциномы, смешанной опухоли зародышевых клеток, опухоли селлярной области, адамантоматозной краниофарингиомы, папиллярной краниофарингиомы, питуцитомы, зернистоклеточной опухоли селлярной области и веретенноклеточной онкоцитомы, аденомы гипофиза/PitNET, бластомы гипофиза, метастазов в ЦНС, метастазов в паренхиме головного и спинного мозга и метастазов в мозговые оболочки.

45. Применение по п. 40, отличающееся тем, что рак представляет собой одно или несколько из пилоцитарных астроцитом, диффузных астроцитом, анапластических астроцитом, глиобластом, олигодендроглиальных опухолей, эпендимальных опухолей, медуллобластом, опухолей шишковидной железы, менингеальных опухолей и опухолей зародышевых клеток.

46. Применение по любому из пп. 40-45, отличающееся тем, что введение уменьшает один или несколько симптомов рака.

47. Применение по любому из пп. 40-46, отличающееся тем, что введение снижает рост опухоли.

48. Применение по любому из пп. 40-47, отличающееся тем, что введение обеспечивает одно или несколько из (i) уменьшения размера опухоли, (ii) выживаемости без прогрессирования, (iii) общей выживаемости, (iv) исходов, сообщаемых пациентами, (v) выживаемости без заболевания, (vi) объективного ответа, (vii) полного ответа, (viii) увеличения времени до прогрессирования, (ix) уменьшения применения кортикостероидов, (x) уменьшения поддерживающего лечения, (xi) снижения частоты судорог, (xii) снижения применения противосудорожных препаратов, (xiii) повышения качества жизни, (xiv) снижения неврологического дефицита и (xv) другого объективного ответа.

49. Применение по любому из пп. 40-48, отличающееся тем, что введение осуществляют в комбинации с одним или несколькими дополнительными видами терапии или терапевтическими средствами.

50. Применение по любому из пп. 40-49, отличающееся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 75 мг на основании формы свободного основания.

51. Применение по п. 50, отличающееся тем, что доза составляет приблизительно

50 мг.

52. Применение по любому из пп. 40-51, отличающееся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 1000 мг/кг.

53. Применение по п. 52, отличающееся тем, что доза составляет приблизительно 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг или 50 мг/кг.

54. Применение по любому из пп. 40-53, отличающееся тем, что доза ONC-206 или его соли в объеме 10 мл/кг составляет от приблизительно 0,6 мг/л до приблизительно 10 мг/мл.

55. Применение по п. 54, отличающееся тем, что доза составляет приблизительно 5 мг/мл.

56. Применение по любому из пп. 40-55, отличающееся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 12,5 мг/кг/день до приблизительно 25 мг/кг/день.

57. Применение по п. 56, отличающееся тем, что доза составляет приблизительно 12,5 мг/кг/день.

58. Применение по любому из пп. 40-57, отличающееся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 8 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг.

59. Применение по любому из пп. 40-58, отличающееся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 5 мг/кг/день до приблизительно 50 мг/кг/день.

60. Применение по п. 59, отличающееся тем, что доза составляет менее чем приблизительно 50 мг/кг/день.

61. Применение по любому из пп. 40-60, отличающееся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 1,7 мг/кг/день до приблизительно 16,7 мг/кг/день.

62. Применение по п. 61, отличающееся тем, что доза составляет более чем приблизительно 16,7 мг/кг/день.

63. Применение по любому из пп. 40-62, отличающееся тем, что дозу вводят ежедневно, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, еженедельно, раз в две недели или ежемесячно.

64. Применение по п. 63, отличающееся тем, что дозу вводят три раза в день, два раза в день, ежедневно, через день, каждый третий день, каждый четвертый день, каждый пятый день, каждый шестой день или еженедельно.

65. Применение по любому из пп. 40-64, отличающееся тем, что Стах составляет от приблизительно 4 мкМ до приблизительно 20 мкМ.

66. Применение по п. 65, отличающееся тем, что конечный период полувыведения составляет приблизительно 6 часов.

67. Применение по любому из пп. 40-66, отличающееся тем, что распределение в целевой ткани относительно концентрации ONC-206 в плазме крови составляет по меньшей мере одно или несколько из в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз выше.

68. Применение по любому из пп. 40-67, отличающееся тем, что ONC-206 представлен в виде соли ди-HCl.

69. Применение по любому из пп. 40-68, отличающееся тем, что лечение относится

к лечению рецидивирующего новообразования.

70. Применение по любому из пп. 40-69, отличающееся тем, что лечение отличается от лечения первой линии.

71. Применение по любому из пп. 40-68, отличающееся тем, что лечение осуществляют в отношении распространенного рака.

72. Применение по любому из пп. 40-68, отличающееся тем, что лечение осуществляют через по меньшей мере 30 дней после облучения.

73. Применение по любому из пп. 40-68, отличающееся тем, что лечение осуществляют через по меньшей мере 60 дней после облучения.

74. Применение по любому из пп. 40-68, отличающееся тем, что лечение осуществляют через по меньшей мере 90 дней после облучения.

75. Применение по любому из пп. 40-68, отличающееся тем, что лечение осуществляют после хирургической резекции.

76. Применение по любому из пп. 40-75, отличающееся тем, что новообразование ЦНС представляет собой одно или несколько из рецидивирующей глиобластомы, типов опухолей ЦНС 1, 2, 3 и 4 степени злокачественности согласно ВОЗ, инфильтрирующих глиальных новообразований, DMG H3K27M, DMG H3 K27-измененной, DMG H3 K27me-потери (H3K27me3), эпендимомы, медуллобластомы, злокачественных менингиом и других редких первичных новообразований ЦНС.

77. Применение по любому из пп. 40-76, отличающееся тем, что введение контролируют с помощью одного или нескольких из DRD2, димера DRD2, ClpP, субстратов ClpP SDHA, SDHB и маркеров окислительного фосфорилирования, DRD5, экспрессии c-тус и n-тус.

78. Применение по любому из пп. 40-77, отличающееся тем, что частота объективного ответа измеряется с помощью одного или нескольких критериев RANO, общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и степени контроля заболевания.

79. Соединение ONC-206, 7-бензил-4-(2,4-дифторбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-она или его соли для применения в получении лекарственного препарата для лечения одного или нескольких видов рака.

80. Соединение по п. 79, отличающееся тем, что рак представляет собой рак ЦНС.

81. Соединение по п. 79 или п. 80, отличающееся тем, что рак представляет собой рак головного мозга.

82. Соединение по любому из пп. 79-81, отличающееся тем, что рак представляет собой глиому.

83. Соединение по любому из пп. 79-82, отличающееся тем, что рак выбран из группы, состоящей из одного или нескольких из глиом, глионейрональных опухолей и нейрональных опухолей, диффузных глиом взрослого типа, астроцитомы, IDH-мутантной, олигодендроглиомы, IDH-мутантной, и с совместной делецией 1p/19q, глиобластомы, IDH-дикого типа, диффузных глиом низкой степени злокачественности детского типа,

