

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 048259

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.11.12

(51) Int. Cl. A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)

(21) Номер заявки
202090928

(22) Дата подачи заявки
2018.11.05

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОМЫ СРЕДНЕЙ ЛИНИИ, ИМЕЮЩЕЙ МУТАЦИЮ
ГИСТОНА H3 K27M

(31) 62/581,478; 15/947,840

(32) 2017.11.03; 2018.04.08

(33) US

(43) 2020.08.14

(86) PCT/US2018/059209

(87) WO 2019/090222 2019.05.09

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

(72) Изобретатель:
Аллен Джошуа Э., Стогнев Мартин,
Прабху Варун Виджай (US)

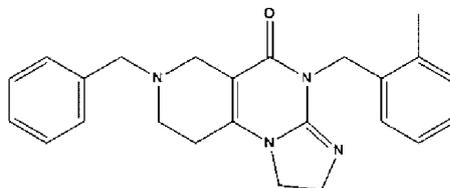
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) ARRILLAGA-ROMANY, et al. A phase 2 study of the first imipridone ONC201, a selective DRD2 antagonist for oncology, administered every three weeks in recurrent glioblastoma. *Oncotarget*, Vol. 8, No. 45, 12 May 2017, pp. 79298-79304; abstract; page 79298, column 2, paragraph 2; page 79299, column 2, paragraph 3; page 79300, figure 2; page 79301, column 2, paragraphs 1-2, 4; page 79302, column 1, paragraph 6

KHUONG-QUANG, at al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathologica*, Vol. 124, No. 3, September 2012, pp. 439-447; abstract; page 440, column 1, paragraph 2; page 440, column 2, paragraph 3

US-B2-8463365

(57) В изобретении предложен способ лечения глиомы средней линии, имеющей мутацию гистона H3 K27M у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения (1)



(1)

или его фармацевтически приемлемой соли: а) один раз в сутки; б) один раз в неделю; в) один раз в четыре недели; д) два раза в неделю; е) один раз в две недели; ф) один раз в три недели и г) в повторяющемся цикле один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели или их комбинации.

B1

048259

048259 B1

Уровень техники

ONC201 (7-бензил-4-(2-метилбензил)-1,2,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он) является одним из основных членов класса противораковых соединений, называемых имипродонами, которое находится в фазе II клинических исследований для лечения множества форм рака на поздней стадии. С момента его открытия в качестве р53-независимого индуктора транскрипции гена TRAIL доклинические исследования показали, что он обладает антипролиферативным и проапоптотическим эффектами против широкого круга опухолевых клеток, но не здоровых клеток. Механизм его действия включает вовлечение PERK-независимой активации интегрированной реакции на стресс, что приводит к активации DR5 опухоли и двойной инактивации Akt/ERK, и последующей активации Foxo3a, ведущей к активации TRAIL лиганда смерти. ONC201 проявляет активность при пероральном применении с нечастым дозированием на животных моделях, вызывает устойчивые фармакодинамические эффекты и не является генотоксичным. Первое клиническое исследование ONC201 на людях с прогрессирующими агрессивными рефрактерными солидными опухолями подтвердило его хорошую переносимость.

Н3 K27M (специфическая мутация в белках гистонах H3) в качестве онкогенной мутации была открыта для рака, поражающего структуру срединной линии головного мозга, а именно, таламус, медуллярное вещество, гипоталамус, базальные ганглии, шишковидную железу, средний мозг, мозжечок, мост или спинной мозг. Из-за расположения этих опухолей в областях мозга, задействованных в важнейших физиологических функциях, первоначально они были неоперабельными (особенно в стволе головного мозга, где расположены мосты). Это означает, что до недавнего времени глиомы срединной линии, такие как диффузная глиома ствола головного мозга (DIPG), диагностировали исключительно на рентгенографической основе. Достижения в нейрохирургических техниках и возросшее число случаев согласия родителей на получение посмертных опухолевых тканей привело к доступности достаточного количества биологических образцов для систематической геномной оценки DIPG и других глиом срединной линии. Глиомы в срединной линии мозга относятся к наиболее агрессивным типам первичных злокачественных опухолей головного мозга. Заболевание возникает из глиальных клеток, которые образуют ткань, которая окружает и защищает другие нервные клетки, находящиеся в головном и спинном мозге.

Стандартная терапия глиом срединной линии включает нейрохирургию, когда это возможно, с последующей фракционированной лучевой терапией. Из-за локализации в головном мозге, агрессивности и низкого времени выживания глиомы в срединной линии мозга рассматриваются как часть форм рака с наивысшей летальностью. Для увеличения выживаемости у взрослых пациентов с глиомой с мутацией Н3 K27M и у пациентов детского возраста не было предложено никакой терапии. Стандартное лечение DIPG, 55Gy фокальное облучение, фракционированное в течение 6 недель, связано с общей выживаемостью 9-11 месяцев. Глиому взрослого человека с Н3 K27M часто лечат по той же схеме, что и глиобластому, которая включает облучение сопутствующим агентом и поддержку темозоломидом. Несмотря на ее применение для лечения этого недавно определенного заболевания у взрослых, эффективность этой схемы определенным образом не была оценена у взрослых пациентов, имеющих глиому с мутацией Н3 K27M.

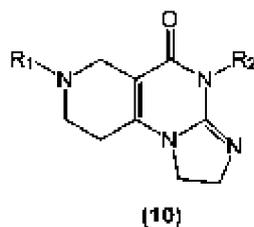
Функциями гистонов являются преимущественно взаимодействия белок-ДНК и белок-белок; они не функционируют как ферменты, которые составляют основную часть целевой терапии рака (киназы, ингибиторы HDAC и т.д.). Таким образом, не существует терапии, непосредственно нацеленной на мутантные белки Н3 (например, в случае мутантного BRAF); вместо этого терапевтические меры были направлены на выявление особенностей опухолевых клеток с мутациями Н3 K27M, таких как их эпигенетическая и транскрипционная зависимость. Ингибирование белков, вовлеченных в эпигенетику, таких как деацетилазы гистонов, деметилазы гистонов или бромодомены, дало эффективность в доклинических моделях, однако их способность улучшать клинический результат не была продемонстрирована.

Основной проблемой для эффективной терапии глиомы Н3 K27M является необходимость проникновения через гематоэнцефалический барьер, что является редкой особенностью современной терапии рака. Эта проблема усугубляется вследствие расположения этих опухолей в структурах срединной линии мозга, в которые, как было показано, проникнуть труднее, чем в другие участки мозга. Мутация Н3 K27M также имеет тенденцию возникать в глиомах срединной линии с присутствием допамина и экспрессией DRD2, преобладающей в опухолевой среде.

Отсутствие лечения глиомы Н3 K27M оставляет большую неудовлетворенную медицинскую потребность в отношении контроля заболеваний, облегчения симптомов и выживаемости. Пациенты с рецидивом заболевания после облучения не имеют вариантов лечения с доказанным преимуществом выживания.

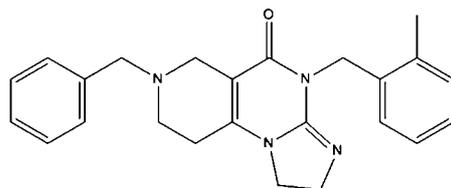
Краткое описание изобретения

В одном аспекте в настоящем документе предложены соединения формулы (10)



где R_1 и R_2 независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, алкоксиалкила, алкоксикарбонила, аралкокси, аралкилтио и ацильного радикалов. В одном варианте реализации, где R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 не является $\text{CH}_2\text{-(2-CH}_3\text{-Ph)}$. В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $\text{CH}_2\text{-(2-CH}_3\text{-Ph)}$ (ONC201). В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $\text{CH}_2\text{-(2,4-ди F-Ph)}$ (ONC206). В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $\text{CH}_2\text{-(4-CF}_3\text{-Ph)}$ (ONC212). В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $\text{CH}_2\text{-(3,4-ди F-Ph)}$ (ONC213). В одном варианте реализации R_1 представляет собой $\text{CH}_2\text{-(3,4-ди Cl-Ph)}$, и R_2 представляет собой $\text{CH}_2\text{-(4-CF}_3\text{-Ph)}$ (ONC234). В одном варианте реализации R_1 представляет собой $\text{CH}_2\text{-3-тиенил}$, и R_2 представляет собой $\text{CH}_2\text{-(4-CF}_3\text{-Ph)}$ (ONC236).

В другом аспекте в настоящем документе предложены способы лечения или предотвращения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие: введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения (1)



или его фармацевтически приемлемой соли, где рак охватывает структуру срединной линии мозга и имеет мутацию гистона H3 K27M.

В другом аспекте в настоящем документе предложены способы лечения или предотвращения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие: введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (10) или его аналога или его фармацевтически приемлемой соли, где рак имеет мутацию гистона H3.

В другом аспекте в настоящем документе предложены способы лечения или предотвращения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие: введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (10) или его аналога или его фармацевтически приемлемой соли, где рак поражает структуру срединной линии головного мозга.

Краткое описание чертежей

Приведенное выше краткое описание, а также последующее подробное описание вариантов реализации настоящего изобретения легче понять при прочтении совместно с прилагаемыми чертежами. Однако следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается приведенными точными условиями и средствами. На чертежах:

фиг. 1 - антагонизм рецепторов дофамина (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4 и DRD5) относительно ONC201;

фиг. 2 - чувствительность к типу опухолей из коллекции клеточных линий Genomic of Drug Sensitivity in Cancer program (GDSC). Среднюю чувствительность определяли по средним оценочным значениям IC_{50} из анализов жизнеспособности клеток, проводимых через 72 ч после обработки. Цифры над полосой указывают количество клеточных линий на тип опухоли;

фиг. 3 - клеточные линии GBM с более высокой экспрессией DRD2 или более низкой экспрессией DRD5 более чувствительны к ONC201. (A) Ингибирование клеточных линий NCI60 GBM как функция концентрации ONC201. (B) $\text{Log ONC201 GI}_{50}$ (M) относительно экспрессии DRD2 для каждой клеточной линии GBM. $R^2=0,8707$. (C) Низкая экспрессия DRD5 значительно коррелирует с улучшенной эффективностью ONC201 в панели NCI60 раковых клеточных линий;

фиг. 4 - ONC206 и ONC212 продемонстрировали противораковую эффективность при различных типах опухолей на панели линии раковых клеток NCI60. ONC203 представляет собой неактивный отрицательный контроль;

фиг. 5 - рак кости более чувствителен к ONC206, чем ONC201;
 фиг. 6 - саркома Юинга является наиболее чувствительным к ONC206 подтипом рака костей;
 фиг. 7 - противораковая эффективность ONC206 находится в наномолярном диапазоне для 14 из 16 клеточных линий саркомы Юинга; он показал превосходную эффективность по сравнению с ONC201 для всех клеточных линий;

фиг. 8 - лейкемия более чувствительна к ONC212, чем к ONC201;
 фиг. 9 - ONC212 демонстрирует противораковую эффективность (и более высокую эффективность по сравнению с ONC201) в наномолярном диапазоне для 55 клеточных линий лейкемии независимо от подтипа;

фиг. 10 - противораковая эффективность ONC212 в клеточных линиях острого миелоидного лейкоза (AML). (A) Сравнение клеточной жизнеспособности клеток AML MV411, обработанных ONC212 или цитарабином. (B) Сравнение клеточной жизнеспособности клеток AML MOLM14, MV411, фибробластов легких MRC5 и клеток костного мозга Hs27a, обработанных ONC212. (C) Жизнеспособность клеток AML MOLM14 и MV411, обработанных ONC212 (250 нМ) в течение 4, 8, 24, 48, 72 и 96 ч;

фиг. 11 - эффективность ONC212 в ONC201-устойчивой модели ксенотрансплантата AML (клетки AML MV411 (5×10^6), подкожно имплантированные в бока бестимусных голых мышей). ONC212 и ONC201 вводили перорально (PO), как указано. Объем опухоли (A и B) и массу тела (C) (n=10) измеряли в указанные дни;

*представляет $p < 0,05$ относительно носителя;

фиг. 12 - эффективность ONC206 на модели ксенотрансплантата саркомы Юинга (клетки саркомы Юинга MHN-ES-1 (5×10^6), подкожно имплантированные в бока бестимусных голых мышей). ONC206 (PO) и метотрексат (IV) вводили в день 1 и день 13, как указано. Объем опухоли (A) и массу тела (B) (n=4) измеряли в указанные дни;

фиг. 13 - ONC213 имеет противораковую активность *in vitro* в отношении раковых клеток HCT116/RPMI8226, аналогичную ONC212, но его токсичность в отношении здоровых клеток *in vitro* была снижена по сравнению с ONC212;

фиг. 14 - индукция иммунного ответа коррелирует с уменьшением опухоли при глиобластоме;

фиг. 15 - 74-летняя женщина с рецидивирующей глиобластомой H3 K27M;

Первая МРТ во время лечения через 8 недель показывает полное исчезновение опухолевых очагов.

фиг. 16 - 10-летняя девочка с H3 K27M диффузной глиомой ствола головного мозга демонстрирует улучшение паралича лицевого нерва и уменьшение очага после 16 доз;

фиг. 17 - 3-летняя девочка с диффузной глиомой ствола головного мозга H3 K27M. Первая МРТ во время лечения через 6 недель демонстрирует стабильное уменьшение опухоли;

фиг. 18 - выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с рецидивирующей глиомой высокой степени тяжести, наличие которой изначально подтверждено посредством МРТ, до начала терапии с помощью ONC201. Когорта разделена на две группы: одна с известной мутацией H3 K27M (красная кривая) и другая дикого типа или неизвестным статусом H3 (синяя кривая);

фиг. 19 - каскадная диаграмма для взрослых пациентов с рецидивирующей H3 K27M-мутантной глиомой, получавших ONC201. Изменение размера опухоли рассчитывали как наилучшее изменение суммы произведений перпендикулярных диаметров всех измеряемых с помощью контраста очагов при лечении по сравнению с исходным уровнем. PD - прогрессирующее заболевание по RANO; SD - стабильное заболевание по RANO; PR - частичный ответ по RANO; NE - ответ не поддается оценке по RANO (множественные очаги < 1 см);

фиг. 20 - (A) МРТ с контрастированием гадолинием в начале исследования и через 72 недели после начала введения ONC201 для двух очагов у пациента с рецидивирующей глиомой таламуса с мутацией H3 K27M, который получал ONC201 по 625 мг один раз в три недели. (B) Общий размер опухоли относительно исходного уровня показан для продолжительности введения ONC201;

фиг. 21 - МРТ с контрастированием гадолинием в начале исследования и через 8 недель после начала введения ONC201 (625 мг один раз в неделю) у пациента с рецидивирующей глиомой с мутацией H3 K27M;

фиг. 22 - МРТ с контрастированием гадолинием в начале исследования и через 15 недель после начала введения ONC201 (625 мг один раз в неделю) у пациента с рецидивирующей глиомой с мутацией H3 K27M.

Подробное описание изобретения

Предполагается, что используемые в настоящем документе научные и технические термины имеют значения, обычно понятные специалистам в данной области техники. Такие термины встречаются и используются в контексте различных стандартных ссылок, включая, например, Sambrook and Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 3rd Ed., 2001; F.M. Ausubel, Ed., Short Protocols in Molecular Biology, Current Protocols; 5th Ed., 2002; B. Alberts et al., Molecular Biology of the Cell, 4th Ed., Garland, 2002; Nelson and Cox, Lehninger Principles of Biochemistry, 4th Ed., W.H. Freeman & Company, 2004; Engelke, D.R., RNA Interference (RNAi): Nuts and Bolts of RNAi Technology, DNA Press

LLC, Eagleville, PA, 2003; Herdewijn, P. (Ed.), *Oligonucleotide Synthesis: Methods and Applications*, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2004; A. Nagy, et al., *Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual*, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Turksen (Ed.), *Embryonic stem cells: methods and protocols in Methods Mol Biol.* 2002; 185, Humana Press; *Current Protocols in Stem Cell Biology*, ISBN: 9780470151808, а также патент США 8673923. Содержание каждой из приведенных выше ссылок полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Термин "замещенный" обозначает, что один или несколько атомов водорода в указанном атоме замещены на выбранные из указанной группы при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Когда заместитель представляет собой кето (то есть =O), то 2 атома водорода на атоме замещены. Кетозаместители не присутствуют в ароматических фрагментах. Кольцевые двойные связи представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N). Когда переменная (например, R⁴) встречается более одного раза в составной части или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Так, например, если группа, как показано, может быть замещена 0-3 фрагментами R⁴, то группа может быть необязательно замещена не более чем тремя фрагментами R⁴, и R⁴ в каждом случае независимо выбран из R⁴ согласно определению. Также допустимы комбинации заместителей и/или переменных, но только если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

Когда после атома или химического фрагмента следует числовой диапазон в виде нижнего индекса (например, C₁₋₆), следует понимать, что он охватывает каждое число в пределах диапазона, а также все промежуточные диапазоны. Например, "C₁₋₆ алкил" подразумевает включение алкильных групп с 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-6, 3-5, 3-4, 4-6, 4-5 и 5-6 атомами углерода.