диффузной астроцитомы, MYB- или MYBL1-измененной, ангиоцентрической глиомы, полиморфной нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности у лиц молодого возраста, диффузной глиомы низкой степени злокачественности, с изменением пути MAPK, диффузных глиом высокой степени злокачественности у детей, диффузной срединной глиомы, H3 K27-измененной, диффузной полушарной глиомы, H3 G34-мутантной, диффузной глиомы высокой степени злокачественности у детей, H3-дикого типа и IDH-дикого типа, полушарной глиомы у детей, ограниченной астроцитарной глиомы, пилоцитарной астроцитомы, астроцитомы высокой степени злокачественности с пилоидными признаками, плеоморфной ксантоастроцитомы, субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы, хордоидной глиомы, астробластомы, MN1-измененной, глионейрональных и нейрональных опухолей, ганглиоглиомы, десмопластической ганглиоглиомы новорожденных/десмопластической астроцитомы новорожденных, дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли, диффузной глионейрональной опухоли с олигодендроглиома-подобными признакам и ядерными кластерами, папиллярной глионейрональной опухоли, розеткообразующей глионейрональной опухоли, миксоидной глионейрональной опухоли, диффузной лептоменгиальной глионейрональной опухоли, ганглиоцитомы, многоузловой и вакуолизированной нейрональной опухоли, диспластической ганглиоцитомы мозжечка (болезни Лермитта-Дюкло), центральной нейроцитомы, экстравентрикулярной нейроцитомы, липонейроцитомы мозжечка, эпендимальных опухолей, супратенториальной эпендимомы, супратенториальной эпендимомы, положительной по ZFTA-слиянию, супратенториальной эпендимомы, положительной по YAP1-слиянию, эпендимомы задней ямки, эпендимомы задней ямки, группы PFA, эпендимомы задней ямки, группы PFB, эпендимома спинного мозга, эпендимома спинного мозга, MYCN-амплифицированной, миксопапиллярной эпендимомы, субэпендимомы, опухолей сосудистой сплетения, папилломы сосудистого сплетения, атипичной папилломы сосудистого сплетения, карциномы сосудистой сплетения, эмбриональных опухолей, медуллобластомы, медуллобластомы, молекулярно-определенной, медуллобластомы, WNT-активированной, медуллобластомы, SHH-активированной и TP53-дикого типа, медуллобластомы, SHH-активированной и TP53-мутантной, медуллобластомы, не-WNT/не-SHH, медуллобластом, гистологически определенных, других эмбриональных опухолей ЦНС, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, крибриформной нейроэпителиальной опухоли, эмбриональной опухоли с многослойными розетками, нейробластомы ЦНС, FOXR2-активированной, опухоли ЦНС с внутренней тандемной дупликацией BCOR, эмбриональной опухоли ЦНС, опухолей шишковидной железы, пинеоцитомы, паренхиматозной опухоли шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластомы, папиллярной опухоли шишковидной области, десмопластической миксоидной опухоли шишковидной области, SMARCB1-мутантной, опухолей черепных и параспинальных нервов, шванномы, нейрофибромы, периневромы, гибридной опухоли нервной оболочки, злокачественной меланотической опухоли нервной оболочки,

злокачественной опухоли оболочки периферического нерва, параганглиомы, менингиом, менингиомы, мезенхимальной, неменинготелиальных опухолей, опухолей мягких тканей, фибробластических и миофибробластных опухолей, одиночной фиброзной опухоли, сосудистых опухолей, гемангиом и сосудистых пороков развития, гемангиобластомы, опухолей скелетных мышц, рабдомиосаркомы, неопределенной дифференциации, внутричерепной мезенхимальной опухоли, положительной по FET-CREB-слиянию, CIC-реаранжированной саркомы, первичной внутричерепной саркомы, DICER1-мутантной, саркомы Юинга, хондро-костных опухолей, хондрогенных опухолей, мезенхимальной хондросаркомы, хондросаркомы, нотохордальных опухолей, хордомы (в том числе низкодифференцированной хордомы), меланоцитарных опухолей, диффузных менингеальных меланоцитарных новообразований, менингеального меланоцитоза и менингеального меланоматоза, ограниченных менингеальных меланоцитарных новообразований, менингеальной меланоцитомы и менингеальной меланомы, гематолимфоидных опухолей, лимфом, лимфом ЦНС, первичной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы ЦНС, иммунодефицит-ассоциированной лимфомы ЦНС, лимфоматоидного гранулематоза, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, различных редких лимфом в ЦНС, MALT-лимфомы твердой мозговой оболочки, других В-клеточных лимфом низкой степени злокачественности ЦНС, анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK+/ALK-), Т-клеточных и NK/Т-клеточных лимфом, гистиоцитарных опухолей, болезнь Эрдгейма-Честера, болезнь Розаи-Дорфмана, ювенильной ксантогранулемы, гистиоцитоза из клеток Лангерганса, гистиоцитарной саркомы, герминогенных опухолей, зрелой тератомы, незрелой тератомы, тератомы со злокачественным новообразованием соматического типа, герминомы, эмбриональной карциномы, опухоли желточного мешка, хориокарциномы, смешанной опухоли зародышевых клеток, опухоли селлярной области, адамантоматозной краниофарингиомы, папиллярной краниофарингиомы, питуицитомы, зернистоклеточной опухоли селлярной области и веретенноклеточной онкоцитомы, аденомы гипофиза/PitNET, бластомы гипофиза, метастазов в ЦНС, метастазов в паренхиму головного и спинного мозга и метастазов в мозговые оболочки.

84. Соединение по п. 79, отличающееся тем, что рак представляет собой одно или несколько из пилоцитарных астроцитом, диффузных астроцитом, анапластических астроцитом, глиобластом, олигодендроглиальных опухолей, эпендимальных опухолей, медуллобластом, опухолей шишковидной железы, менингеальных опухолей и опухолей зародышевых клеток.

85. Соединение по любому из пп. 79-84, отличающееся тем, что введение уменьшает один или несколько симптомов рака.

86. Соединение по любому из пп. 79-85, отличающееся тем, что введение снижает рост опухоли.

87. Соединение по любому из пп. 79-86, отличающееся тем, что введение обеспечивает одно или несколько из (i) уменьшения размера опухоли, (ii) выживаемости

без прогрессирования, (iii) общей выживаемости, (iv) исходов, сообщаемых пациентами, (v) выживаемости без заболевания, (vi) объективного ответа, (vii) полного ответа, (viii) увеличения времени до прогрессирования, (ix) уменьшения применения кортикостероидов, (x) уменьшения поддерживающего лечения, (xi) снижения частоты судорог, (xii) снижения применения противосудорожных препаратов, (xiii) повышения качества жизни, (xiv) снижения неврологического дефицита и (xv) другого объективного ответа.

88. Соединение по любому из пп. 79-87, отличающееся тем, что введение осуществляют в комбинации с одним или несколькими дополнительными видами терапии или терапевтическими средствами.

89. Соединение по любому из пп. 79-88, отличающееся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 75 мг на основании формы свободного основания.

90. Применение по п. 89, отличающееся тем, что доза составляет приблизительно 50 г.

91. Соединение по любому из пп. 79-88, отличающееся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 1000 мг/кг.

92. Применение по п. 91, отличающееся тем, что доза составляет приблизительно 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг или 50 мг/кг.

93. Соединение по любому из пп. 79-88, отличающееся тем, что доза ONC-206 или его соли в объеме 10 мл/кг составляет от приблизительно 0,6 мг/л до приблизительно 10 мг/мл.

94. Применение по п. 93, отличающееся тем, что доза составляет приблизительно 5 мг/мл.

95. Соединение по любому из пп. 79-88, отличающееся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 12,5 мг/кг/день до приблизительно 25 мг/кг/день.

96. Применение по п. 95, отличающееся тем, что доза составляет приблизительно 12,5 мг/кг/день.

97. Соединение по любому из пп. 79-88, отличающееся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 8 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг.

98. Соединение по любому из пп. 79-88, отличающееся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 5 мг/кг/день до приблизительно 50 мг/кг/день.

99. Применение по п. 98, отличающееся тем, что доза составляет менее чем приблизительно 50 мг/кг/день.

100. Соединение по любому из пп. 79-88, отличающееся тем, что доза ONC-206 или его соли составляет от приблизительно 1,7 мг/кг/день до приблизительно 16,7 мг/кг/день.

101. Применение по п. 100, отличающееся тем, что доза составляет более чем приблизительно 16,7 мг/кг/день.

102. Соединение по любому из пп. 79-101, отличающееся тем, что дозу вводят ежедневно, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю,

шесть раз в неделю, еженедельно, раз в две недели или ежемесячно.

103. Применение по п. 102, отличающееся тем, что дозу вводят три раза в день, два раза в день, ежедневно, через день, каждый третий день, каждый четвертый день, каждый пятый день, каждый шестой день или еженедельно.

104. Соединение по любому из пп. 79-103, отличающееся тем, что Стах составляет от приблизительно 4 мкМ до приблизительно 20 мкМ.

105. Применение по п. 104, отличающееся тем, что конечный период полувыведения составляет приблизительно 6 часов.

106. Соединение по любому из пп. 79-105, отличающееся тем, что распределение в целевой ткани относительно концентрации ONC-206 в плазме крови составляет по меньшей мере одно или несколько из в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз выше.

107. Соединение по любому из пп. 79-106, отличающееся тем, что ONC-206 представлен в виде соли ди-HCl.

108. Соединение по любому из пп. 79-107, отличающееся тем, что лечение относится к лечению рецидивирующего новообразования.

109. Соединение по любому из пп. 79-107, отличающееся тем, что лечение отличается от лечения первой линии.

110. Соединение по любому из пп. 79-107, отличающееся тем, что лечение осуществляют в отношении распространенного рака.

111. Соединение по любому из пп. 79-107, отличающееся тем, что лечение осуществляют через по меньшей мере 30 дней после облучения.

112. Соединение по любому из пп. 79-107, отличающееся тем, что лечение осуществляют через по меньшей мере 60 дней после облучения.

113. Соединение по любому из пп. 79-107, отличающееся тем, что лечение осуществляют через по меньшей мере 90 дней после облучения.

114. Соединение по любому из пп. 79-107, отличающееся тем, что лечение осуществляют после хирургической резекции.

115. Соединение по любому из пп. 79-114, отличающееся тем, что новообразование ЦНС представляет собой одно или несколько из рецидивирующей глиобластомы, инфильтрирующих глиальных новообразований 2 и 3 степени злокачественности согласно ВОЗ, DMG H3K27M, DMG H3 K27-измененной, DMG H3 K27me-потери (H3K27me3), эпендимомы, медуллобластомы, злокачественных менингиом и других редких первичных новообразований ЦНС.

116. Соединение по любому из пп. 79-115, отличающееся тем, что введение контролируют с помощью одного или нескольких из DRD2, димера DRD2, ClpP, субстратов ClpP SDHA, SDHB и маркеров окислительного фосфорилирования, DRD5, экспрессии с-тус и n-тус.

117. Соединение по любому из пп. 79-116, отличающееся тем, что частота объективного ответа измеряется с помощью одного или нескольких критериев RANO, общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и степени контроля

заболевания.

118. Способ, применение или соединение для применения в лечении одного или нескольких видов рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение ONC-206: 7-бензил-4-(2,4-дифторбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-она или его соли в дозе приблизительно 50 мг два раза в день в течение трех последовательных дней.

119. Способ, применение или соединение для применения по п. 118, отличающиеся тем, что за введением в течение трех последовательных дней следуют четыре дня без введения дозы ONC-206.

120. Способ, применение или соединение для применения по п. 118 или п. 119, отличающиеся тем, что рак представляет собой рак ЦНС.

121. Способ, применение или соединение для применения по пп. 118-120, отличающиеся тем, что рак представляет собой рак головного мозга.

122. Способ, применение или соединение для применения по любому из пп. 118-121, отличающиеся тем, что рак представляет собой глиому.

123. Способ, применение или соединение для применения по любому из пп. 118-122, отличающиеся тем, что рак выбран из группы, состоящей из одного или нескольких из глиом, глионейрональных опухолей и нейрональных опухолей, диффузных глиом взрослого типа, астроцитомы, IDH-мутантной, олигодендроглиомы, IDH-мутантной, и с совместной делецией 1p/19q, глиобластомы, IDH-дикого типа, диффузных глиом низкой степени злокачественности детского типа, диффузной астроцитомы, MYB- или MYBL1-измененной, ангиоцентрической глиомы, полиморфной нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности у лиц молодого возраста, диффузной глиомы низкой степени злокачественности, с изменением пути MAPK, диффузных глиом высокой степени злокачественности у детей, диффузной срединной глиомы, H3 K27-измененной, диффузной полушарной глиомы, H3 G34-мутантной, диффузной глиомы высокой степени злокачественности у детей, H3-дикого типа и IDH-дикого типа, полушарной глиомы у детей, ограниченной астроцитарной глиомы, пилоцитарной астроцитомы, астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными признаками, плеоморфной ксантоастроцитомы, субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы, хордоидной глиомы, астробластомы, MN1-измененной, глионейрональных и нейрональных опухолей, ганглиоглиомы, десмопластической ганглиоглиомы новорожденных/десмопластической астроцитомы новорожденных, дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли, диффузной глионейрональной опухоли с олигодендроглиома-подобными признакам и ядерными кластерами, папиллярной глионейрональной опухоли, розеткообразующей глионейрональной опухоли, миксоидной глионейрональной опухоли, диффузной лептоменгиальной глионейрональной опухоли, ганглиоцитомы, многоузловой и вакуолизированной нейрональной опухоли, диспластической ганглиоцитомы мозжечка (болезни Лермитта-Дюкло), центральной нейроцитомы, экстравентрикулярной нейроцитомы, липонейроцитомы мозжечка, эпендимальных опухолей,

супратенториальной эпендимомы, супратенториальной эпендимомы, положительной по ZFTA-слиянию, супратенториальной эпендимомы, положительной по YAP1-слиянию, эпендимомы задней ямки, эпендимомы задней ямки, группы PFA, эпендимомы задней ямки, группы PFB, эпендимома спинного мозга, эпендимома спинного мозга, MYCN-амплифицированной, миксопапиллярной эпендимомы, субэпендимомы, опухолей сосудистой сплетения, папилломы сосудистого сплетения, атипичной папилломы сосудистого сплетения, карциномы сосудистой сплетения, эмбриональных опухолей, медуллобластомы, медуллобластомы, молекулярно-определенной, медуллобластомы, WNT-активированной, медуллобластомы, SHH-активированной и TP53-дикого типа, медуллобластомы, SHH-активированной и TP53-мутантной, медуллобластомы, не-WNT/не-SHH, медуллобластом, гистологически определенных, других эмбриональных опухолей ЦНС, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, крибриформной нейроэпителиальной опухоли, эмбриональной опухоли с многослойными розетками, нейробластомы ЦНС, FOXR2-активированной, опухоли ЦНС с внутренней тандемной дупликацией BCOR, эмбриональной опухоли ЦНС, опухолей шишковидной железы, пинеоцитомы, паренхиматозной опухоли шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластомы, папиллярной опухоли шишковидной области, десмопластической миксоидной опухоли шишковидной области, SMARCB1-мутантной, опухолей черепных и параспинальных нервов, шванномы, нейрофибромы, периневромы, гибридной опухоли нервной оболочки, злокачественной меланотической опухоли нервной оболочки, злокачественной опухоли оболочки периферического нерва, параганглиомы, менингиом, менингиомы, мезенхимальной, неменинготелиальных опухолей, опухолей мягких тканей, фибробластических и миофибробластных опухолей, одиночной фиброзной опухоли, сосудистых опухолей, гемангиом и сосудистых пороков развития, гемангиобластомы, опухолей скелетных мышц, рабдомиосаркомы, неопределенной дифференциации, внутричерепной мезенхимальной опухоли, положительной по FET-CREB-слиянию, CIC-реаранжированной саркомы, первичной внутричерепной саркомы, DICER1-мутантной, саркомы Юинга, хондро-костных опухолей, хондрогенных опухолей, мезенхимальной хондросаркомы, хондросаркомы, нотохордальных опухолей, хордомы (в том числе низкодифференцированной хордомы), меланоцитарных опухолей, диффузных менингеальных меланоцитарных новообразований, менингеального меланоцитоза и менингеального меланоматоза, ограниченных менингеальных меланоцитарных новообразований, менингеальной меланоцитомы и менингеальной меланомы, гематолимфоидных опухолей, лимфом, лимфом ЦНС, первичной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы ЦНС, иммунодефицит-ассоциированной лимфомы ЦНС, лимфоматоидного гранулематоза, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, различных редких лимфом в ЦНС, MALT-лимфомы твердой мозговой оболочки, других В-клеточных лимфом низкой степени злокачественности ЦНС, анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK+/ALK-), Т-клеточных и NK/Т-клеточных лимфом, гистиоцитарных опухолей, болезнь Эрдгейма-Честера, болезнь Розаи-