"Алкил" включает как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное число атомов углерода. Например, C₁₋₆ алкил включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, и C₆ алкильные группы. Неограничивающие примеры алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, неопентил и н-гексил. В некоторых случаях алкил с прямой или разветвленной цепью содержит шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C₁-C₆ для прямой цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи); в других случаях алкил с прямой или разветвленной цепью содержит четыре или менее атомов углерода. Аналогичным образом, циклоалкилы могут содержать от трех до восьми атомов углерода в своей кольцевой структуре; в некоторых случаях циклоалкилы содержат пять или шесть атомов углерода в кольцевой структуре. Наиболее предпочтительным является C₁₋₆ алкил, особенно этил, метил, изопропил, изобутил, н-пентил, н-гексил и циклопропилметил.

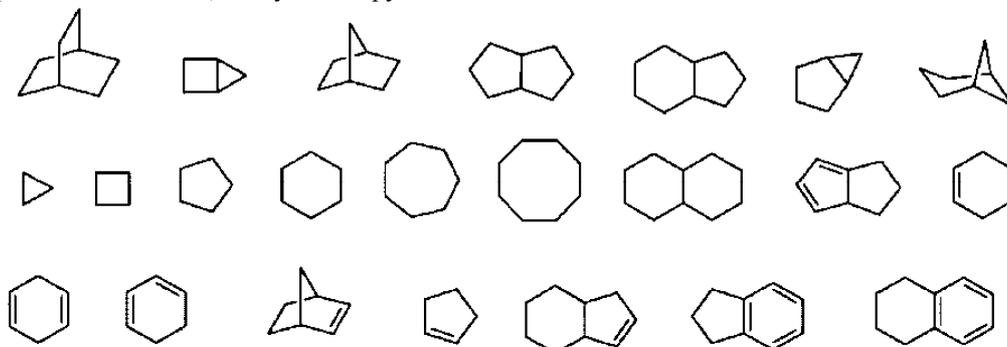
Термин "замещенный алкил" обозначает алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, -ОН, алкокси, -NH₂, -N(CH₃)₂, -C(=O)ОН, трифторметила, -ОН, -C(=O)O(C₁-C₄)алкила, -C(=O)NH₂, -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂ и -NO₂, предпочтительно содержащий один или два заместителя, выбранных из галогена, -ОН, алкокси, -NH₂, трифторметила, -N(CH₃)₂ и -C(=O)ОН, более предпочтительно, из галогена, алкокси и -ОН. Примеры замещенных алкилов включают 2,2-дифторпропил, 2-карбоксициклопентил и 3-хлорпропил.

Если не указано иное количество атомов углерода, "низший алкил" представляет собой алкильную группу, имеющую от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех, в своей основной цепи. "Низший алкенил" и "низший алкинил" имеют длину цепи 2-6 атомов углерода, и предпочтительно 2-4 атома углерода. "Алкенил" включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин "алкенил" включает алкенильные группы с прямой цепью (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил), алкенильные группы с разветвленной цепью, циклоалкенильные (например, алициклические) группы (например, циклопропенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил), алкил- или алкенилзамещенные циклоалкенильные группы и циклоалкил- или циклоалкенилзамещенные алкенильные группы. В некоторых случаях алкенильная группа с прямой или разветвленной цепью содержит шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C₂-C₆ для прямой цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи). Аналогичным образом, циклоалкенильные группы могут содержать от трех до восьми атомов углерода в своей кольцевой структуре; в некоторых случаях циклоалкенильные группы содержат пять или шесть атомов углерода в кольцевой структуре. Термины "C₂-C₆" и "C₃-C₆" включают алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода и от трех до шести атомов углерода соответственно.

"Алкинил" включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилами, описанным выше, но содержащие по меньшей мере одну тройную связь. Например, "алкинил" включает алкинильные группы с прямой цепью (например, этинил, пропилил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил), алкинильные группы с разветвленной цепью и циклоалкил- или циклоалкенилзамещенные алкинильные группы. В некоторых случаях алкинильная группа с прямой или разветвленной цепью имеет шесть или менее атомов углерода в своей основной

цепи (например, C_2-C_6 для прямой цепи, C_3-C_6 для разветвленной цепи). Термины " C_2-C_6 " и " C_3-C_6 " включают алкильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода и от трех до шести атомов углерода соответственно.

Термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому радикалу, где каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетных атомов), представляет собой атом углерода. В некоторых случаях циклоалкильная группа является насыщенной или частично ненасыщенной. В других случаях циклоалкильная группа конденсирована с ароматическим кольцом. Циклоалкильные группы включают группы с 3-10 кольцевыми атомами. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, следующие группы:



Моноциклические циклоалкилы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Дициклические циклоалкилы включают, но не ограничиваются ими, тетрагидронафтил, инданил и тетрагидропентален. Полициклические циклоалкилы включают адамантин и норборнан. Термин циклоалкил включает "ненасыщенные неароматические карбоциклические" или "неароматические ненасыщенные карбоциклические" группы, обе из которых относятся к неароматическому карбоциклу, как определено в настоящем документе, который содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь или одну углерод-углеродную тройную связь. Термин "циклоалкилалкил" относится к алкильной группе, замещенной циклоалкильной группой. Примеры циклоалкилалкильных групп включают циклопропилалкил, циклогексилалкил.

Термин "гетероциклоалкил" относится к неароматическому гетероциклу, где один или несколько атомов, образующих кольцо, представляет собой гетероатом, такой как атом O, N или S. Гетероциклоалкильные группы включают моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) кольцевые системы, а также спироциклы. Пример гетероциклоалкильных групп включает морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротриенил, 2,3-дигидробензофурил, 1,3-бензодиоксол, бензо-1,4-диоксан, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил и имидазолидинил. Также в определение гетероциклоалкила могут быть включены фрагменты, в которых одно или несколько ароматических колец конденсированы (т.е. имеют общую связь) с неароматическим гетероциклическим кольцом, например хинолильные, изохинолильные и бензопроизводные гетероциклов. Гетероциклоалкильная группа, имеющая одно или несколько конденсированных ароматических колец, присоединена через ароматическую или неароматическую часть. Также в определение гетероциклоалкила включены фрагменты, в которых один или несколько образующих кольцо атомов могут быть замещены 1 или 2 оксо или сульфидогруппами. В некоторых случаях гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до примерно 20 атомов углерода, и в другом случае от примерно 3 до примерно 20 атомов углерода. В некоторых случаях гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до примерно 20, от 3 до примерно 14, от 3 до примерно 7 или от 5 до 6 атомов, образующих кольцо. В некоторых случаях гетероциклоалкильная группа имеет от 1 до примерно 4, от 1 до примерно 3 или от 1 до 2 гетероатомов. В некоторых случаях гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых случаях гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 тройных связей.

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

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

Термин "арилалкил" относится к алкильной группе, замещенной арильной группой. Примеры арилалкильных групп включают бензил и фенилэтил. Термин "гетероарил" относится к ароматическому гетероциклу, содержащему по меньшей мере один гетероатомный член кольца, такой как атом O, S или N. Гетероарильные группы включают моноциклические и полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) системы. Кольцеобразующий атом N в гетероарильной группе также может быть окислен с образованием фрагмента N-оксо. Примеры гетероарильных групп включают пиридил, N-оксопиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил,

имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензотиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, бензотиенил, пуририл, карбазолил, бензимидазолил, индолинил. В некоторых случаях гетероарильная группа содержит от 1 до примерно 20 атомов углерода, а в некоторых случаях от примерно 3 до 20 атомов углерода. В некоторых случаях гетероарильная группа содержит от 3 до примерно 14, от 3 до примерно 7 или 5-6 образующих кольцо атомов. В некоторых случаях гетероарильная группа содержит от 1 до примерно 4, от 1 до примерно 3 или 1-2 гетероатома.

"Гетероарилалкильная" группа относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой. Примером гетероарилалкильной группы является пиридилметил. Термины "гало" или "галоген" относятся к атому фтора (F), хлора (Cl), брома (Br) или йода (I); предпочтительно F, Cl или Br; более предпочтительно F или Cl. Термин "пергалогенированный" относится к фрагменту, где все атомы водорода замещены галогенами. Термин "галогеналкил" относится к алкильным группам, содержащим галоген, замещающий водород на одном или нескольких атомах углерода углеводородной основной цепи. C₁-C₆ галогеналкил включает алкил с прямой или разветвленной цепью с шестью или менее атомами углерода основной цепи, и галоген замещает водород на одном или нескольких атомах углерода основной цепи.

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

Термин "гидрокси" или "гидроксил" включает группы, содержащие -ОН или -О". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным соединений, которые модифицированы путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли могут быть синтезированы обычными химическими методами из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент. В целом, такие соли могут быть получены взаимодействием этих соединений в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или органическом растворителе или в их смеси; обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), and P. Stahl and C. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 2nd Revised ed., Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA (2011), каждый из которых полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки.

Примеры подходящих неорганических кислот включают соляную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту или бромистоводородную кислоту, тогда как примеры подходящих органических кислот включают карбоновую кислоту, сульфокислоту или сульфоновую кислоту, такую как уксусная кислота, винная кислота, молочная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, малоновая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, дубильная кислота, янтарная кислота, альгиновая кислота, бензойная кислота, 2-феноксibenзойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, салициловая кислота, трифторуксусная кислота, 3-аминосалициловая кислота, аскорбиновая кислота, эмбоновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, щавелевая кислота, глюконовая кислота, аминокислоты, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-метилбензолсульфоновая кислота или нафталин-2-сульфоновая кислота. Примеры подходящих неорганических оснований включают гидроксид натрия, гидроксид калия и аммиак, тогда как примеры подходящих органических оснований включают амины, например, третичные амины, такие как триметиламин, триэтиламин, пиридин, N,N-диметиланилин, хиолин, изохиолин, α-пиколин, β-пиколин, γ-пиколин, хинальдин или пиримидин.

Термин "антитело" охватывает структуру, которая составляет природную биологическую форму антитела. У большинства млекопитающих, включая людей и мышей, эта форма представляет собой тетрамер и состоит из двух идентичных пар из двух цепей иммуноглобулина, при этом каждая пара имеет одну легкую и одну тяжелую цепи, каждая легкая цепь содержит домены иммуноглобулина V_L и C_L, и каждая тяжелая цепь содержит домены иммуноглобулина V_H, C_{γ1}, C_{γ2} и C_{γ3}. В каждой паре переменные области легкой и тяжелой цепи (V_L и V_H) вместе ответственны за связывание с антигеном, а константные области (C_L, C_{γ1}, C_{γ2} и C_{γ3}, в частности C_{γ2} и C_{γ3}) ответственны за эффекторные функции антител. У некоторых млекопитающих, например у верблюдов и лам, полноразмерные антитела могут

состоять только из двух тяжелых цепей, при этом каждая тяжелая цепь содержит домены иммуноглобулина V_H , $C\gamma 2$ и $C\gamma 3$. Под "иммуноглобулином (Ig)" в настоящем документе подразумевается белок, состоящий из одного или нескольких полипептидов, по существу кодируемых генами иммуноглобулина. Иммуноглобулины включают, но не ограничиваются ими, антитела. Иммуноглобулины могут иметь ряд структурных форм, включая полноразмерные антитела, фрагменты антител и отдельные домены иммуноглобулинов, включая V_H , $C\gamma 1$, $C\gamma 2$, $C\gamma 3$, V_L и C_L .

На основании аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи интактных антител можно отнести к разным "классам". Существует пять основных классов (изотипов) интактных антител: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, и некоторые из них можно дополнительно разделить на "подклассы", например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA и IgA2. Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют различным классам антител, называются альфа, дельта, эпсилон, гамма и мю соответственно. Структуры субъединиц и трехмерные конфигурации различных классов иммуноглобулинов хорошо известны специалисту в данной области техники.

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

(1) Fab, фрагмент, который содержит одновалентный антигенсвязывающий фрагмент молекулы антитела, который может быть получен путем расщепления целого антитела ферментом папаином с получением интактной легкой цепи и части одной тяжелой цепи;

(2) Fab', фрагмент молекулы антитела, который может быть получен обработкой целого антитела пепсином, с последующим восстановлением, с получением интактной легкой цепи и части тяжелой цепи; два Fab' фрагмента получают из молекулы антитела;

(3) $(Fab')_2$, фрагмент антитела, который можно получить обработкой целого антитела ферментом пепсином без последующего восстановления; $F(ab')_2$ представляет собой димер из двух фрагментов Fab', удерживаемых вместе двумя дисульфидными связями;

(4) Fv, генетически сконструированный фрагмент, содержащий переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи, экспрессируемые в виде двух цепей;

(5) одноцепочечное антитело ("SCA"), генетически сконструированная молекула, содержащая переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи, связанные подходящим полипептидным линкером в виде генетически слитой одноцепочечной молекулы; и

(6) scFv-Fc, получают слиянием одноцепочечного Fv (scFv) с шарнирной областью иммуноглобулина (Ig), такой как области IgG, и Fc.

В одном варианте реализации антитело, предложенное в настоящем документе, представляет собой моноклональное антитело. В одном варианте реализации антигенсвязывающий фрагмент, представленный в настоящем документе, представляет собой одноцепочечный Fv (scFv), диатело, tandemный scFv, двухвалентную молекулу scFv-Fc, Fab, Fab', Fv, $F(ab')_2$ или антигенсвязывающий каркас (например, аффитело, монотело, антикалин, дарпин, ноттин).

Термины "связывает", "связывание" или грамматические эквиваленты относятся к композициям, прямо или косвенно имеющим сходство друг с другом. "Специфическое связывание" относится к селективному связыванию между двумя молекулами. Например, специфическое связывание происходит между антителом и антигеном. Как правило, специфическое связывание можно отличить от неспецифического, когда константа диссоциации (K_D) составляет менее чем примерно 1×10^{-5} М или менее чем примерно 1×10^{-6} М или 1×10^{-7} М. Специфическое связывание можно детектировать, например, с помощью ELISA, иммунопреципитации, соосаждения, с применением химической поперечной сшивки или без неё и двухгибридных анализов. Применение подходящего контроля может различаться между "специфическим" и "неспецифическим" связыванием. "Аффинность" представляет собой силу взаимодействия связывания двух молекул, таких как антиген и его антитело, которая определяется для антител и других молекул с более чем одним сайтом связывания как сила связывания лиганда в одном указанном сайте связывания. Хотя нековалентное присоединение лиганда к антителу или другой молекуле обычно не так сильно, как ковалентное присоединение, лиганд с "высокой аффинностью" связывается с антителом или другой молекулой с константой аффинности (K_a) более 10^4 М⁻¹, обычно 10^5 - 10^{11} М⁻¹; как определено посредством ингибиторного ELISA или эквивалентной аффинностью, определенной методами сравнения, такими как графики Скэтчарда, или с применением константы K_d /диссоциации, которая является величиной, обратной K_a .

Термин "селективный" в отношении связывания, ингибирования, стимуляции или модулирования обозначает преимущественное связывание, ингибирование, стимуляцию или модулирование, соответственно, первой активности относительно второй активности (например, предпочтительное связывание одного рецептора с другим рецептором; предпочтительное ингибирование по отношению к другим рецепторам или предпочтительное ингибирование мутанта дикого типа или наоборот). В некоторых случаях связывание более чем в два раза, более чем в пять раз, более чем в десять раз, более чем в пятьдесят

раз, более чем в 100 раз или более чем в 1000 раз более селективно для необходимой молекулярной мишени или пути по сравнению с нежелательной молекулярной мишенью или путем. В некоторых случаях соединение будет связывать первую молекулярную мишень или оказывать влияние на путь по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз сильнее относительно второй мишени или пути в тех же условиях. Следует понимать, что в предпочтительных вариантах реализации связывание с D2-подобным семейством рецепторов допамина или его членом будет селективным по отношению к D1-подобному семейству рецепторов допамина или его членом кратно указанным выше количествам. *In vitro* или *in vivo* активность молекулярной мишени или пути может быть измерена любым подходящим воспроизводимым способом.