Дорфмана, ювенильной ксантогранулемы, гистиоцитоза из клеток Лангерганса, гистиоцитарной саркомы, герминогенных опухолей, зрелой тератомы, незрелой тератомы, тератомы со злокачественным новообразованием соматического типа, герминомы, эмбриональной карциномы, опухоли желточного мешка, хориокарциномы, смешанной опухоли зародышевых клеток, опухоли селлярной области, адамантоматозной краниофарингиомы, папиллярной краниофарингиомы, питуицитомы, зернистоклеточной опухоли селлярной области и веретенноклеточной онкоцитомы, аденомы гипофиза/PitNET, бластомы гипофиза, метастазов в ЦНС, метастазов в паренхиму головного и спинного мозга и метастазов в мозговые оболочки.

124. Способ, применение или соединение для применения по любому из пп. 118-123, отличающиеся тем, что рак представляет собой новообразование ЦНС, выбранное из группы, состоящей из одного или нескольких из пилоцитарных астроцитом, диффузных астроцитом, анапластических астроцитом, глиобластом, олигодендроглиальных опухолей, эпендимальных опухолей, медуллобластом, опухолей шишковидной железы, менингеальных опухолей и опухолей зародышевых клеток.

125. Способ, применение или соединение для применения по любому из пп. 118-124, отличающиеся тем, что введение уменьшает один или несколько симптомов рака.

126. Способ, применение или соединение для применения по любому из пп. 118-125, отличающиеся тем, что введение снижает рост опухоли.

127. Способ, применение или соединение для применения по любому из пп. 118-126, отличающиеся тем, что введение обеспечивает одно или несколько из (i) уменьшения размера опухоли, (ii) выживаемости без прогрессирования, (iii) общей выживаемости, (iv) исходов, сообщаемых пациентами, (v) выживаемости без заболевания, (vi) объективного ответа, (vii) полного ответа, (viii) увеличения времени до прогрессирования, (ix) уменьшения применения кортикостероидов, (x) уменьшения поддерживающего лечения, (xi) снижения частоты судорог, (xii) снижения применения противосудорожных препаратов, (xiii) повышения качества жизни, (xiv) снижения неврологического дефицита и (xv) другого объективного ответа.

128. Способ, применение или соединение для применения по любому из пп. 118-127, отличающиеся тем, что общая недельная доза ONC-206 составляет приблизительно 300 мг.

129. Способ, применение или соединение для применения по любому из пп. 118-128, отличающиеся тем, что общая недельная AUC_{last} составляет менее чем приблизительно 5270 ч*нг/мл.

130. Режим введения дозы, включающий:

введение дозы ONC-206: 7-бензил-4-(2,4-дифторбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-она или его соли два раза в день в течение по меньшей мере одного дня с последующим перерывом во введении лекарственного средства в течении по меньшей мере одного дня.

131. Режим введения дозы по п. 130, отличающийся тем, что ONC-206 вводят два

раза в день в течение двух или более последовательных дней, после чего следует перерыв во введении лекарственного средства в течение по меньшей мере одного дня.

132. Режим введения дозы по п. 130 или п. 131, отличающийся тем, что ONC-206 вводят два раза в день в течение двух или более последовательных дней, после чего следует перерыв во введении лекарственного средства в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

133. Режим введения дозы по любому из пп. 130-132, отличающийся тем, что ONC-206 вводят два раза в день в течение трех или более последовательных дней, после чего следует перерыв во введении лекарственного средства в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

134. Режим введения дозы по любому из пп. 130-133, отличающийся тем, что ONC-206 вводят два раза в день в течение трех или более последовательных дней, после чего следует перерыв во введении лекарственного средства в течение по меньшей мере трех последовательных дней.

135. Режим введения дозы по любому из пп. 130-134, отличающийся тем, что ONC-206 вводят два раза в день в течение трех или более последовательных дней, после чего следует перерыв во введении лекарственного средства в течение по меньшей мере четырех последовательных дней.

136. Режим введения дозы по любому из пп. 130-135, отличающийся тем, что доза ONC-206 составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 150 мг.

137. Режим введения дозы по любому из пп. 130-136, отличающийся тем, что доза ONC-206 составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 100 мг.

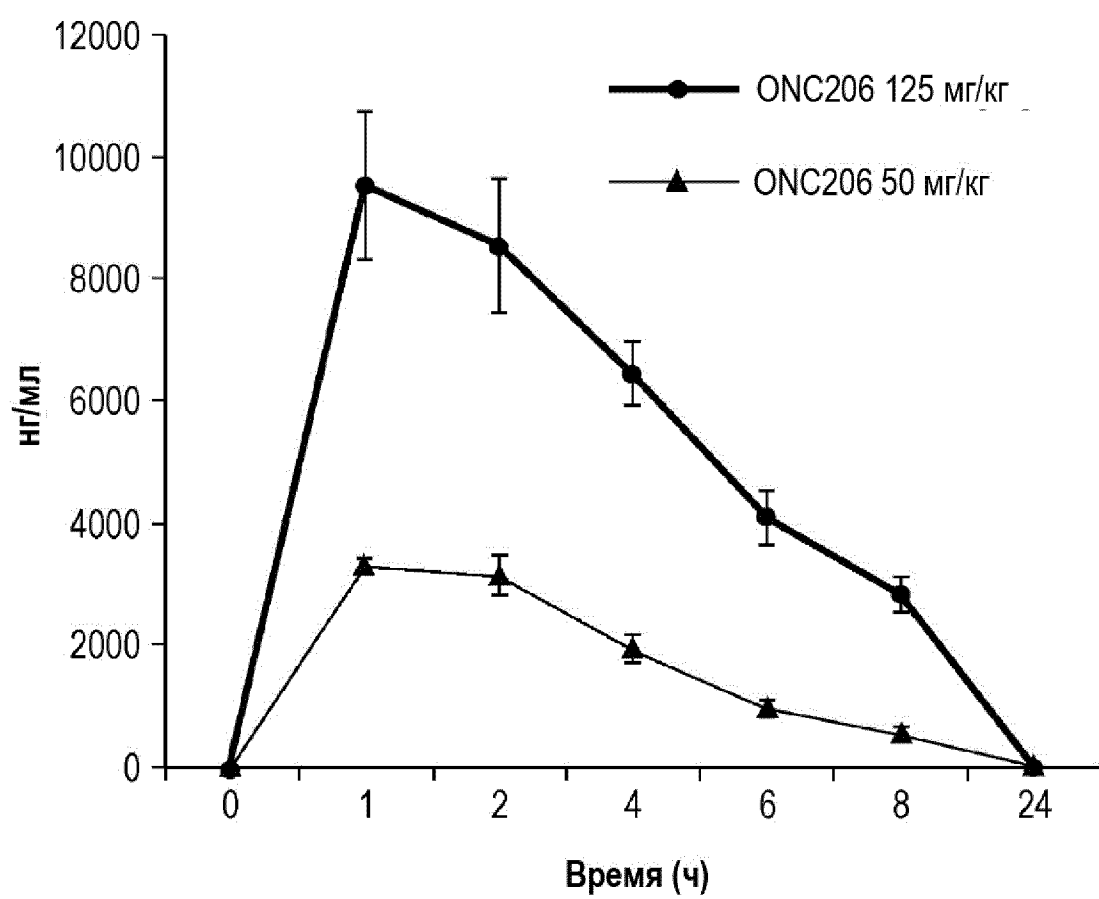
138. Режим введения дозы по любому из пп. 130-137, отличающийся тем, что доза ONC-206 составляет 25 мг, 50 мг, 75 мг или 100 мг.