Термин "модулирующий" относится к "стимулированию" или "ингибированию" активности молекулярной мишени или пути. Например, композиция модулирует активность молекулярной мишени или пути, если она стимулирует или ингибирует эту активность по меньшей мере на 10%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95%, по меньшей мере примерно на 98%, или примерно на 99% или более относительно активности этой молекулярной мишени или пути в тех же условиях, но при отсутствии композиции. В другом примере композиция модулирует активность молекулярной мишени или пути, если она стимулирует или ингибирует эту активность, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз относительно активности этой мишени или пути в тех же условиях, но при отсутствии композиции. Активность молекулярной мишени или пути может быть измерена любым воспроизводимым способом. Например, активность молекулярной мишени или пути может быть измерена *in vitro* или *in vivo* с помощью подходящего анализа, известного в данной области техники для измерения активности. Контрольным образцам (не обработанным композицией) может быть присвоено значение относительной активности, составляющее 100%.

В одном варианте реализации антитело, антигенсвязывающий фрагмент или аффинная метка связывают свою мишень с K_D , составляющей 0,1 нМ -10 мМ, 0,1 нМ -1 мМ или в пределах диапазона 0,1 нМ. В одном варианте реализации оно связывает свою мишень с K_D 0,1-2 нМ, 0,1-1 нМ, 0,05-1 нМ, 0,1-0,5 нМ или 0,1-0,2 нМ. В одном варианте реализации оно связывает непосредственно свою мишень. В одном варианте реализации оно связывает свою мишень опосредованно, например, связывание вторичного антитела с антителом, связанным с мишенью.

Слово "метка" относится к соединению или композиции, которые конъюгированы или слиты непосредственно или косвенно с реагентом, таким как зонд на основе нуклеиновой кислоты или антитело, и облегчают детектирование реагента, с которым он конъюгирован или слит. Метка сама по себе может быть детектируемой (например, радиоизотопы или флуоресцентные метки) или, в случае ферментативной метки, может катализировать химическое изменение соединения или композиции субстрата, которое можно обнаружить. Термин "зонд" относится к синтетическим или полученным биологическим путем нуклеиновым кислотам, которые содержат специфические нуклеотидные последовательности, которые гибридизуются в жестких условиях с целевыми последовательностями нуклеиновых кислот. Термины "меченый зонд", "зонд на основе нуклеиновой кислоты, функционально связанный с детектируемой меткой" или "цепь нуклеиновой кислоты, функционально связанная с детектируемой меткой", относятся к зонду, который получен с группой маркеров или "детектируемой меткой" для детектирования. Группа маркеров присоединена к 5'-концу, к 3'-концу, внутри, либо их комбинация. То есть один зонд может быть присоединен к нескольким маркерам. Предпочтительной группой является идентификационная метка, такая как флуорофор. Меченый зонд также может содержать множество различных последовательностей нуклеиновых кислот, каждая из которых мечена одним или несколькими маркерами. Каждый маркер может быть одинаковым или разным. Может быть предпочтительным метить разные зонды (например, последовательности нуклеиновых кислот), каждый из которых имеет свой маркер. Это может быть достигнуто наличием отдельной различимой группы на каждом зонде. Например, зонд А присоединен к группе X, и зонд В присоединен к группе Y. В качестве альтернативы, зонд А присоединен к группам X и Y, тогда как зонд В присоединен к группам Z и W. В качестве альтернативы, зонд А присоединен к группам X и Y, в то время как зонд В присоединен к группам Y и Z. Все зонды "А" и "В", указанные выше, будут различимы и имеют уникальную метку.

Под "образцом ткани" подразумевается набор сходных клеток, полученных из ткани субъекта или пациента, предпочтительно содержащий ядросодержащие клетки с хромосомным материалом. Четыре основные ткани человека представляют собой: (1) эпителий; (2) соединительные ткани, включая кровеносные сосуды, кости и хрящи; (3) мышечную ткань и (4) нервную ткань. Источником образца ткани может быть твердая ткань из свежего, замороженного и/или консервированного образца органа или ткани или биопсии или аспирата; кровь или компонент крови; жидкости организма, такие как спинномозговая жидкость, амниотическая жидкость, брюшная жидкость или интерстициальная жидкость; клетки с

момента беременности или развития субъекта. Образец ткани может представлять собой первичные или культивируемые клетки или клеточные линии. Образец ткани может содержать соединения, которые в природе не смешиваются с тканью, такие как консерванты, антикоагулянты, буферы, фиксаторы, питательные вещества или антибиотики. Под "срезом" образца ткани подразумевается одна часть или кусок образца ткани, например, тонкий срез ткани или клеток, вырезанный из образца ткани. Несколько срезов образцов ткани могут быть взяты и подвергнуты анализу. "Клеточная линия" относится к постоянно существующей клеточной культуре, которая будет размножаться при наличии соответствующей свежей среды и пространства.

Способы детектирования.

В различных аспектах в настоящем документе предложены способы детектирования или измерения рецептора-мишени (например, рецептора допамина или GPCR) в биологическом образце. Мишени детектируют путем приведения образца в контакт с реагентом для детектирования мишени, например, антителом или его фрагментом, и реагентом для мечения. Наличие или отсутствие мишеней обнаруживают по наличию или отсутствию реагента для мечения. В некоторых случаях образец контактирует с реагентами для детектирования мишени и для мечения одновременно, например, реагент для детектирования представляет собой первичное антитело, а реагент для мечения представляет собой флуоресцентный краситель, конъюгированный с ним. В качестве альтернативы, биологический образец контактирует с реагентами для детектирования и мечения мишени последовательно, например, реагент для детектирования представляет собой первичное антитело, а реагент для мечения включает вторичное антитело. Например, образец инкубируют с реагентом для детектирования, в некоторых случаях совместно с реагентом для мечения, в условиях, которые позволяют образовать комплекс между реагентом для детектирования (и реагентом для мечения) и мишенью. После образования комплекса образец необязательно промывают один или несколько раз для удаления несвязанного реагента для детектирования (и реагента для мечения). Когда образец дополнительно контактирует с реагентом для мечения, который специфически связывается с реагентом для детектирования, связанным с мишенью, образец можно при необходимости промыть один или несколько раз для удаления несвязанного реагента для мечения. Присутствие или отсутствие мишени в образце затем определяют путем детектирования реагента для мечения. Способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают детектирование нескольких мишеней в образце. Несколько мишеней идентифицируют путем приведения биологического образца в контакт с дополнительными реагентами для детектирования с последующим добавлением реагента для мечения, специфичного для дополнительных реагентов для детектирования, с применением описанных способов.

Детектирующий фрагмент, то есть детектируемая метка, представляет собой вещество, применяемое для облегчения идентификации и/или количественного определения мишени. Детектирующие фрагменты непосредственно наблюдают или измеряют, или косвенно наблюдают или измеряют. Неограничивающие примеры детектирующих фрагментов включают радиоактивные метки, которые можно определять с помощью приборов для подсчета радиации; пигменты, красители или другие хромогены, которые можно визуально наблюдать или измерять с помощью спектрофотометра; спин-метки, которые можно измерить с помощью анализатора спин-меток; и флуоресцентные фрагменты, где выходной сигнал генерируется возбуждением подходящего молекулярного продукта присоединения и может быть визуализирован путем возбуждения светом, который поглощается красителем, или может быть измерен с помощью стандартных флуорометров или систем визуализации. Детектирующий фрагмент может представлять собой люминесцентное вещество, такое как люминофор или флуороген; биолюминесцентное вещество; хемилюминесцентное вещество, где выходной сигнал генерируется путем химической модификации сигнального соединения; металлосодержащее вещество; или фермент, где происходит фермент-зависимая вторичная генерация сигнала, такая как образование окрашенного продукта из бесцветного субстрата. Детектирующий фрагмент может также принимать форму химической или биохимической или инертной частицы, включая коллоидное золото, микросферы, квантовые точки или неорганические кристаллы, такие как нанокристаллы или люминофоры. Термин "детектирующий фрагмент" или "детектируемая метка" также может относиться к "метке" или гаптену, который может селективно связываться с меченой молекулой таким образом, что меченая молекула при добавлении впоследствии используется для генерации детектируемого сигнала. Например, в качестве метки можно использовать биотин, иминобиотин или дестиобиотин, а затем использовать конъюгат авидина или стрептавидина с пероксидазой хрена (HRP) для связывания с меткой, а затем использовать хромогенный субстрат (например, тетраметилбензидин) или флуорогенный субстрат, такой как Amplex Red или Amplex Gold (Molecular Probes, Inc.) для детектирования присутствия HRP. Аналогичным образом, метка может представлять собой гаптен или антиген (например, диоксигенин), и для связывания с меткой можно использовать ферментативно, флуоресцентно или радиоактивно меченое антитело. Специалистам в данной области техники известно множество меток, и неограничивающие примеры включают частицы, флуоресцентные красители, гаптены, ферменты и их хромогенные, флуорогенные и хемилюминесцентные субстраты.

Флуорофор представляет собой химическую группу, которая проявляет максимального поглощения за пределами 280 нм, и при ковалентном присоединении в маркирующем реагенте сохраняет свои спектральные свойства. Флуорофоры включают пирен, антрацен, нафталин, акридин, стильбен, индол или

бензиндол, оксазол или бензоксазол, триазол или бензотриазол, порфирин, цианин, перилен, 4-амино-7-нитробенз-2-окса-1,3-диазол (NBD), карбоцианин, карбостирил, салицилат, антранилат, азулен, пиридин, хиолин, бораполизаиндацен, ксантен, оксазин или бензоксазин, карбазин, феналенон, кумарин, бензофуран и бензфеналенон и их производные. Оксазины включают резорурфины, аминокксазины, диаминокксазины и их бензозамещенные аналоги.

В случае ксантенового флуорофора, флуорофор может представлять собой флуоресцеин, родол или родамин. Флуоресцеин включает бензо- или дибензофлуоресцеины, семинафтофлуоресцеины или нафтофлуоресцеины. Аналогичным образом, родол включает семинафтородафлуоры. Альтернативно, флуорофор представляет собой ксантен, который связан через одну ковалентную связь в положении 9 ксантена. Предпочтительные ксантены включают производные 3Н-ксантен-6-ол-3-она, 6-амино-3Н-ксантен-3-она или 6-амино-3Н-ксантен-3-имина. Флуорофоры включают ксантен (родол, родамин, флуоресцеин и его производные), кумарин, цианин, пирен, оксазин и бораполизаиндацен. Кроме того, флуорофор может представлять собой сульфированные ксантены, фторированные ксантены, сульфированные кумарины, фторированные кумарины и сульфированные цианины. Выбор флуорофора в реагенте для мечения будет определять свойства поглощения и флуоресцентной эмиссии реагента для мечения. Физические свойства метки флуорофора включают спектральные характеристики (поглощение, эмиссия и сдвиг Стокса), интенсивность флуоресценции, время жизни, поляризацию и скорость фотообесцвечивания, все это можно применять, чтобы отличить один флуорофор от другого. Как правило, флуорофор содержит одно или несколько ароматических или гетероароматических колец, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, включая галоген, нитро, циано, алкил, перфторалкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, арилалкил, ацил, арильную или гетероарильную кольцевую систему, бензо или другие заместители, обычно встречающиеся на флуорофорах, известных в данной области техники.

Предпочтительно, детектирующий фрагмент представляет собой флуоресцентный краситель. Флуоресцентные красители включают, например, флуоресцеин, родамин, тexasский красный, Cy2, Cy3, Cy5, Cy0, Cy0,5, Cy1, Cy1,5, Cy3,5, Cy7, VECTOR Red, ELF™ (ферментативно-меченная флуоресценция), FluorX, кальцеин, кальцеин-AM, CRYPTOFLUOR™S, Orange (42 кДа), Tangerine (35 кДа), золотой (31 кДа), красный (42 кДа), Crimson (40 кДа), BHMP, BHDMP, Br-Oregon, Люцифер желтый, семейство красителей Alexa, N-(6-(7-нитробенз-2-окса-1,3-диазол-4-ил)амино)капроил (NBD), BODIPY™, бордифтор-дипирометен, Oregon Green, MITOTRACKER™ Red, DiOC7 (3), DHC18, фикоэритрин, фикобилипротеины BPE (240 кДа) RPE (240 кДа) CPC (264 кДа) APC (104 кДа), Spectrum Blue, Spectrum Aqua, Spectrum Green, Spectrum Gold, Spectrum Orange, Spectrum Red, НАДН, НАДФН, FAD, инфракрасные (ИК) красители, цикло GDP-рибоза (cGDP), калькофлуор белый, тирозин и триптофан. Многие флуорофоры также могут функционировать как хромофоры и, следовательно, они также являются предпочтительными хромофорами.

В дополнение к флуорофорам, ферменты также находят применение в качестве детектируемых фрагментов. Ферменты представляют собой необходимые детектируемые фрагменты, поскольку может быть достигнуто усиление детектируемого сигнала, что приводит к повышенной чувствительности анализа. Фермент сам по себе не обеспечивает детектируемого ответа, но расщепляет субстрат, когда он контактирует с подходящим субстратом, таким образом, превращенный субстрат обеспечивает наличие флуоресцентного, колориметрического или люминесцентного сигнала. Ферменты усиливают детектируемый сигнал, так как один фермент на реагенте для мечения может привести к превращению множества субстратов с детектируемым сигналом. Желательно, когда в образце присутствует небольшое количество мишеней или не присутствует флуорофор, который будет обеспечивать сопоставимый или более сильный сигнал, чем фермент. Однако флуорофоры являются предпочтительными, поскольку они не требуют дополнительных стадий анализа и, таким образом, сокращают общее время для завершения анализа. Ферментный субстрат выбран таким образом, чтобы получить предпочтительный измеряемый продукт, например, колориметрический, флуоресцентный или хемилюминесцентный. Такие субстраты широко используются в данной области техники.

В предпочтительной колориметрической или флуорогенной комбинации субстрата и фермента применяют оксидоредуктазы, такие как пероксидаза хрена, и субстрат, такой как 3,3'-диаминобензидин (DAB) и 3-амино-9-этилкарбазол (AEC), которые обеспечивают различимый цвет (коричневый и красный соответственно). Другие неограничивающие примеры колориметрических оксидоредуктазных субстратов, которые обеспечивают образование детектируемых продуктов, включают: 2,2-азино-бис-(3-этилбензотиазолин-6-сульфоиклоту) (ABTS), о-фенилендиамин (OPD), 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (ТМВ), о-дианизидин, 5-аминосалициловую кислоту, 4-хлор-1-нафтол. Неограничивающие примеры флуорогенных субстратов включают: гомованилиновую кислоту или 4-гидрокси-3-метоксифенилуксусную кислоту, восстановленные феноксазины и восстановленные бензотиазины, включая реагент Amplex Red и его варианты, и восстановленные дигидроксантены, включая дигидрофлуоресцеины и дигидрородамины, включая дигидрородамин 123. Пероксидазные субстраты, которые представляют собой тиамиды, представляют собой класс пероксидазных субстратов, которые могут быть обнаружены по своей природе до начала действия фермента, но "фиксируются на месте" под дейст-

вием пероксидазы в процессе, описанном как амплификация тирамидного сигнала (TSA). Эти субстраты широко используются для мечения мишеней в образцах, которые представляют собой клетки, ткани или матрицы, для их последующего детектирования с помощью микроскопии, проточной цитометрии, оптического сканирования и флуориметрии. В дополнительных колориметрических (и в некоторых случаях флуорогенных) комбинациях субстрата и фермента применяют фермент фосфатазу, такую как кислая фосфатаза, щелочная фосфатаза или рекомбинантный вариант такой фосфатазы в комбинации с колориметрическим субстратом, таким как 5-бром-6-хлор-3-индолилфосфат (BCIP), 6-хлор-3-индолилфосфат, 5-бром-6-хлор-3-индолилфосфат, *p*-нитрофенилфосфат или *o*-нитрофенилфосфат, или с флуорогенным субстратом, таким как 4-метилумбеллиферил фосфат, 6,8-дифтор-7-гидрокси-4-метилкумаринил фосфат (DiFMUP) флуоресцеин дифосфат, 3-0-метилфлуоресцеин фосфат, резорруфин фосфат, 9H-(1,3-дихлор-9,9-диметилакридин-2-он-7)ил) фосфат (DDAO фосфат) или ELF 97, ELF 39 или родственные фосфаты.

Гликозидазы, в частности β -галактозидаза, β -глюкуронидаза и β -глюкозидаза, являются другими подходящими ферментами. Подходящие колориметрические субстраты включают 5-бром-4-хлор-3-индолил- β -D-галактопиранозид (X-gal) и аналогичные индолилгалактозиды, глюкозиды и глюкурониды, *o*-нитрофенил- β -D-галактопиранозид (ONPG) и *p*-нитрофенил- β -D-галактопиранозид. Предпочтительные субстраты включают резорруфин β -D-галактопиранозид, флуоресцеин дигалактозид (FDG), флуоресцеин диглюкуронид и их структурные варианты, 4-метилумбеллиферил- β -D-галактопиранозид, карбоксиумбеллиферил- β -D-галактопиранозид и фторированные кумарин- β -D-галактопиранозиды. Другие ферменты включают гидролазы, например, холинэстеразы и пептидазы; оксидазы, например глюкозооксидаза; и цитохромоксидазы и редуктазы, для которых известны подходящие субстраты.

Ферменты и их субстраты, которые вызывают хемилюминесценцию, являются предпочтительными для некоторых анализов. К ним относятся, например, природные и рекомбинантные люциферазы и экворины. Для люциферазы или экворина примерами субстратов являются люциферин, АТФ, Ca^{++} и коэлен-теразин. Хемилюминесцентные субстраты для фосфатаз, гликозидаз и оксидаз, такие как те, которые содержат стабильные сложные эфиры диоксетанов, люминола, изолюминола и акридиния, также являются подходящими.

В дополнение к ферментам гаптены, такие как биотин, являются подходящими детектируемыми фрагментами. Биотин находится в ферментной системе, которая может дополнительно усиливать детектируемый сигнал и может служить меткой в аффинной хроматографии для целей выделения. Для детектирования используют ферментный конъюгат, который имеет сродство к биотину, такой как авидин-HRP. Затем добавляют пероксидазный субстрат для получения детектируемого сигнала. Гаптены также включают гормоны, природные и синтетические лекарственные средства, поллютанты, аллергены, аффинные молекулы, факторы роста, хемокины, цитокины, лимфокины, аминокислоты, пептиды, химические промежуточные соединения или нуклеотиды.

В некоторых случаях детектируемый фрагмент представляет собой флуоресцентный белок. Например, они включают зеленый флуоресцентный белок (GFP), фикобилипротеины и их производные, люциферазу или экворин. Флуоресцентные белки, особенно фикобилипротеин, особенно подходят для создания тандемных меченых красителем реагентов для мечения. Тандемные красители включают флуоресцентный белок и флуорофор для получения большого сдвига Стокса, дальше от спектров поглощения флуоресцентного белка. Это особенно подходит для детектирования небольшого количества мишени в образце, где излучаемый флуоресцентный свет максимально оптимизирован, иными словами, флуоресцентный белок практически не поглощает излучаемый свет. Флуоресцентный белок и флуорофор функционируют как пара переноса энергии, где флуоресцентный белок излучает длину волны, которую поглощает флуорофор, а затем флуорофор излучает длину волны дальше, чем можно было бы получить с применением только флуоресцентного белка. Особенно подходящая комбинация представляет собой фикобилипротеины и сульфородаминовые флуорофоры, сульфированные цианиновые флуорофоры; или сульфированные производные ксантена. В качестве альтернативы, флуорофор является донором энергии, а флуоресцентный белок является акцептором энергии. Методы визуализации фрагмента детектирования в зависимости от метки. В некоторых случаях образец освещают светом с длиной волны, выбранной, чтобы обеспечить детектируемый оптический отклик, и наблюдают с помощью средства для детектирования отклика. Оборудование, используемое для освещения флуоресцентных соединений, включает в себя переносные ультрафиолетовые лампы, ртутные дуговые лампы, ксеноновые лампы, лазеры и лазерные диоды. Эти источники освещения оптически интегрированы в лазерные сканеры, флуоресцентные считыватели микропланшетов или стандартные или микрофлуориметры. Степень или местоположение сигнала по сравнению со стандартным или ожидаемым откликом указывает, обладает ли образец данной характеристикой или необходимой мишенью и в какой степени.

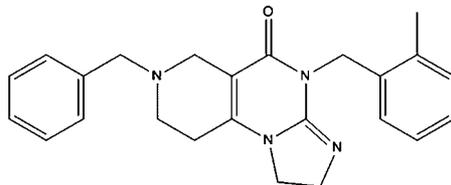
Оптический отклик детектируют с помощью визуального осмотра или с использованием одного из следующих устройств: CCD-камера, видеокамера, фотопленка, лазерные сканирующие устройства, флуорометры, фотодиоды, квантовые счетчики, эпифлуоресцентные микроскопы, сканирующие микроскопы, проточные питометры, флуоресцентные считыватели микропланшетов или средства усиления сигнала, такие как фотоумножители. Когда образец исследуют с применением проточного цитометра, исследу-

дование его необязательно включает сортировку его частей в соответствии с их флуоресцентным откликом.

Когда косвенно применяют детектируемую метку, то освещение обычно включает добавление реагента для получения детектируемого сигнала, такого как колориметрический субстрат фермента. Радиоизотопы также считаются косвенно детектируемыми, когда дополнительный реагент не требуется, а радиоизотоп проявляют на рентгеновской пленке или с помощью другого механизма для регистрации и измерения сигнала. Это верно для некоторых хемилуминесцентных сигналов, которые наблюдаются после обеспечения воздействия на пленку.

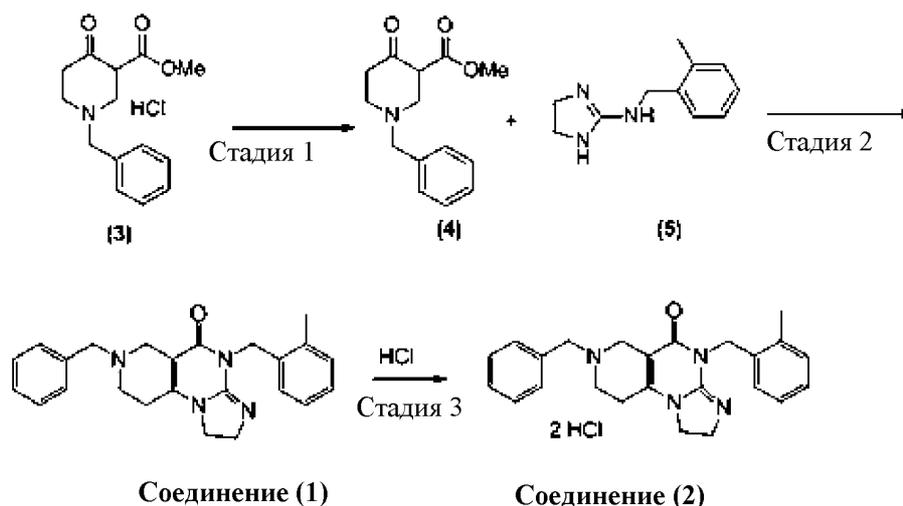
I. ONC201 (соединение (1)), его соли и его синтез.

ONC201 (соединение (1))



его аналоги и их фармацевтически приемлемые соли, а также способы их синтеза, приведены в настоящем документе. В моделях *in vitro*, животных моделях и клинических исследованиях на людях ONC201 обладает широкой противораковой активностью, низкой токсичностью, включая незначительные побочные эффекты, если таковые имеются, низкую генотоксичность и высокую биодоступность, включая пероральный путь. Эти особенности делают ONC 201 и различные аналоги хорошо подходящими для различных вариантов применения. ONC201 можно синтезировать, как показано на схеме 1.

Схема 1



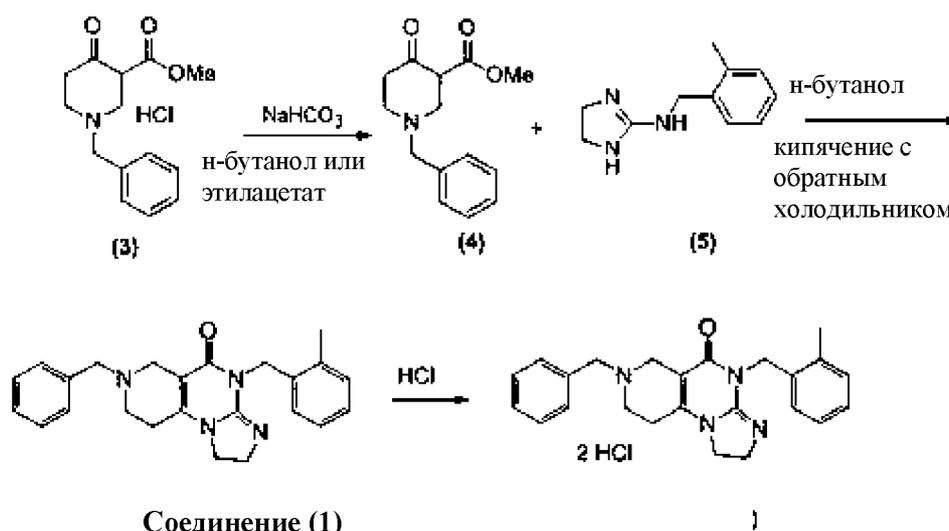
Синтез дигидрохлоридной соли ONC201 начинают с коммерчески доступного промежуточного соединения гидрохлорида N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона, соединения (3). В одном варианте реализации соединение (3) нейтрализуют основанием (стадия 1) с получением соединения (4), свободного основания. Например, соединение (3) нейтрализуют неорганическим основанием с получением соединения (4). В качестве альтернативы, его нейтрализуют органическим основанием с получением соединения (4). В одном варианте реализации соединение (3) нейтрализуют в присутствии спирта (например, н-бутанола). В одном варианте реализации соединение (3) нейтрализуют в присутствии по меньшей мере одного органического растворителя (например, н-бутанола, этилацетата или обоих). В одном варианте реализации его нейтрализуют в присутствии основания и по меньшей мере одного органического растворителя (например, NaHCO_3 и н-бутанола). В одном варианте реализации соединение (3) нейтрализуют в присутствии н-бутанола и триэтиламина (Et_3N).

В одном варианте реализации синтез включает взаимодействие соединений (4) и (5) (стадия 2) с получением промежуточного соединения (1). В одном варианте реализации стадия 2 включает нагревание соединений (4) и (5). В одном варианте реализации стадия 2 включает нагревание с обратным холодильником соединений (4) и (5) в присутствии растворителя. В одном варианте реализации стадия 2 включает применение ловушки Дина-Старка для удаления воды и/или метанола (MeOH), образующихся в процессе реакции.

В одном варианте реализации синтезируют дигидрохлоридную соль ONC201 (стадия 3). В одном варианте реализации стадия 3 включает обработку ONC201 посредством HCl в диоксане. В одном варианте реализации стадия 3 включает обработку ONC201 посредством 4н. HCl в диоксане. В одном варианте реализации синтеза необязательно включает перекристаллизацию дисоли ONC201. Предпочтительно,

дигидрохлоридную соль ONC201 синтезируют, как показано на схеме 2.

Схема 2



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

TRAIL-белок может быть проанализирован в образце, полученном от субъекта, для детектирования экспрессии TRAIL, индуцированной соединениями и их солями, описанными в настоящем документе. Можно применять иммуноанализы, в том числе иммуноферментный анализ (ELISA), проточную цитометрию, иммунофилтрационный анализ (ELIFA), иммуноблот, иммунопреципитацию, флуоресцентный иммуноанализ (FIA), иммуногистохимию, иммуноцитохимию, люминесцентный иммуноанализ (LIA) и радиоиммунологический анализ. Могут быть получены результаты качественного и/или количественного анализов. Подходящие методы качественных и количественных анализов описаны в стандартных ссылках, включая Harlow & Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; Breitling & Diibel, *Recombinant Antibodies*, John Wiley & Sons, New York, 1999; H. Zola, *Monoclonal Antibodies: Preparation and Use of Monoclonal Antibodies and Engineered Antibody Derivatives, Basics: From Background to Bench*, BIOS Scientific Publishers, 2000; B.K.C. Lo, *Antibody Engineering: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2003; Ausubel et al., Eds., *Short Protocols in Molecular Biology*, Current Protocols, Wiley, 2002; S. Klussman, Ed., *The Aptamer Handbook: Functional Oligonucleotides and Their Applications*, Wiley, 2006; Ormerod, M.G., *Flow Cytometry: a practical approach*, Oxford University Press, 2000; Givan, A.L., *Flow Cytometry: first principles*, Wiley, New York, 2001; Gorczyca, W., *Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: morphologic-immunophenotypic correlation*, Taylor & Francis, 2006; Crowther, J.R., *The ELISA Guidebook (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press, 2000; Wild, D., *The Immunoassay Handbook*, 3rd Edition, Elsevier Science, 2005; и Sambrook & Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd ed., 2001.

Методы анализа образца для определения TRAIL для детектирования эффекта фармацевтической композиции описаны в патенте США 8673923, полностью включенном в настоящее описание посредством ссылки.

В одном варианте реализации анализа TRAIL применяют для мониторинга субъекта. Например, образец получают от субъекта до лечения фармацевтическим агентом и один или несколько раз во время и/или после лечения для оценки эффективности лечения. В другом примере образец получают от субъекта в разное время для оценки течения или развития заболевания или излечения. В одном варианте реализации рецепторы смерти из циркулирующих опухолевых клеток анализируют, чтобы увидеть, увеличивает ли лечение, описанное в настоящем документе, количество или тип рецепторов смерти.

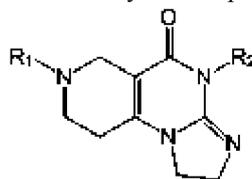
Рак, который лечили с применением способов и композиций, описанных в настоящем документе, характеризуется аномальной пролиферацией клеток, включая пре-неопластическую гиперпролиферацию, рак in-situ, новообразования и метастазирование. Способы и композиции, описанные в настоящем изобретении, можно применять для профилактики, а также для ослабления признаков или симптомов рака. "Лечение" рака у субъекта включает в себя: предотвращение, ингибирование или ослабление рака у субъекта, такое как замедление прогрессирования рака или уменьшение или ослабление признаков или симптомов рака. Примеры рака, который лечат с применением способов и композиций, описанных в настоящем документе, включают рак молочной железы, рак ЦНС, рак толстой кишки, рак яичников, рак простаты, лейкоз, рак легких и лимфому.

III. Соединения формулы (10) и его соли.

В одном аспекте в настоящем документе предложены соединения и соли формулы (10) и способы их получения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что общие принципы и концепции, описанные в настоящем документе для ONC201 (соединение (1)) и его солей, в том числе принципы

и концепции, относящиеся к способам и фармацевтическим композициям, применяют с равнозначно для соединений формулы (10) и его солей.

В одном варианте реализации в настоящем документе предложены соединения формулы (10):



(10)

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

В одном варианте реализации R₁ и R₂ независимо выбраны из H, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилфенила, C₁₋₄алкилфенилкетона, C₁₋₄бензилпиперазина, C₁₋₄алкилтиенила, C₁₋₄алкилпиридинила, C₁₋₄алкилизоксазолидинила, C₁₋₄алкилморфолинила, C₁₋₄алкилтиазолила и C₁₋₄алкилпиразинила, причем C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилфенил, C₁₋₄алкилфенилкетон, C₁₋₄бензилпиперазин, C₁₋₄алкилтиенил, C₁₋₄алкилпиридинил, C₁₋₄алкилизоксазолидинил, C₁₋₄алкилтиазолил, C₁₋₄алкилморфолинил и C₁₋₄алкилпиразинил необязательно замещены C₁₋₄алкилом, C₁₋₄алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C₁₋₄алкилом или галогеном. В одном варианте реализации R₁ и/или R₂ представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил или гетероарилалкил. В одном варианте реализации гетероарилалкил выбран из C₁₋₄алкилпирролила, C₁₋₄алкилфурила, C₁₋₄алкилпиридила, C₁₋₄алкил-1,2,4-тиадиазолила, C₁₋₄алкилтиенила, C₁₋₄алкилизотиазолила, C₁₋₄алкилимидазолила, C₁₋₄алкилтетразолила, C₁₋₄алкилпиразинила, C₁₋₄алкилпиримидила, C₁₋₄алкилхинолила, C₁₋₄алкилпиразолила, C₁₋₄алкилизохинолила, C₁₋₄алкилтиофенила, C₁₋₄алкилбензотиенила, C₁₋₄алкилизобензофурила, C₁₋₄алкилиндолила, C₁₋₄алкилпуридила, C₁₋₄алкилкарбазолила, C₁₋₄алкилбензимидазолила и C₁₋₄алкилизоксазолила.