139. Режим введения дозы по любому из пп. 130-138, отличающийся тем, что доза ONC-206 составляет 50 мг.

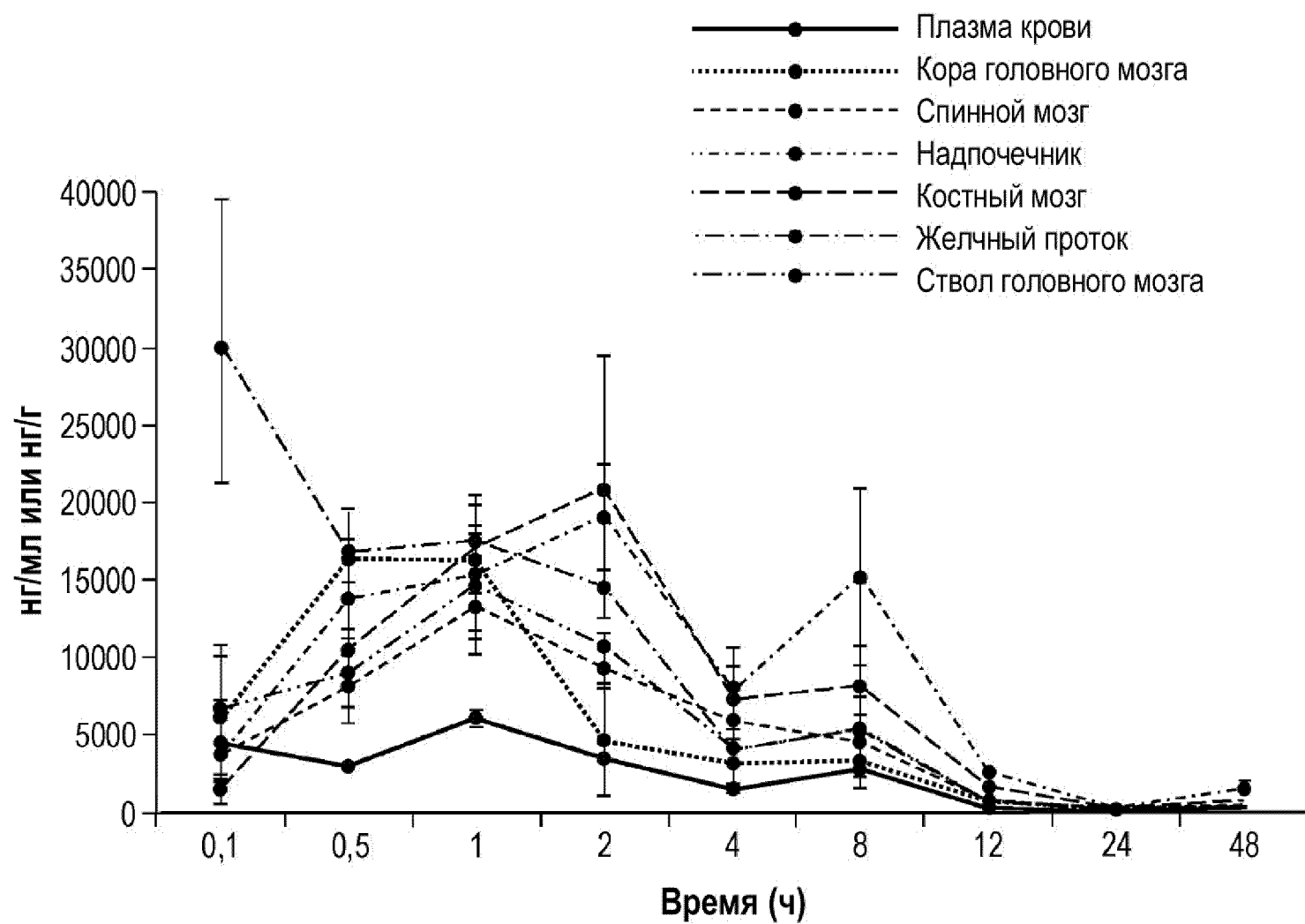
140. Режим введения дозы по любому из пп. 130-139, отличающийся тем, что режим дополнительно включает введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

141. Режим введения дозы по любому из пп. 130-140, отличающийся тем, что режим дополнительно включает ультразвуковую визуализацию.