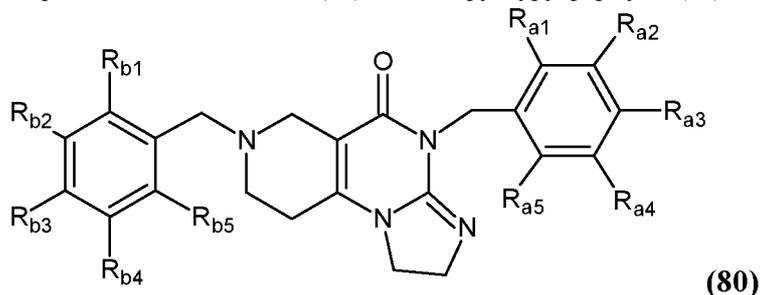
В одном варианте реализации R₁ и/или R₂ представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или несколькими из следующих заместителей на бензильном кольце: X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂₋₄ алкил, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m и C(O)OR^m, R^m и Rⁿ независимо выбраны из H или C₁₋₄ алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20, и X представляет собой галоген, включая F, Cl, Br или I; предпочтительно F, Cl или Br; более предпочтительно, F или Cl.

В одном варианте реализации, R₁ выбран из H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(4-CF₃-Ph), CH₂-(4-F-Ph), CH₂-(4-Cl-Ph), CH₂-(OCH₃-Ph), CH₂-(2-Cl-Ph), CH₂-(2-тиенила), CH₂-(3-тиенила), CH₂-2-пиридинила, CH₂-4-метил-2-тиазолила, CH₂-2-пиразинила, CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-бензилпиперазина), CH₂-(2,4-ди F-Ph), CH₂-(3,4-ди Cl-Ph), CH₂-(3,4-ди F-Ph), CH₂-(3,5-ди F-Ph), CH₂-(2-CH₃-Ph), CH₂CH(OH)Ph, (4-F-Ph)-4-оксобутила, CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₂NH₂ и CD₂C₆D₅. В одном варианте реализации R₂ выбран из H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(4-CF₃-Ph), CH₂-(2-Cl-Ph), CH₂-(2-F-Ph), CH₂-(2-тиенила), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-бензилпиперазина), CH₂-(2,4-ди F-Ph), CH₂-(2,4-ди Cl-Ph), CH₂-(3,4-ди Cl-Ph), CH₂-(3,4-ди F-Ph), CH₂-(3,5-ди F-Ph), CH₂-(2-CH₃-Ph), CH₂(2-CH₃, 4-F-Ph), CH₂-(4-OCH₃-Ph), CH₂-(3-пиридинила), CH₂-(3-изоксазолидинила), CH₂CH₂-(4-морфолинила), CH₂-(2-F, 4-CF₃-Ph), CH₂CH(OH)Ph, (CH₂)₃CO-4F-Ph, (4-F-Ph)-4-оксобутила, CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₂NH₂ и CD₂C₆D₅. В одном варианте реализации R₁ представляет собой H. В одном варианте реализации R₁ представляет собой незамещенный или замещенный арилалкил, например, бензил (CH₂Ph) или фенилэтил (CH₂CH₂Ph) группу. В одном варианте реализации арилалкил замещен C₁₋₄алкилом, C₁₋₄алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C₁₋₄алкилом или галогеном.

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

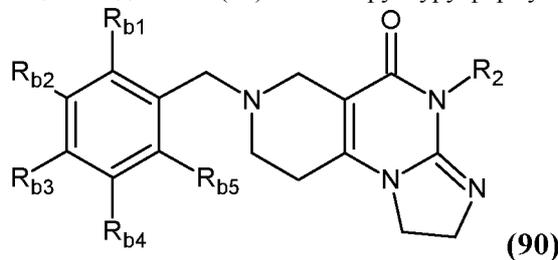
шен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, CH_3 , CF_3 или OCH_3 .

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



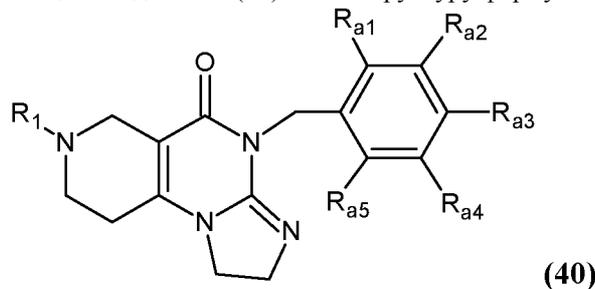
где R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , R_{a5} , R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} , и R_{b5} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, X, $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_2-C_4 алкил, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$ и $C(O)OR^m$; R^m и R^n независимо друг от друга выбраны из H или C_1-C_4 алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20, и X представляет собой галоген.

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



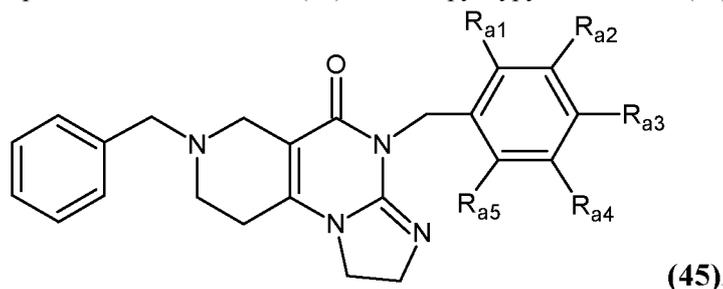
где R_2 представляет собой, как определено выше, и где R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} , и R_{b5} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, X, $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_{2-4} алкил, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$ и $C(O)OR^m$; R^m и R^n независимо выбраны из H или C_{1-4} алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20, и X представляет собой галоген.

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



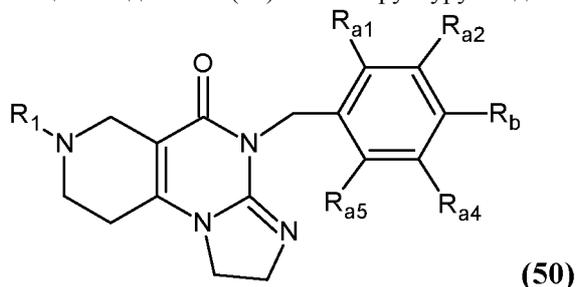
где R_1 представляет собой, как определено выше, и где R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} и R_{a5} каждый независимо выбраны из H, X, $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_{2-4} алкил, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$ и $C(O)OR^m$; R^m и R^n независимо выбраны из H или C_{1-4} алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20, и X представляет собой галоген. В одном варианте реализации R_1 представляет собой H. В одном варианте реализации R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензил или фенилэтил. В одном варианте реализации арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте бензил замещен одним или несколькими атомами галогена. В одном варианте реализации бензил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CH_3 , CF_3 и OCH_3 . В одном варианте реализации бензил замещен одним галогеном, например, F в орто- или пара-положении. В одном варианте бензил замещен двумя галогенами, например, F в обоих мета-положениях.

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



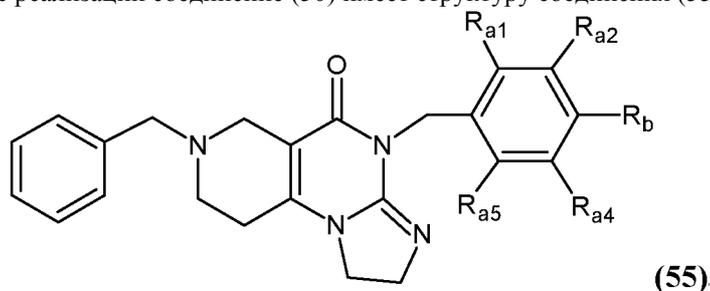
где R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , и R_{a5} представляют собой, как определено выше. В одном варианте реализации бензил замещен одним или несколькими галогенами. В одном варианте реализации бензил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CH_3 , CF_3 и OCH_3 . В одном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

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



где R_1 представляет собой, как определено выше, и где R_b выбран из H, X, $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_{2-4} алкил, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$ и $C(O)OR^m$; R^m и R^n независимо выбраны из H или C_{1-4} алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20, и X представляет собой галоген, и где R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} и R_{a5} каждый независимо выбран из H, X, $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_{2-4} алкил, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$ и $C(O)OR^m$; R^m и R^n независимо выбраны из H или C_{1-4} алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20, и X представляет собой галоген. В одном варианте реализации R_1 представляет собой H. В одном варианте реализации R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группы. В одном варианте реализации арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации R_b выбран из галогена, CH_3 , CF_3 и OCH_3 . В одном варианте реализации один или более из R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} и R_{a5} выбран из галогена, CH_3 , CF_3 и OCH_3 . В одном варианте реализации R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} и R_{a5} представляют собой H, и R_b выбран из галогена, CH_3 , CF_3 и OCH_3 . В одном варианте реализации R_b представляет собой галоген, например, F, и R_{a1} представляет собой CH_3 . В одном варианте реализации R_b представляет собой F или Cl, и R_{a2} представляет собой F или Cl. В одном варианте реализации R_b представляет собой CF_3 . В одном варианте реализации R_b представляет собой OCH_3 . В одном варианте реализации R_b и R_{a1} представляют собой Cl.

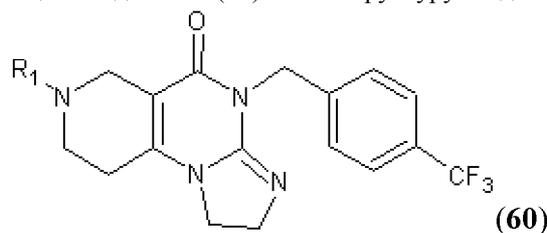
В одном варианте реализации соединение (50) имеет структуру соединения (55)



где R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , R_{a5} и R_b являются такими, как определено выше. В одном варианте реализации R_b выбран из галогена, CH_3 , CF_3 и OCH_3 . В одном варианте реализации один или более из R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} и R_{a5} выбран из галогена, CH_3 , CF_3 и OCH_3 . В одном варианте реализации R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} и R_{a5} представляют собой H, и R_b выбран из галогена, CH_3 , CF_3 и OCH_3 . В одном варианте реализации R_b представляет собой галоген, например, F, и R_{a1} представляет собой CH_3 . В одном варианте реализации R_b представляет собой F или Cl, и R_{a2} представляет собой F или Cl. В одном варианте реализации R_b представляет собой CF_3 . В одном варианте реализации R_b представляет собой OCH_3 . В одном варианте реализации R_b и R_{a1} пред-

ставляют собой Cl.

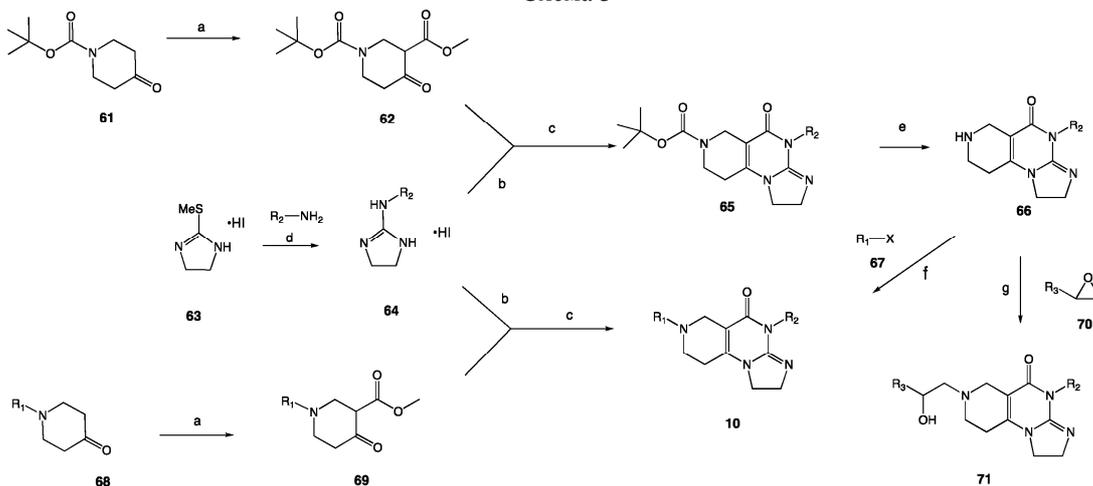
В одном варианте реализации соединение (10) имеет структуру соединения (60)



В одном варианте реализации R_1 представляет собой H. В одном варианте реализации R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензил или фенилэтил. В одном варианте реализации R_1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил или замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как CH_2 -(2-тиенил), CH_2 -(3-тиенил), CH_2 -4-метил-2-тиазолил, CH_2 -2-пиразинил, CH_2CH_2 (4-N-бензилпиперазин), CH_2 -(3-изоксазолидинил), CH_2 -2-пиридинил, CH_2 -3-пиридинил и CH_2CH_2 -(4-морфолинил). В одном варианте реализации арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации бензил замещен одним или несколькими галогенами. В одном варианте реализации бензил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена (например, F), CH_3 , CF_3 и OCH_3 . В одном варианте реализации бензил замещен в пара-положении галогеном, CH_3 , CF_3 или OCH_3 заместителями. В одном варианте реализации R_1 представляет собой фторфенилоксобутил или гидроксифенилэтил.

Схема 3 иллюстрирует синтез соединений формулы (10).

Схема 3



Способы: а. NaN, диметилкарбонат, толуол, 80°C 4 ч; б. 1н. NaOH/CH₂Cl₂ для превращения в свободное основание, затем нагревание в диоксане 70°C; с. 1-бутанол/нагревание с обратным холодильником 3-6 ч (ловушка Дина-Старка) PPTS; d. Диоксан 70°C; e. HCl в диоксане -25°C – комн. температура с получением соли HCl; f. Na₂CO₃, DIEA 80°C; g. NaOH/CH₂Cl₂ с получением свободного основания, затем MeOH кипячение с обратным холодильником, 3,5 ч

Соединения формулы (10) (имипридоны) синтезируют, начиная с замещенного пиперидона, который превращают путем взаимодействия с замещенным аминокимидазолином с получением основного соединения (10). Существует два пути, в одном из которых R_1 заместитель присутствует в пиперидоне (например, 68). При таком способе (68) ацилируют диметилкарбонатом с применением гидроксида натрия в толуоле при 80°C с образованием сложного эфира пиперидона (69). Коммерчески доступную соль метилтиоимидазолина HI (63) приводят во взаимодействие с амином в диоксане при 70°C с получением R_2 -замещенного аминокимидазолина (64) в виде его HI соли. Непосредственное взаимодействие (64) со сложным эфиром пиперидона (69) в 1-бутаноле при кипячении с обратным холодильником с удалением воды с помощью ловушки Дина-Старка в течение 3-6 ч обеспечивает получение трициклического соединения (10). В варианте этой схемы N-BOC-защищенный пиперидон (61) тем же способом превращают в BOC-защищенное соединение (65), которое обрабатывают HCl в диоксане для удаления группы BOC, и затем превращают в свободное основание (66) с помощью 1н. NaOH с экстракцией метиленхлоридом. Последующая обработка (66) галогенидом (67) или эпоксидом (70) обеспечивает получение необходимого соединения (10). Неочищенные продукты могут быть очищены с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью метиленхлорид:метанол или с помощью ВЭЖХ с применением ацетонитрил:TFA:H₂O с получением либо свободных оснований, либо солей TFA в качестве конечных продуктов. Обработка свободных оснований HCl в диоксане или лиофилизация солей TFA обеспечивает получение продуктов (10) в виде солей HCl или TFA. В качестве альтернативы свободное основание может быть обработано другой неорганической или органической кислотой с образованием других солей, обычно

выбранных из тех, которые, как известно, являются фармацевтически приемлемыми. Соли соединения (10) обычно являются твердыми веществами, и примеры были кристаллизованы из этанола или других растворителей с получением кристаллов высокого качества. Трициклическая структура соединения (1) была окончательно подтверждена рентгеновской кристаллической структурой и ЯМР.

Соединения, описанные в настоящем документе, можно применять с аминоалкильным линкером или без него (например, соединение (33)) для идентификации молекул (например, белков), которые взаимодействуют с ними в клеточном окружении. Экспрессию этих связывающих мишеней можно применять для прогнозирования ответа на имипридоны или их аналоги (т.е. служить в качестве биомаркеров). Эти соединения также можно применять для скрининга неродственных по структуре молекул с применением конкурентных анализов, известных в данной области техники, для идентификации лекарственных средств, способных обеспечить взаимодействие с мишенью с более высокой аффинностью. Кроме того, эти молекулы могут иметь улучшенные свойства лекарственного средства или могут допускать дополнительные варианты применения путем изменения свойств лекарственного средства, включая безопасность, активность, фармакокинетику, биораспределение или метаболизм.

Примеры соединений формулы (10)

№	Номер ONC	R ₁	R ₂
1	ONC201	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
13		CH ₂ Ph	CH ₃
14	ONC202	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-Cl)-Ph)
15	ONC203	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-тиенил)
16	ONC204	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph
17	ONC205	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ (4-N-бензилпиперазин)
18	ONC206	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-ди F-Ph)
19	ONC207	H	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
20	ONC208	CH ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
21	ONC209	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
22		CH ₂ CH ₂ -(4-N-бензилпиперазин)	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
23		CH ₂ CHOHPh	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
24		(CH ₂) ₃ CO-4F-Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
32	ONC215	CH ₂ CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
33	ONC216	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
41	ONC210	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,5-ди F-Ph)
51	ONC211	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-ди Cl-Ph)
52	ONC212	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
53	ONC213	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-ди F-Ph)
54	ONC214	CD ₂ C ₆ D ₅	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
43	ONC217	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F-Ph)
55	ONC218	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-CH ₃ , 4-F-Ph)
56	ONC219	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-ди Cl-Ph)
57	ONC220	CH ₂ Ph	CH ₂ -((4-OCH ₃)-Ph)
34	ONC226	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-пиридинил)
35	ONC222	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-изоксазолидинил)
36	ONC224	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ -(4-морфолинил)
37	ONC223	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CH ₃ -Ph)
38	ONC221	H	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
73	ONC227	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
72	ONC225	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F, 4-CF ₃ -Ph)
74	ONC228	CH ₂ -(4-F-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
75	ONC229	CH ₂ -(OCH ₃ -Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
76	ONC230	(4-F-Ph)-4-оксобутил	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)

77	ONC231	CH ₂ -3-пиридил	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
78	ONC232	CH ₂ -4-метил-2-тиазолил	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
79	ONC233	CH ₂ -2-пиразинил	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
81	ONC234	CH ₂ -(3,4-ди Cl-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
82	ONC235	CH ₂ -(4-Cl-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
83	ONC236	CH ₂ -3-тиенил	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
84	ONC237	CH ₂ CH(OH)Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)

IV. Оценка чувствительности и эффективности режимов лечения.

Измерение экспрессии, генной мутации или числа копий гена рецептора допамина или другого рецептора, связанного с G-белком (GPCR), можно применять для прогнозирования ответа или чувствительности к способам лечения, описанным в настоящем документе, или для выявления субъектов, которые могут быть чувствительными к способам лечения, описанным в настоящем документе, таким как лечение соединением формулы (10), его фармацевтически приемлемой солью или его аналогом. В одном аспекте в настоящем документе предложены способы определения, является ли субъект, имеющий состояние, вероятно, чувствительным к режиму лечения, описанному в настоящем документе. В одном варианте реализации способы включают (i) получение биологического образца от субъекта; (ii) измерение уровней экспрессии по меньшей мере одного рецептора допамина или GPCR в образце; (iii) сравнение уровней, измеренных в образце, с уровнями для предварительно определенного стандарта; и (iv) определение, является ли субъект, вероятно, чувствительным к режиму лечения, на основании измеренных уровней в образце относительно предварительно определенного стандарта. В одном варианте реализации стадия измерения уровня экспрессии в образце включает следующие стадии: (i) приведение образца в контакт с антителом или его антиген-связывающим фрагментом, который специфически связывается с рецептором с образованием комплекса антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с рецептором; и (ii) измерение количества комплекса. В одном варианте реализации субъект имеет или подвержен риску заболеть раком. В одном варианте реализации рак представляет собой нейроонкологическое заболевание. В одном варианте реализации рак представляет собой нейроэндокринную опухоль. В одном варианте реализации рак выбран из группы, состоящей из менингиомы, эпендимомы, глиомы, нейробластомы и диффузной глиомы ствола головного мозга. В одном варианте реализации субъект имеет или подвержен риску возникновения психического расстройства. Например, психическое расстройство выбрано из психоза, биполярного расстройства и большого депрессивного расстройства. В одном варианте реализации субъект имеет или подвержен риску возникновения инфекции, такой как бактериальная инфекция. В одном варианте реализации инфекция представляет собой грамположительную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации инфекция представляет собой грамотрицательную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации инфекция представляет собой инфекцию бактериями, выбранными из *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, и *Enterobacter species*. В одном варианте реализации грамположительная бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Staphylococcus*. Например, инфекция *Staphylococcus* представляет собой инфекцию *S. aureus* (например, инфекцию устойчивым к метициллину *S. aureus* (MRSA)). В одном варианте реализации режим лечения включает введение эффективного количества терапевтического средства, например, соединения формулы (10), его фармацевтически приемлемой соли или его аналога. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой рецептор из D2-подобного семейства. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD2, DRD3 или оба. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD4. В одном варианте реализации GPCR представляет собой GPCR класса A. В одном варианте реализации GPCR представляет собой GPR132. В одном варианте реализации GPCR выбран из GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAD, LGR4, PTGIR, CXCR7 и их комбинаций. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD5, режим лечения включает введение эффективного количества терапевтического средства, например, соединения формулы (10) или его фармацевтически приемлемой соли, и увеличение экспрессии DRD5, измеренной в образце, по сравнению с предварительно определенным стандартом указывает на то, что субъект, вероятно, является или не является чувствительным к режиму лечения.

В другом аспекте в настоящем документе предложены способы оценки эффективности режима лечения, описанного в настоящем документе, мониторинга или обеспечения прогноза для субъекта с состоянием. В одном варианте реализации способы включают: (i) получение биологического образца от субъекта; (ii) измерение уровней экспрессии по меньшей мере одного рецептора допамина или GPCR в образце; (iii) сравнение уровней, измеренных в образце, с уровнями для предварительно определенного стандарта; и (iv) определение прогноза или является ли субъект, вероятно, чувствительным к режиму

лечения, на основании измеренных уровней в образце относительно предварительно определенного стандарта. В одном варианте реализации стадия измерения уровня экспрессии рецептора допамина или GPCR в образце включает следующие стадии: (i) приведение образца в контакт с антителом или его антиген-связывающим фрагментом, который специфически связывается с рецептором с образованием комплекса антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с рецептором; и (ii) измерение количества комплекса. В одном варианте реализации способы включают: (i) получение биологического образца от субъекта; (ii) измерение количества копий гена или мутаций по меньшей мере одного рецептора допамина в образце; (iii) сравнение измеренного количества копий или обнаруженных мутаций в образце с уровнями для предварительно определенного стандарта; и (iv) определение, является ли субъект, вероятно, чувствительным к режиму лечения, на основании измеренного количества копий или обнаруженных мутаций в образце относительно предварительно определенного стандарта. В одном варианте реализации субъект имеет или подвержен риску заболеть раком. В одном варианте реализации рак представляет собой нейроонкологическое заболевание. В одном варианте реализации рак представляет собой нейроэндокринную опухоль. В одном варианте реализации рак выбран из группы, состоящей из менингиомы, эпендимомы, глиомы, нейробластомы и диффузной глиомы ствола головного мозга. В одном варианте реализации субъект имеет или подвержен риску возникновения психического расстройства. Например, психическое расстройство выбрано из психоза, биполярного расстройства и большого депрессивного расстройства. В одном варианте реализации субъект имеет или подвержен риску возникновения инфекции, такой как бактериальная инфекция. В одном варианте реализации инфекция представляет собой грамотрицательную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации инфекция представляет собой грамположительную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации инфекция представляет собой инфекцию бактериями, выбранными из *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, и *Enterobacter species*. В одном варианте реализации грамположительная бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Staphylococcus*. Например, инфекция *Staphylococcus* представляет собой инфекцию *S. aureus* (например, инфекцию устойчивым к метициллину *S. aureus* (MRSA)). В одном варианте реализации режим лечения включает введение эффективного количества терапевтического средства, например, соединения формулы (10), его фармацевтически приемлемой соли или его аналога. В одном варианте реализации рецептор допамина выбран из DRD2, DRD2S, DRD2L и DRD3. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой рецептор из D2-подобного семейства. В одном варианте реализации он представляет собой рецептор из D1-подобного семейства. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD1. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD2. В одном варианте реализации он представляет собой DRD3. В одном варианте реализации он представляет собой DRD4. В одном варианте реализации он представляет собой DRD5. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD2, DRD3 или оба. В одном варианте реализации GPCR представляет собой GPCR класса А. В одном варианте реализации он представляет собой GPR132. В одном варианте реализации GPCR выбран из GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAD, LGR4, PTGIR, CXCR7 и их комбинаций. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD5, режим лечения включает введение эффективного количества соединения формулы (10) или его фармацевтически приемлемой соли, и увеличение уровня экспрессии DRD5, измеренной в образце, по сравнению с предварительно определенным стандартом указывает на то, является ли режим лечения эффективным или нет. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD5, режим лечения включает введение эффективного количества терапевтического средства, такого как соединение формулы (10) или его фармацевтически приемлемая соль, и мутация в гене DRD5, измеренная в образце, указывает на то, является ли режим лечения эффективным или нет. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD5, режим лечения включает введение эффективного количества терапевтического средства, такого как соединение формулы (10) или его фармацевтически приемлемая соль, и миссенс-мутация Q366R в гене DRD5, измеренная в образце, указывает на то, является ли режим лечения эффективным или нет.

В другом аспекте в настоящем документе предложены способы идентификации, является ли субъект, имеющий состояние, вероятно, чувствительным к режиму лечения, описанному в настоящем документе. В одном варианте реализации способы включают: (i) получение биологического образца от субъекта; (ii) измерение количества копий гена или мутаций по меньшей мере одного рецептора допамина в образце; (iii) сравнение измеренного количества копий или обнаруженных мутаций в образце с уровнями для предварительно определенного стандарта; и (iv) определение, является ли субъект, вероятно, чувствительным к режиму лечения, на основании измеренного количества копий или обнаруженных мутаций в образце относительно предварительно определенного стандарта. В одном варианте реализации субъект имеет или подвержен риску заболеть раком. В одном варианте реализации рак представляет собой нейроонкологическое заболевание. В одном варианте реализации рак представляет собой нейроэндокринную опухоль. В одном варианте реализации рак выбран из группы, состоящей из менингиомы, эпендимомы, глиомы, нейробластомы и диффузной глиомы ствола головного мозга. В одном варианте реализации субъект имеет или подвержен риску возникновения психического расстройства. Например, психи-

ческое расстройство выбрано из психоза, шизофрении, биполярного расстройства и большого депрессивного расстройства. В одном варианте реализации субъект имеет или подвержен риску возникновения инфекции, такой как бактериальная инфекция. В одном варианте реализации инфекция представляет собой грамотрицательную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации инфекция представляет собой грамположительную бактериальную инфекцию. В одном варианте реализации инфекция представляет собой инфекцию бактериями, выбранными из *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, и *Enterobacter species*. В одном варианте реализации грамположительная бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Staphylococcus*. Например, инфекция *Staphylococcus* представляет собой инфекцию *S. aureus* (например, инфекцию устойчивым к метициллину *S. aureus* (MRSA)). В одном варианте реализации режим лечения включает введение эффективного количества терапевтического средства, например, соединения формулы (10), его фармацевтически приемлемой соли или его аналога. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой рецептор из D2-подобного семейства рецепторов допамина. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD1. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD2. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD3. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD4. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD5. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD2, DRD3 или оба. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD5, режим лечения включает введение эффективного количества терапевтического средства, такого как соединение формулы (10) или его фармацевтически приемлемая соль, и мутация в гене DRD5, измеренная в образце, указывает на то, что субъект, вероятно, является или не является чувствительным к режиму лечения. В одном варианте реализации рецептор допамина представляет собой DRD5, режим лечения включает введение эффективного количества терапевтического средства, такого как соединение формулы (10) или его фармацевтически приемлемая соль, и миссенс-мутация Q366R в гене DRD5, измеренная в образце, указывает на то, что субъект, вероятно, является или не является чувствительным к режиму лечения.

Кроме того, измерение экспрессии, пост-трансляционных модификаций или уровней активности или мутаций в eIF2- α , ATF4, CHOP, DR5, или расщепленного или общего цитокератина 18 можно применять для прогнозирования ответа или чувствительности к способу лечения, описанному в настоящем документе, и для определения, являются ли субъекты, вероятно, чувствительными к способу лечения, описанному в настоящем документе, такому как лечение соединением формулы (10), его фармацевтически приемлемой солью или его аналогом. Кроме того, измерение экспрессии, пост-трансляционных модификаций или уровней активности или мутаций в eIF2- α , ATF4, CHOP, DR5, или расщепленного или общего цитокератина 18 можно применять для оценки эффективности или мониторинга способа лечения, описанного в настоящем документе. Кроме того, измерение экспрессии, пост-трансляционных модификаций или уровней активности или мутаций в eIF2- α , ATF4, CHOP, DR5, или расщепленного или общего цитокератина 18 можно применять для скрининга *in vivo*, *in vitro* или *in silico* неродственных по структуре противораковых молекул. Например, конкурентные и другие анализы можно применять для идентификации лекарственных средств, способных обеспечить целевое взаимодействие с более высокой аффинностью, чтобы сравнить изменения этих уровней с соответствующими изменениями, вызванными соединением формулы (10) или его аналогом. Анализы также могут быть выполнены с применением живых клеток млекопитающих, которые более близко аппроксимируют влияние определенного уровня лекарственного средства в сыворотке в организме, или с применением микросомальных экстрактов, полученных из культивируемых клеточных линий.

В одном варианте реализации субъект имеет или подвержен риску заболевания раком. В одном варианте реализации режим лечения включает введение эффективного количества имипридона, такого как ONC201, его аналога. В одном варианте реализации режим лечения включает введение эффективного количества ONC201. В одном варианте реализации режим лечения включает введение эффективного количества соединения формулы (10). В одном варианте реализации соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (40), например, соединение формулы (45). В одном варианте реализации соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (50), например, соединение формулы (55). В одном варианте реализации соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (80). В одном варианте реализации соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (90). В одном варианте реализации соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (60). В одном варианте реализации аналоги соединения (1) имеют структуру, выбранную из структур формулы (25), формулы (26), формулы (27), формулы (28), формулы (29), формулы (30) или формулы (31).

Уровни предварительно определенного стандарта могут представлять собой, например, средние или медианные уровни, измеренные в образцах, полученных от субъектов. Уровни предварительно определенного стандарта могут быть измерены в тех же или по существу аналогичных экспериментальных условиях, что и при измерении образца, полученного от субъекта. Уровни предварительно определенного

стандарта могут быть получены от субъектов, которые чувствительны к лечению имипридоном, таким как ONC201 или его аналог. В одном варианте реализации настоящего изобретения предварительно определенный стандарт получают от субъектов, которые являются чувствительными к лечению соединением, и если уровни в образце от субъекта и в стандарте аналогичны, то субъект может быть классифицирован как, вероятно, чувствительный к лечению. Уровни предварительно определенного стандарта могут быть получены для субъектов, которые не являются чувствительными к лечению соединением. В одном варианте реализации настоящего изобретения предварительно определенный стандарт получают от субъектов, которые не являются чувствительными к лечению соединением, и если уровни в образце от субъекта и в предварительно определенном стандарте различаются (например, повышены или понижены), то субъект может быть классифицирован как, вероятно, чувствительный к лечению. Уровни предварительно определенного стандарта могут быть получены от нормальных здоровых субъектов. Иммуноанализы можно применять для анализа уровней белка или метилирования в образце, включая иммуноферментный анализ (ELISA), иммунофилтрационный анализ (ELIFA), проточную цитометрию, иммуноблот, иммунопреципитацию, иммуногистохимию, иммуноцитохимию, люминесцентный иммуноанализ (LIA), флуоресцентный иммуноанализ (FIA) и радиоиммунологический анализ. Уровни метилирования m⁶A мРНК могут быть получены с помощью иммунопреципитации метилированной РНК (Me-RIP)) или других количественных биохимических анализов, известных в данной области техники.