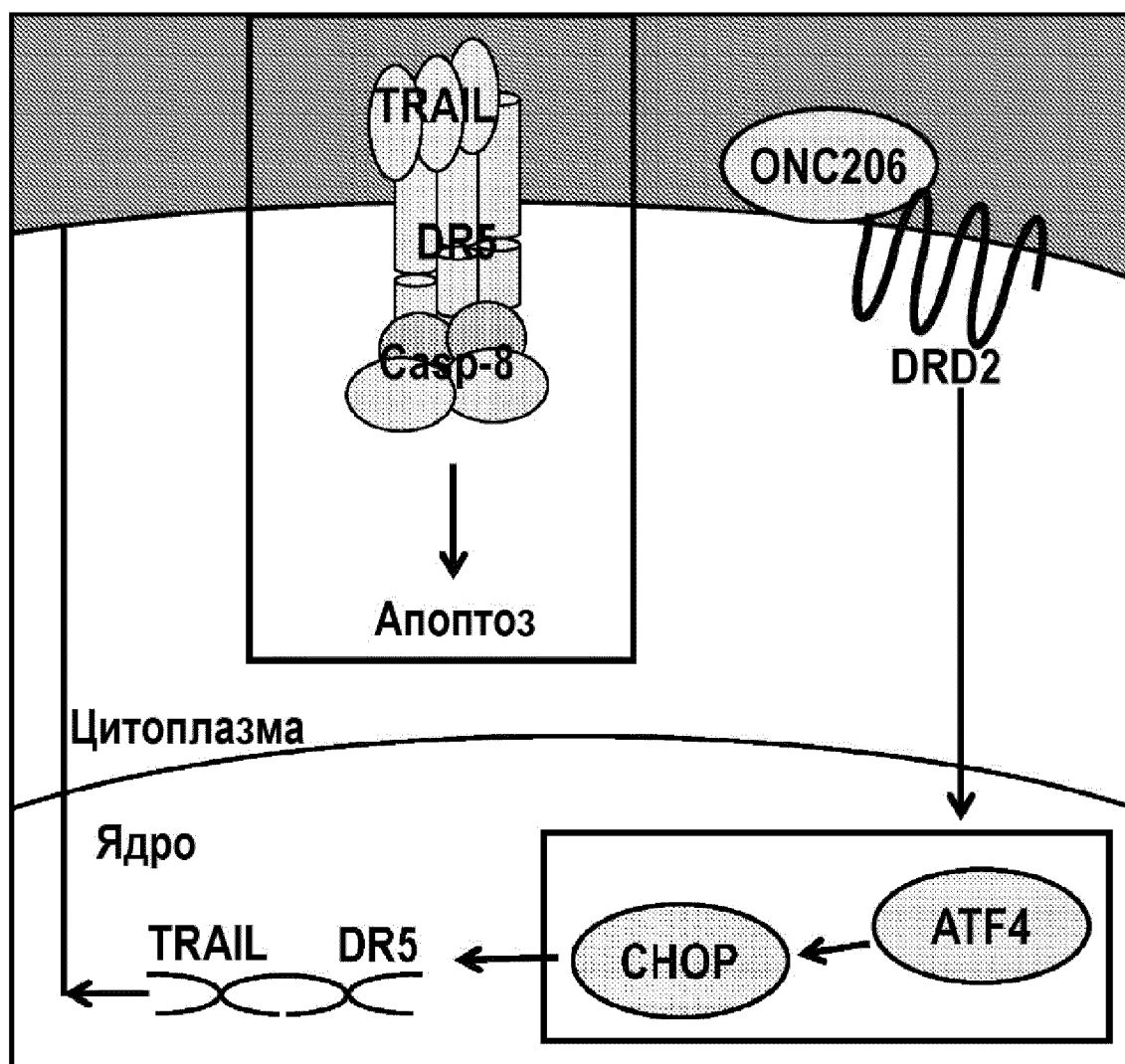
По доверенности



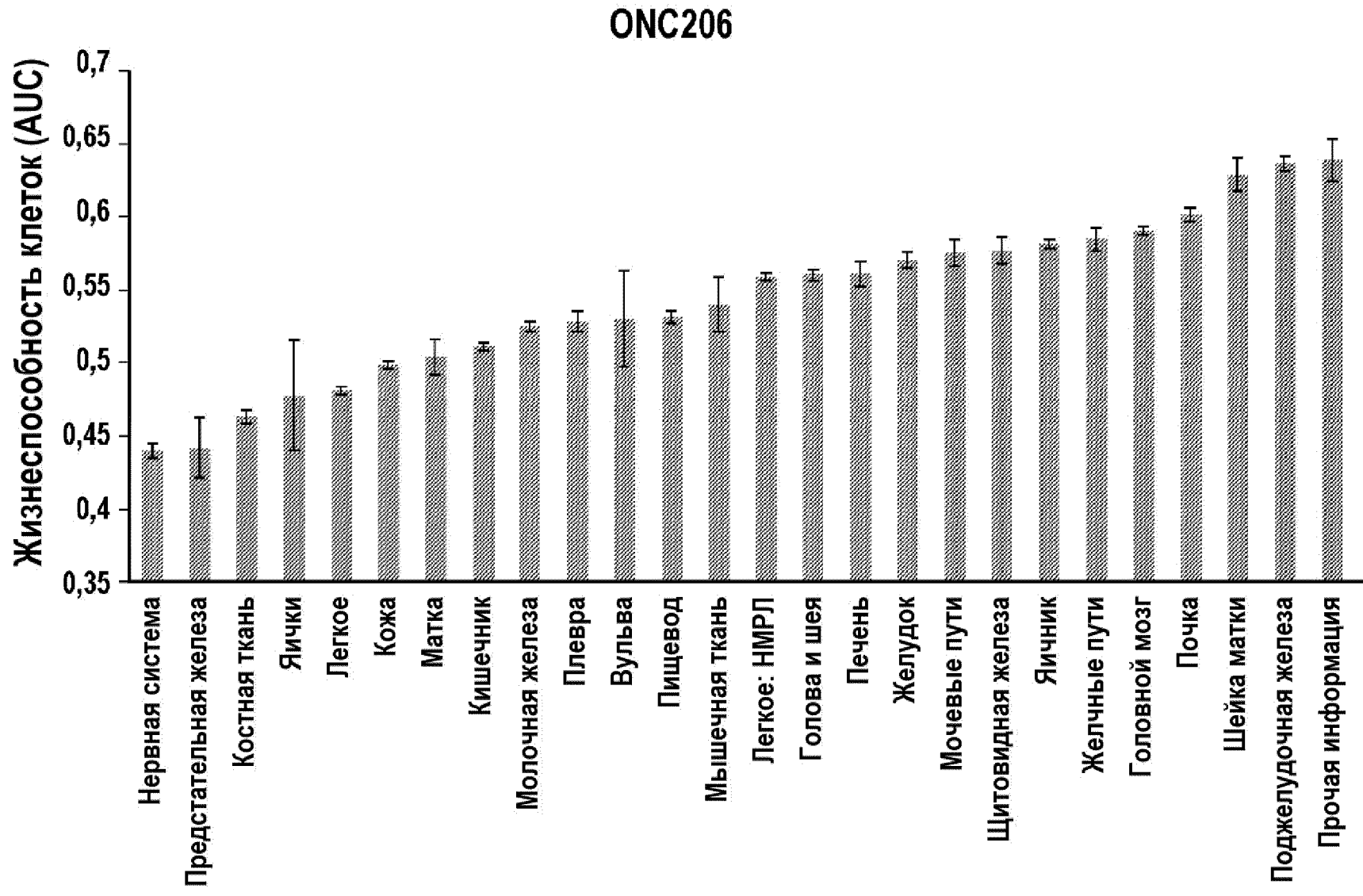
Фиг. 1

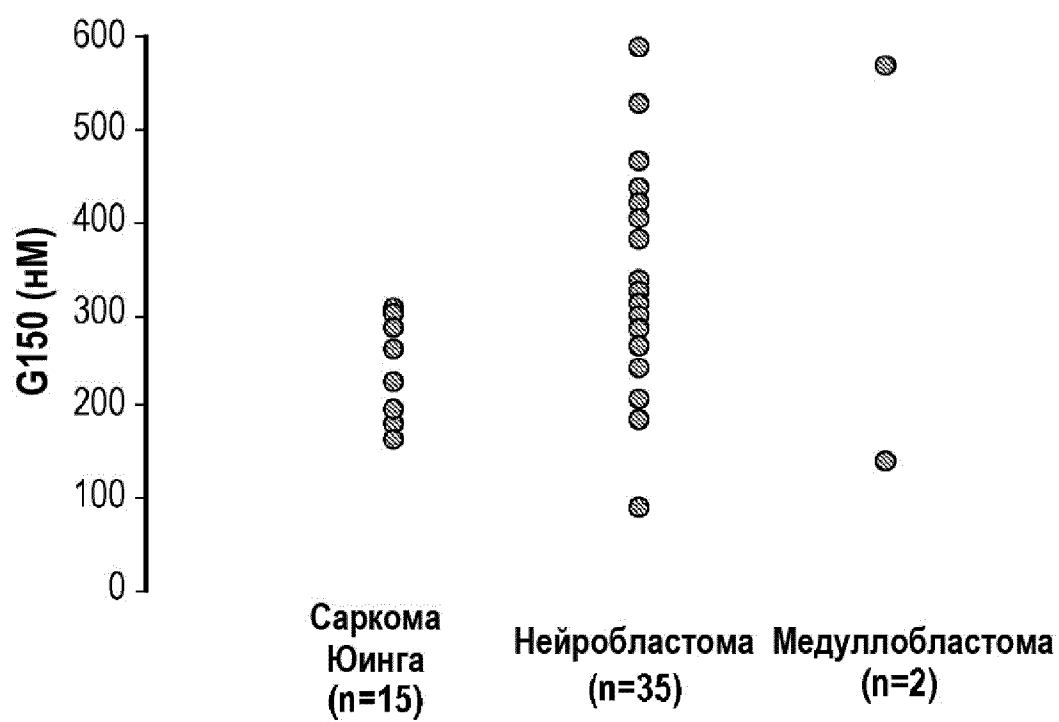


Фиг. 2

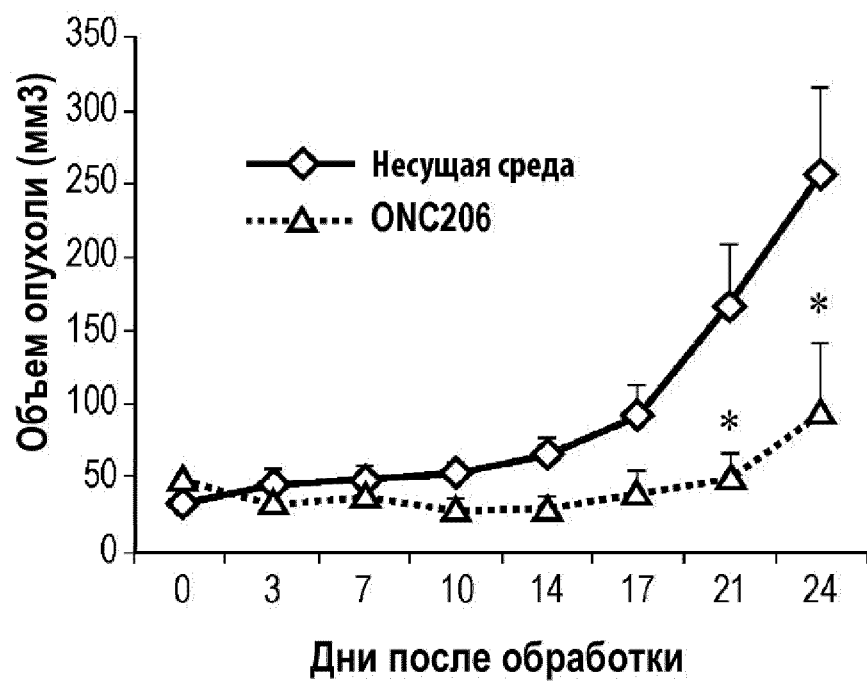


Фиг. 3

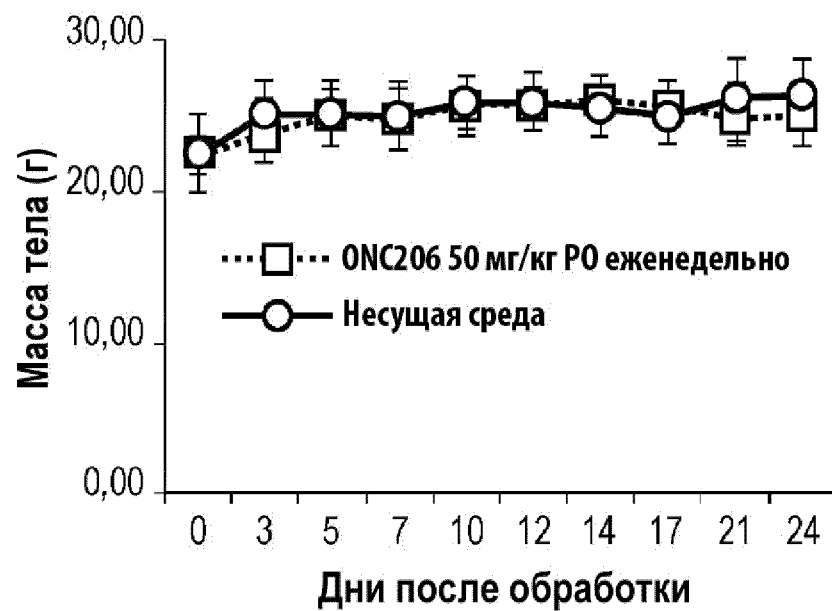




Фиг. 5

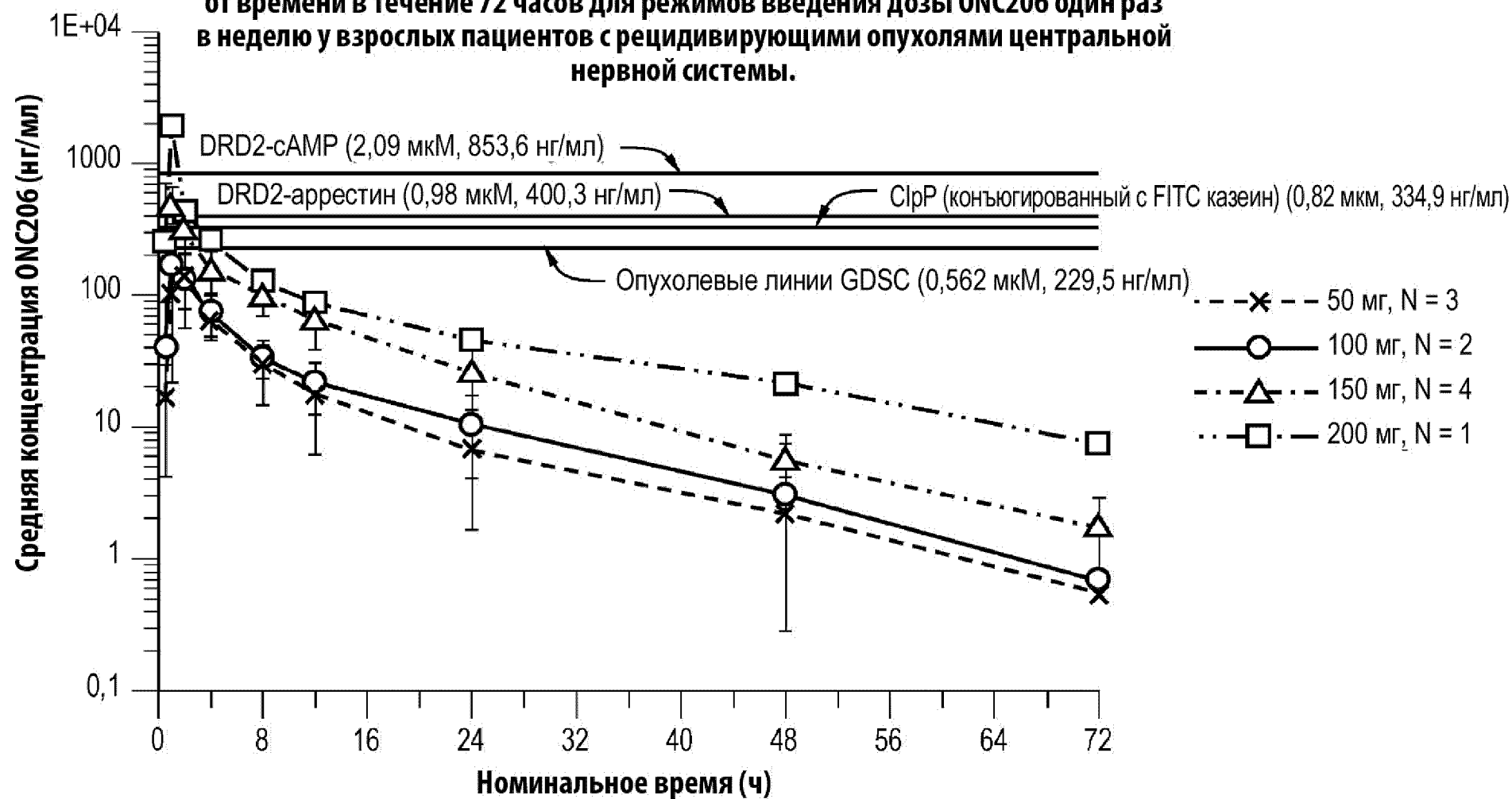


Фиг. 6А



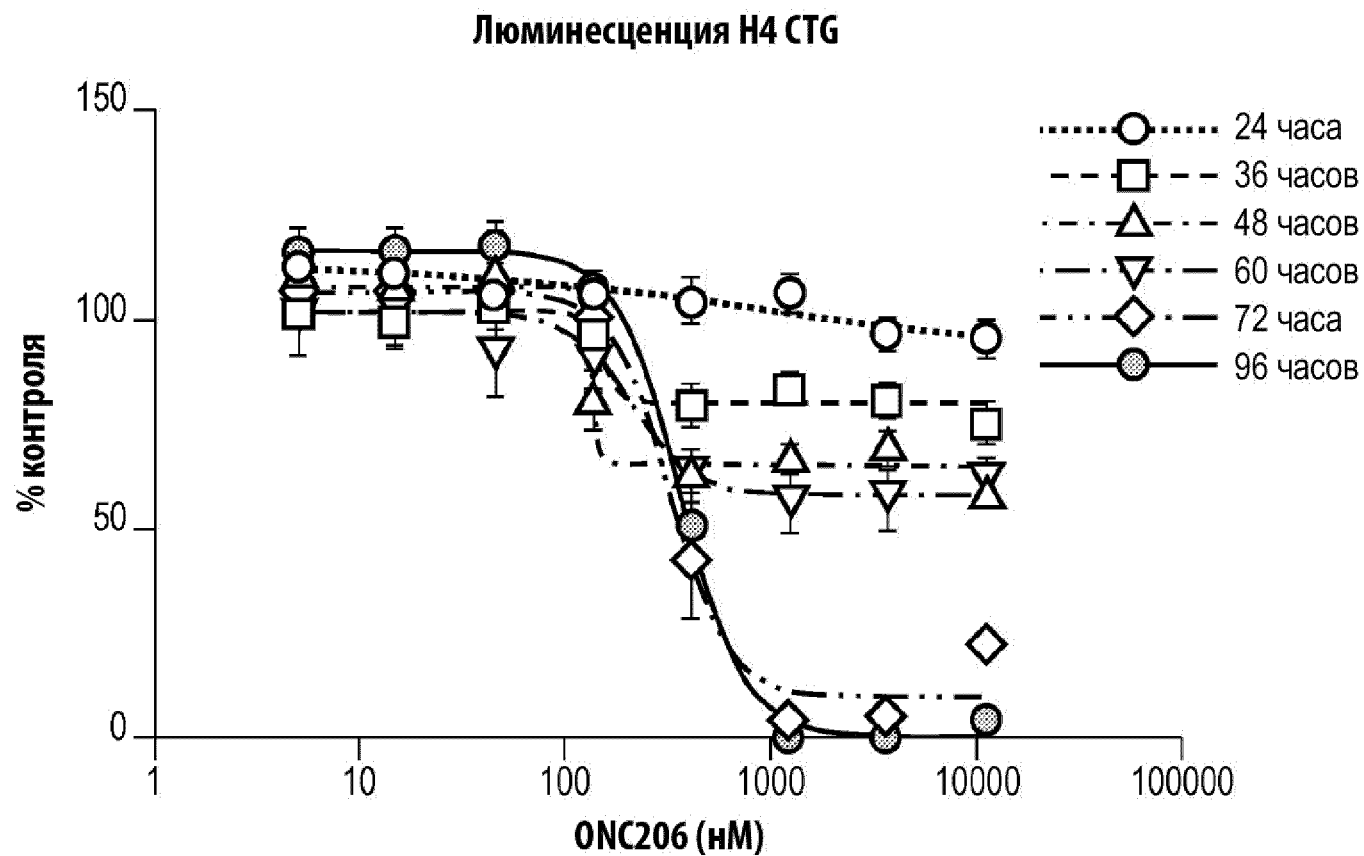
Фиг. 6В

Профили средних значений концентрации ONC206 в плазме крови в зависимости от времени в течение 72 часов для режимов введения дозы