Мутации нуклеиновой кислоты могут быть определены с помощью любой из ряда методик. Например, можно получить биологический образец от субъекта. Неограничивающие примеры биологических образцов включают биологическую жидкость (например, мочу, слюну, плазму или сыворотку) или образец ткани (например, образец биопсии или биопсию клетки). Затем биологический образец может быть секвенирован или отсканирован с применением известных способов. Например, наборы фрагментов ДНК можно применять для анализа по меньшей мере части геномной последовательности субъекта. Кроме того, можно применять полную или частичную информацию о последовательности генома. Такие последовательности могут быть определены с применением стандартных способов секвенирования, включая терминацию цепи (дидезоксинуклеотид Сангера), секвенирование с окрашенными терминатором и секвенирование SOLID™ (Applied Biosystems). Целые геномы могут быть разрезаны рестриктазами или разрезаны (механически) на более короткие фрагменты для секвенирования. Последовательности ДНК также могут быть амплифицированы с применением таких способов, как ПЦР и способы клонирования на основе вектора (например, *Escherichia coli*). В одном варианте реализации по меньшей мере часть генетического материала субъекта (например, ДНК, РНК, мРНК, кДНК другие нуклеотидные основания или их производные) сканируют или секвенируют с применением, например, обычных секваторов ДНК или технологий на основе чипов, чтобы определить наличие или отсутствие мутаций или вариаций числа копий. В одном аспекте в настоящем документе предложены способы идентификации и лечения субъекта, имеющего состояние, и который, вероятно, является чувствительным к режиму лечения, описанному в настоящем документе. В одном варианте реализации способы включают (i) определение, является ли субъект, имеющий состояние, вероятно, чувствительным к режиму лечения, описанному в настоящем документе; и (ii) лечение с применением режима лечения субъекта, который определен как вероятно чувствительный к указанному режиму лечения. В одном варианте реализации субъект имеет или подвержен риску заболевания раком. В одном варианте реализации режим лечения включает введение эффективного количества имипридона, например, ONC201, его аналога. В одном варианте реализации режим лечения включает введение эффективного количества соединения (1). В одном варианте реализации режим лечения включает введение эффективного количества соединения формулы (10). В одном варианте реализации соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (40), например, соединение формулы (45). В одном варианте реализации соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (50), например, соединение формулы (55). В одном варианте реализации соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (80). В одном варианте реализации соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (90). В одном варианте реализации соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (60). В одном варианте реализации аналоги соединения (1) имеют структуру, выбранную из структур формулы (25), формулы (26), формулы (27), формулы (28), формулы (29), формулы (30) или формулы (31).

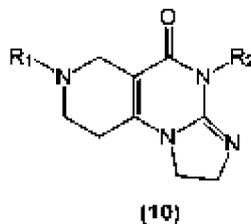
Уровни предварительно определенного стандарта могут представлять собой, например, средние или медианные уровни, измеренные в образцах, полученных от субъектов. Уровни предварительно определенного стандарта могут быть измерены в тех же или по существу аналогичных экспериментальных условиях, что и при измерении образца, полученного от субъекта. Уровни предварительно определенного стандарта могут быть получены от субъектов, которые чувствительны к лечению имипридоном, таким как ONC201 или его аналог. В одном варианте реализации настоящего изобретения предварительно определенный стандарт получают от субъектов, которые являются чувствительными к лечению соединением, и если уровни в образце от субъекта аналогичны уровням в стандарте, то субъект может быть классифицирован как, вероятно, чувствительный к лечению. Уровни предварительно определенного стандарта могут быть получены для субъектов, которые не являются чувствительными к лечению соединением. В одном варианте реализации настоящего изобретения предварительно определенный стандарт получа-

ют от субъектов, которые не являются чувствительными к лечению соединением, и если уровни в образце от субъекта и отличаются (например, повышены или понижены) от уровней в предварительно определенном стандарте, то субъект может быть классифицирован как, вероятно, чувствительный к лечению. Уровни предварительно определенного стандарта могут быть получены от нормальных здоровых субъектов. Иммуноанализ можно применять для анализа уровня белка в образце. В одном аспекте в настоящем документе представлены способы лечения и оценки эффективности лечения у субъекта, имеющего состояние. В одном варианте реализации способ включает: (i) лечение субъекта в соответствии со способом лечения, описанным в настоящем документе, (ii) оценку эффективности лечения, как описано в настоящем документе. В одном варианте реализации субъект имеет или подвержен риску заболевания раком. В одном варианте реализации режим лечения включает введение эффективного количества имипридола, такого как ONC201, его аналога. В одном варианте реализации режим лечения включает введение эффективного количества соединения формулы (1). В одном варианте реализации режим лечения включает введение эффективного количества соединения формулы (10). В одном варианте реализации соединения формулы (10) представляет собой соединение формулы (40), например, соединение формулы (45). В одном варианте реализации соединения формулы (10) представляет собой соединение формулы (50), например, соединение формулы (55). В одном варианте реализации соединения формулы (10) представляет собой соединение формулы (80). В одном варианте реализации соединения формулы (10) представляет собой соединение формулы (90). В одном варианте реализации соединения формулы (10) представляет собой соединение формулы (60). В одном варианте реализации аналоги соединения (1) имеют структуру, выбранную из формулы (25), формулы (26), формулы (27), формулы (28), формулы (29), формулы (30) или формулы (31).

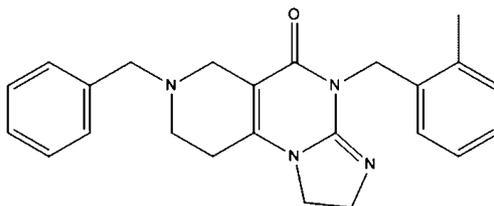
Другие состояния, которые могут быть подходящими для описанных в настоящем документе способов, включают синдром дефицита внимания; зависимость; эпилепсию; вирусную инфекцию; воспаление; нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз; сердечно-сосудистые заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, гипертоническая болезнь сердца, сердечная недостаточность, легочно-сердечная недостаточность, аритмии сердца, воспалительное заболевание сердца, эндокардит, воспалительная кардиомиопатия, миокардит, клапанная болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, периферическая артериальная болезнь, врожденный порок сердца, ревматоидический порок сердца; диабет; и амилоидоз легкой цепи.

V. Композиции.

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



или формулы (1)



и их фармацевтически приемлемые соли. В одном варианте реализации соль представляет собой фармацевтически приемлемую моносоль соединения. В одном варианте реализации соль представляет собой фармацевтически приемлемую ди-соль соединения. В одном варианте реализации соль представляет собой его фармацевтически приемлемую моно- или мульти-соль (например, ди-соль или три-соль), выбранную из гидрохлорида, гидробромида, гидросульфата, сульфатов, фосфатов, фуемаратов, сукцинатов, оксалатов и лактатов, бисульфатов, гидроксила, тартрата, нитрата, цитрата, битартрата, карбоната, малата, малеата, фуемарата, сульфоната, метилсульфоната, формиата, ацетата и карбоксилата. В одном варианте реализации соль представляет собой соль, выбранную из группы, состоящей из п-толуолсульфоната, бензолсульфоната, цитрата, метансульфоната, оксалата, сукцината, тартрата, фуемарата и малеата. В одном варианте реализации соль представляет собой соль, выбранную из группы, состоящей из аммония, натрия, калия, кальция, магния, цинка, лития и/или из противоионов, таких как метиламино, диметиламино, диэтиламино и триэтиламино противоионы. В одном варианте реализации соль представляет собой дигидрохлоридную соль или дигидробромидную соль.

Соединение (1) (ONC201) имеет такую же химическую структуру, которая была бы обнаружена структурным анализом (например, ЯМР, рентгеновская дифракция) соединения NSC 350625, доступного в фонде развития программ терапии Национального института рака.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция включает дисоль (например, дигидрохлоридную соль) ONC201 или его аналога (например, имипридона). Соли (например, дисоль или три-соль) аналога ONC201 могут быть получены из аналога ONC201, который может быть синтезирован, как описано в настоящем документе, или с помощью стандартной методики химического синтеза, известной специалисту в данной области техники.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция включает по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают приведенные в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7th ed., edited by Raymond C. Rowe et al., American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London; и более ранних изданиях. Примерные фармацевтически приемлемые носители, способы получения фармацевтических композиций и различные лекарственные формы, а также режимы введения хорошо известны в данной области техники, например, как описано в Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, edited by Larry L. Augsburger & Stephen W. Hoag., London: Informa Healthcare, 2008; and in 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, particularly chapter 89; and J. Hardman et al., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill Professional, 10th ed., 2001. В одном варианте реализации фармацевтические композиции приготовлены для глазного введения. В одном варианте реализации фармацевтические композиции приготовлены для местного введения. В одном варианте реализации фармацевтические композиции представляют собой капли, мази и жидкости. В одном варианте реализации фармацевтические композиции включают обычные фармацевтические носители, такие как водные, порошкообразные или масляные основы, загустители.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция представляет собой состав для внутривенного введения. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит соединение формулы (10) или его фармацевтически приемлемую соль, растворенную в растворителе. В одном варианте реализации растворитель содержит воду. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения включает соединение или его соль в концентрации примерно 0,05, примерно 0,25, примерно 0,5, примерно 2,5, примерно 5, примерно 25 или примерно 50 мг/мл. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения включает соединение или его соль в концентрации от примерно 0,05, 0,5, или 5 мг/мл до примерно 1, 10 или 100 мг/мл. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения включает от примерно 0,005%, 0,05% или 0,5% до примерно 0,1%, 1% или 10% соединения или его соли. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения включает примерно 0,05%, 0,5% или 5% соединения или его соли. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения включает более высокую или более низкую концентрацию соединения или его соли.

В одном варианте реализации состав для внутривенного введения имеет pH примерно 3. В одном варианте реализации состав доводят до pH 3 с помощью фосфатного буфера. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения включает декстрозу или хлорид натрия. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения включает соединение или его соль с концентрацией примерно 5 мг/мл и pH 3, и образует стабильный раствор. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения включает соединение или его соль с концентрацией примерно 5 мг/мл и pH < 5, и образует стабильный раствор. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения включает соединение или его соль и один или несколько антиоксидантов. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения включает смесь моно- и дигидрохлоридных солей соединения. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения включает соединение или его соль в форме 1 % раствора с концентрацией примерно 10 мг/мл. Например, состав для внутривенного введения представляет собой раствор с pH примерно 3,3. В одном варианте реализации pH составляет менее 4,0.

В одном варианте реализации подходящий фармацевтически приемлемый носитель включает водный носитель. В одном варианте реализации водный носитель включает стерильную воду. В одном варианте реализации состав включает декстрозу, хлорид натрия или оба. В одном варианте реализации фармацевтически приемлемый носитель включает масло.

В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит ONC201 или его аналог или его дигидрохлоридную соль, растворенную в воде при 25 мг/мл. В одном варианте реализации состав доводят до pH 3 с помощью фосфатного буфера. В одном варианте реализации состав включает декстрозу, хлорид натрия или оба. В одном варианте реализации состав включает более высокую или более низкую концентрацию дигидрохлоридной соли ONC201 или его аналога. В одном варианте реализации состав включает ONC201 или его аналог или его дигидрохлоридную соль в концентрации примерно 5 мг/мл. В одном варианте реализации состав с концентрацией примерно 5 мг/мл образует стабильный раствор и имеет pH 3. В одном варианте реализации состав с концентрацией примерно 5 мг/мл имеет pH < 5 и образует стабильный раствор. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения

включает ONC201 или его аналог или его дигидрохлоридную соль и один или несколько антиоксидантов. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения включает смесь моно- и дигидрохлоридных солей ONC201 или его аналога. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения включает ONC201 или его аналог или его дигидрохлоридную соль в форме 1 % раствора в концентрации примерно 10 мг/мл. Например, состав для внутривенного введения представляет собой раствор с pH примерно 3,3. В одном варианте реализации pH составляет менее 4,0. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения включает от примерно 0,5% до примерно 10% (или от примерно 5 мг/мл до примерно 100 мг/мл) ONC201 или его аналога или его дисоли. В одном варианте реализации состав включает примерно 5% (или примерно 50 мг/мл) ONC201 или его аналога или его дисоли. В одном варианте реализации скорость внутривенной инфузии может быть замедлена для снижения побочных эффектов ONC201 или его аналога или его дисоли. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 0,1-99% соли ONC201 соли или его аналога; и фармацевтически приемлемый носитель, например, масло или стерильную воду или другой водный носитель. В одном варианте реализации композиция содержит моно- или дисоль ONC201 или его аналога в диапазоне от примерно 5% до примерно 50% для пероральных лекарственных форм. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция включает 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 серной кислоты, такие как сульфат натрия, бисульфит натрия, ацетон-бисульфит натрия, формальдегид-сульфоксидат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тиосульфат натрия, нордигидрогваретовую кислоту. Следует отметить, что антиоксиданты, применяемые для водных составов, обычно включают: сульфит натрия, метабисульфит натрия, формальдегидсульфоксидат натрия или аскорбиновую кислоту и их комбинации, тогда как антиоксиданты, применяемые в масляных растворах, органических растворителях, включают ВНТ, ВНА или пропилгаллат и их комбинации. В других вариантах реализации антиоксидант может представлять собой один или несколько из следующих веществ: флаваноид, изофлавоноид, монотиоглицерин, L-цистеин, тиогликолевая кислота, α -токоферол, 6-пальмитат аскорбиновой кислоты, дигидролипоевая кислота, ВНТ, ВНА, витамин Е, пропилгаллат, β -каротин и аскорбиновая кислота. Антиоксиданты обычно можно применять в количестве примерно от 0,1 до 1,0 масс.%, преимущественно примерно 0,2%. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция включает имипридон, такой как ONC201 или его аналог, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один другой терапевтический агент. Например, другой терапевтический агент выбран из группы, состоящей из аналогов гормонов и антигормонов, ингибиторов ароматазы, агонистов и антагонистов LHRH, ингибиторов факторов роста, антител к фактору роста, антител к рецептору фактора роста, ингибиторов тирозинкиназы; антиметаболитов; противоопухолевых антибиотиков; производных платины; алкилирующих агентов; антимитотических агентов; ингибиторов тубулина; ингибиторов PARP, ингибиторов топоизомеразы, ингибиторов серин/треонинкиназы, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов белок-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, нутлины), антиангиогенных средств (например, акситиниб, афлиберцепт, сорафениб и регорафениб), амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона α , лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митогана, памидроната и порфирера, 2-хлордезоксаденозина, 2-фтордезоксцитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2C4,3-алетина, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-этил-10-гидроксикамптокамтотетина, 16-аза-эпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, альтретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апакзивона, апомина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатины PE, АВТ-199 (Венетоклакс), АВТ-263 (Навитоклакс), AVLБ, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаб), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниб), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (пимасертиб), авастина, AZD-2014, азацитидина, азаэпотилона В, азнафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, BKM-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниб, томтовок), BIBF 1120 (варгатеф), BI 836845, BI2536, 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, СВТ-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цемадотина, CH4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, SKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастатины А4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, СМТ-3 криптофицина 52, СТР-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксирубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксирубицина, дезоксирубицина, дезоксиформимицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В,

дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, didox, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энзастаурина, энзалутамида, эльсамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, экзатекана, мезилата экзатекана, экземестана, эксизулинда, фенретиноида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, мальтолата галлия, гефинитиба, гемтузумаба, гиматекана, глуфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиб), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT иммуногена, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниб), GSK-2118436 (дабрафениб), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламина, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуриновой кислоты, гидроксимочевина, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибрутиниба, ибритумумаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаб), иммунола, индисулама, интерферона α -2а, интерферона α -2b, пегилированного интерферона α -2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофульвена, изогомогалихондрина-В, изофлавона, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобаплатина, лефлуномида, леногратима, лейпролида, лейпорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, техасфидина лютеция, 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, MGV, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, МК-2206, МК-0646 (далотузумаб), MLN518, motexaf в гадолинии, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, Об-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, анти-тел OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниб), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пегфилгратима, PCK-3145, пегфилгратима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител 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, pentix, перифозина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениб), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, квинамеда, хинупристина, R115777, RAF-265, рамозетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецептора тирозинкиназы (RTK), регорафениба, ревимиды, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-mAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, роботумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазола, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SAHA, сарграмостима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спиноплатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тасединолина, талапорфина, Тарцева, tariquitar, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоламида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, thetalux, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, томудекса, тирапазамина, токладезина, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, третиноина, трастузумаба, тремелимуумаба, триацетилюридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286, TXD 258, тукерба/туверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкрестина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, ксело-ды, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