ONC206 один раз в неделю у взрослых пациентов с рецидивирующими опухолями центральной нервной системы.

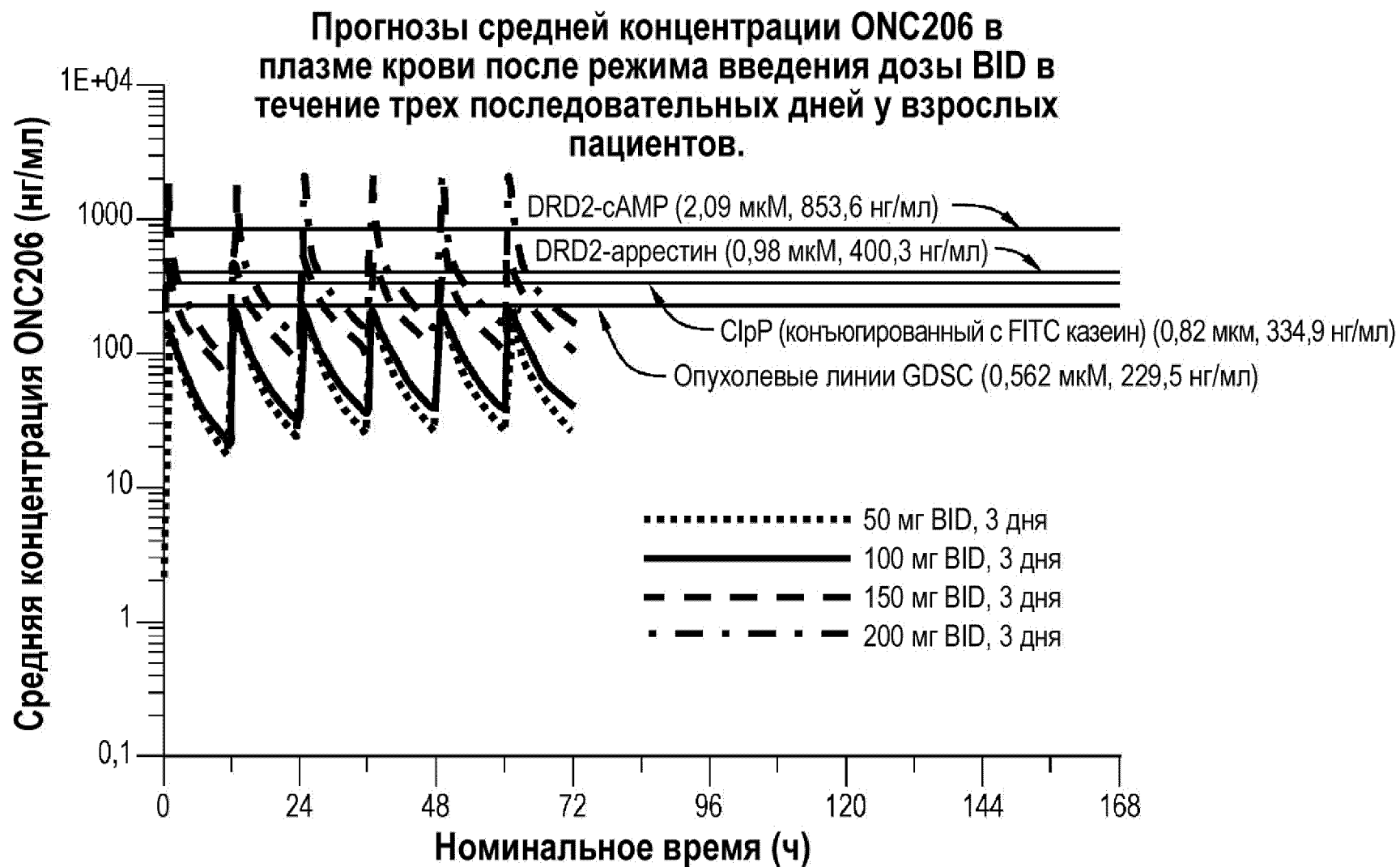


Фиг. 7

**Выживаемость клеток астроцитомы с
различными периодами инкубации с ONC206.**



Фиг. 8



Фиг. 9