В одном варианте реализации другой терапевтический агент включает аналог гормона, антигормон или оба, выбранные из тамоксифена, торемифена, ралоксифена, фулвестранта, ацетата мегестрола, флутамида, нилугамида, бикалутамида, аминоклутетимида, ацетата ципротерона, финастериды, бусерелина ацетата, флуорокортисона, флуоксиместерона, медроксипрогестерона, октреотида и их комбинаций. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит один или несколько агонистов LHRH, выбранных из гoserелина ацетата, лупролида ацетата, трипторелина памоата и их комбинаций, и при этом антагонисты LHRH выбраны из комбинаций Дегареликса, Цетрореликса, Абареликса, Озареликса, Дегареликса. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов фактора роста, выбранных из следующих ингибиторов: фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобные факторы роста (IGF), эпидермальный фактор роста человека (HER) и фактор роста гепатоцитов (HGF). В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов эпидермального фактора роста человека, выбранных из

HER2, HER3 и HER4. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов тирозинкиназы, выбранных из цетуксимаба, гефитиниба, иматиниба, лапатиниба и трастузумаба и их комбинаций. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов ароматазы, выбранных из анастрозола, летроззола, лиарозола, ворозола, экземестана, атаместана и их комбинаций. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит один или несколько антиметаболитов, которые представляют собой антифолаты, выбранные из метотрексата, ралтитрекседа и аналогов пиримидина. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит один или несколько антиметаболитов, которые представляют собой аналоги пири- мидина, выбранные из 5-фторурацила, капецитабина и гемцитабина. В одном варианте реализации дру- гой терапевтический агент содержит один или несколько антиметаболитов, которые представляют собой аналоги пурина и/или аденозина, выбранные из меркаптопурина, тиогуанина, кладрибина и пентостати- на, цитарабина, флударабина и их комбинаций. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит один или несколько противоопухолевых антибиотиков, выбранных из антрациклинов, доксорубицина, даунорубицина, эпирубицина и идарубицина, митомицина-С, блеомицина, дактиноми- цина, пликамицина, стрептозоцина и их комбинаций. В одном варианте реализации другой терапевтиче- ский агент содержит одно или несколько производных платины, выбранных из цисплатина, оксалипта- тина, карбоплатина и их комбинаций. В одном варианте реализации другой терапевтический агент вклю- чает один или несколько алкилирующих агентов, выбранных из эстрамустина, меклоретамина, мелфала- на, хлорамбуцила, бусульфана, дакарбазина, циклофосамида, ифосфамида, темозоломида, нитрозомо- чевин и их комбинаций. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит нитрозо- мочевины, выбранные из кармустина, ломустина, тиотепы и их комбинаций. В одном варианте реализа- ции другой терапевтический агент включает антимитотические агенты, выбранные из алкалоидов бар- винка и таксанов. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит один или не- сколько таксанов, выбранных из паклитаксела, доцетаксела и их комбинаций. В одном варианте реализа- ции другой терапевтический агент содержит один или несколько алкалоидов барвинка, выбранных из винбластина, виндезина, винорелбина, винкристина и их комбинаций. В одном варианте реализации дру- гой терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов топоизомеразы, которые пред- ставляют собой эпиподофиллотоксины. В одном варианте реализации другой терапевтический агент со- держит один или несколько эпиподофиллотоксинов, выбранных из этопозида и этопофоса, тенипозида, амсакрина, топотекана, иринотекана, митоксантрона и их комбинаций. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов серин/треонинкиназы, вы- бранных из ингибиторов PDK 1, ингибиторов B-Raf, ингибиторов mTOR, ингибиторов mTORC1, инги- биторов PI3K, двойных ингибиторов mTOR/PI3K, ингибиторов STK 33, ингибиторов АКТ, ингибиторов PLK 1, ингибиторов CDK, ингибиторов аврора-киназы и их комбинаций. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов тирозинкиназы, которые яв- ляются ингибиторами PTK2/FAK. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов белок-белкового взаимодействия, выбранных из IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX и их комбинаций. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит один или несколько аналогов рапамицина, выбранных из эверолимуса, темсиролимуса, ридафоролимуса, сирилимуса и их комбинаций. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит один или более терапевтических агентов, выбранных из амифостина, анагрелида, клодроната, филгра- стина, интерферона, интерферона α , лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, мито- тана, памидроната и порфимера и их комбинаций. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит один или несколько терапевтических агентов, выбранных из 2-хлордезоксиаденозина, 2- фтордезоксцитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2C4,3-алетина, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-этил-10- гидроксикамтотетина, 16-аза-эпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитрети- ноина, алловектина-7, альтретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апази- квона, апомина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатины PE, АВТ-199 (Венетоклак), АВТ-263 (Навитоклак), AVLБ, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаб), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниб), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (пимасертиб), авастина, AZD-2014, азациитидина, азаэпотилона В, азонофида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, ВКМ-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниб, томтовок), BIBF 1120 (варгатеф), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, брио- статина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, каль- цитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCI-779, CC-115, CC- 223, CEP-701, CEP-751, СВТ-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целококсиба, целмолейкина, це- мадотина, CH4987655/RO-4987655, хлортириазена, цилентгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, СКD-602, SKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастатина А4, ингибиторов COT, CHS-828, CH- 5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицина 52, СТР-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-

247, цианоморфолинодоксорибуцина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксорибуцина, дезоксирубицина, дезоксикоформицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, didox, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энзастаурина, энзалутамида, эльсамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, экзатекана, мезилата экзатекана, экземестана, эксизулинда, фефретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, мальтолата галлия, гефинитиба, гемтузумаба, гиматекана, глюфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиб), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT иммуногена, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниб), GSK-2118436 (дабрафениб), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламина, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуриновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандрона, ибрутиниба, ибритумомаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаб), иммунола, индисулама, интерферона α -2a, интерферона α -2b, пегилированного интерферона α -2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофульвена, изогомогалихондрина-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, тегасфирина лютеция, лометрексола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримаастата, мехлорэтамина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, МК-2206, МК-0646 (далотузумаб), MLN518, motexaf в гадолинии, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, 06-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниб), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пегфилграстима, PCK-3145, пегфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител 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, pentrix, перифозина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PDK/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениб), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, квинамеда, хинупристина, R115777, RAF-265, рамозетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецептора тирозинкиназы (RTK), ревимиды, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксима, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SAHA, сарграмо-стима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитолола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спиropлатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сугента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тасединалина, талапорфина, Тарцева, tariquitar, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоламида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, thealux, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, томудекса, тирапазамина, токладезина, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, третиноина, трастузумаба, тремелимумаба, триацетилюридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тукерба/туверба, 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, зосуквидара и их комбинаций. В одном варианте реализации другой терапевтический агент включает стероид, включая дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, гидрокортизон, триамцинолон, бетаметазон и кортивазол. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит противорвотное средство, при этом противорвотные средства включают, но не ограничиваются ими, агонисты 5-HT3 рецептора (например, доласетрон, гранисетрон, ондансетрон, трописетрон, палонсетрон и миртазапин), агонисты допамина (например, домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прохлорперазин, ализаприд, прохлорперазин, и метоклопрамид), антагонисты рецептора NK1 (например, апрепитант и касопитант), антигистаминные препараты (такие как циклизин, дифенгидрамин, дименгидринат, доксиламин, меклизин, прометазин, гидроксизин), каннабиноиды (например, каннабис, дронабинол, набилон и сативекс), бензодиазепины (например, мидазолам и лоразепам), антихолинергические средства (например, гиосцин), триметобензамид, имбирь, эметрол, пропофол, перечную мяту, мусцимол и аджваин.

В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит противораковый агент, который включает ингибитор митоза. В одном варианте реализации ингибитор митоза включает таксан. В одном варианте реализации ингибитор митоза включает таксан, выбранный из паклитаксела и доцетаксела.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция включает имипридон, такой как ONC201, или его аналог, или его фармацевтически приемлемую соль; и по меньшей мере один противораковый агент, который включает один или несколько из ацивирин, акларубин, акизола, акронин, адозелезин, альдеслейкин, алитретинин, аллопуринол, альтретамин, амбомицин, аметантрон, амифостин, аминоглутетимид, амсакрин, анастрозол, антрамицин, триоксида мышьяка, аспаразиназы, асперлин, азациитидин, азетепы, азотимицин, батимастат, бензодепы, бевацизумаб, бикалутамид, бисантрон, биснафид димезилат, бизелезин, блеомицин, бреквинар, бропиримин, бусульфид, кактиномицин, калустерон, капецитабин, карацемида, карбетимер, карбоплатин, кармустина, карубин, карцелезин, цедефингол, цецекоксиб, хлорамбуцил, циролемицин, цисплатин, кладрибин, крисантола мезилат, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, децитабин, дексормеплатин, дезагуанин, дезагуанин мезилат, диазиквон, доцетаксел, доксорубин, дролоксифен, дромостанолон, дуазомицин, эдатрексат, эфлорнитин, эльсамитруцин, энлоплатин, энпромаг, эпипропидин, эпирубин, эрбулозол, эзрубин, эстрамустина, этанидазол, этопозида, этоприна, фадрозол, фазарабин, фенретинид, флоксурин, флударабин, фторурацил, фторцитидин, фосхидон, фострицин, фульвестрант, гемцитидин, гидроксимочевина, идарубин, ифосфамид, илмофозин, интерлейкин II (IL-2, включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферон α -2a, интерферон α -2b, интерферон α -n1, интерферон α -n3, интерферон α -1a, интерферон γ -1b, ипронатин, иринотекан, ланретида, летрозол, лейпролид, лиарозол, лометрексол, ломустин, лозоксантрон, мазопрокол, майтансин, мехлорэтамин гидрохлорид, мегестрол, меленгестрол ацетат, мелфалан, меногирил, меркаптопурин, метотрексат, метоприда, метуредепы, митиндомид, митокарбин, митокромин, митогиллин, митомальцин, митомидин, митоспер, митотан, митоксантрон, микофеноловой кислоты, неларабин, нокадазол, ногаламицин, ормеплатин, окисуран, паклитаксел, пегаспаргазы, пелиомицин, пентамустина, пепломицин, перфосфамид, пипоброман, пипосульфид, пироксантрон гидрохлорид, пликамицин, племестан, порфирин, порфирин, преднимустина, прокарабин, пурамицин, пирозофуридин, рибопридин, ролефетимид, сафингол, семустин, симтезин, спарфозат, спаромицин, спирогермания, спиромицин, спироплатин, стрептонигрин, стрептозоцин, сулофенур, тализомицин, тамоксифен, текогалан, тегафур, телоксантрон, темопорфин, тенипозид, тероксирон, тестолактон, тиамипридин, тиогуанин, тиотепы, тиазофуридин, тирапазамин, топотекан, торемифен, трестолон, трицирибин, триметрексат, трипторелин, тубулозол, урацилового иприта, уредепы, вапреотида, вертепорфин, винбластин, винкристин сульфата, виндезин, винепидин, винглицинат, винлеурозин, винорелбин, винрозидин, винзолидин, ворозол, зениплатин, зиностаин, золедронат и зорубин и их комбинаций. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция включает имипридон, такой как ONC201, или его аналог, или его фармацевтически приемлемую соль; и по меньшей мере один противораковый агент, который включает один или более из следующих: лорлатиниб (LORBRENA), пембролизумаб (KEYTRUDA), талазопариб (TALZENNA), инъекцию эмицизумаб-kxwh (HEMLIBRA), семиплимаб-gwlc (LIBTAYO), таблетки дакомитиниб (VIZIMPRO), дувелисид (COPIKTRA), моксетумаб пасудотокс-tdfk (LUMOXITI), ниволумаб (OPDIVO), могамулизумаб-kpkc (Poteligeo), лусутромбопаг (Mupleta), иобенгуан I-131 (AZEDRA), ивондидин (Tibsovo), рибоциклиб (Kisqali), энзалутамид (XTANDI), ипилимумаб (YERVOY), энкорафениб и биниметиниб (BRAVTOVI и MEKTOVI), бевацизумаб (Avastin), венетоклак (VENCLEXTA), метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (Mircera), Фулфила (пегфилграстин-jmdb), аватромбопаг (Doptelet), Ретакрит (эпоэтин альфа-epbx), тисагенлеклейсел (KYMRIA), дабрафениб (TAFINLAR), траметиниб (MEKINIST), таблетки фостаматиниб гексагидрат динатрия (TAVALISSE), эверолимус таблетки для пероральной суспензии (Afinitor Disperz), рукапариб, нилотиниб (TASIGNA), абемациклиб (VERZENIO), апалутамид, абиратерон ацетат (Zytiga), лютеция Lu 177 дотатат (LUTATHERA), афатиниб (Gilotrif), таблетки олапариб (Lynparza), пертузумаб (PERJETA), бозутиниб (BOSULIF), кабозантиниб (Cabometyx), Огиври (трастузумаб-dkst), сунитиниб малат (Sutent), обинутузумаб (GAZYVA), эмицизумаб-kxwh (HEMLIBRA), дазатиниб (SPRYCEL), брентуксимаб ведотин (ADCETRIS), алектиниб (ALECENSA), вемурафениб (ZELBORAF), акалабрутиниб (Calquence), аксикабтаген силорейсел (YESARTA), абемациклиб (VERZENIO), копанлисид (ALIQOPA), Мваси (бевацизумаб-awwb), гемтузумаб озогамидин (Mylotarg), инотузумаб озогамидин (BESPONSA), комбинация даунорубин и цитарабин, инкапсулированная в липосомы (VYXEOS), ибрутиниб (Imbruvica), энондидин (IDHIFA), нератиниб (NERLYNX), бетриксабан (BEVYXXA), дабрафениб и траметиниб (TAFINLAR и MEKINIST), ритуксимаб и гиалуронидаза человека (RITUXAN HCYELA), гидрохлорид аминоклевулиновой кислоты (ALA HCl; Gleolan), авелумаб (BAVENCIO), дурвалумаб (IMFINZI), бригафиниб (ALUNBRIG), мидостаурин (RYDAPT), регорафениб (STIVARGA), палбоциклиб (IBRANCE), осимертиниб (TAGRISSO), нирапариб (ZELJULA), авелумаб (BAVENCIO), рибоциклиб (KISQALI), леналидомид (Revlimid), рукапариб (RUBRACA), даратумаб (DARZALEX), оларатумаб (LARTRUVO), атезолизумаб (TECENTRIQ),

эрлотиниб (TARCEVA), кабозантиниб (CABOMETYX), дефибротид натрия (Defitelio), капсулы кризотиниб (Xalkori), эверолимус (Afinitor), эрибулин (инъекции HALAVEN) и их комбинации. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция включает имипридон, такой как ONC201, или его аналог, или его фармацевтически приемлемую соль; и по меньшей мере один противораковый агент, который включает один или более из следующих: элтузумаб (EMPLICITI) нецитумумаб (PORTRAZZA) иксазомиб (NINLARO), кобиметиниб (COTELLIC Tablets), талимоген лагерпарепвек (IMLYGIC), трабектедин (Yondelis Injection), инъекция липосом иринотекана (ONIVYDE), идаруцизумаб (Praxbind Injection), трифлуридин/типирацил (LONSURF), карфилзомиб (Cuprolis) сонидегиб (Odomzo Capsules), гефитиниб (IRESSA), рамуцирумаб (CYRAMZA), динутуксимаб (Unituxin), филграстим-sndz (ZARXIO Injection), панобиностат (FARYDAK capsules), ленватиниб (Lenvima), ланреотид (Somatuline Depot Injection), руксолинтиниб (Jakafi), блинатумомаб (BLINCYTO), идеалалисиб (Zydelig таблетки), белиноостат (BELEODAQ) сертиниб (ZYKADIA), меркаптопурин (Purixan), силтуксимаб (Sylvant Injection), офатумумаб (Arzetta Injection), сорафениб (NEXAVAR таблетки), кризотиниб (Xalkori), Ибрутиниб (IMBRUVICA), связанные с белком частицы паклитаксела (связанные с альбумином) (Abraxane суспензия для инъекций), деносу-маб (Xgeva injection), радия Ra 223 дихлорид (Xofigo инъекция), адо-трастузумаб эмтанзин (KADCYLA для инъекций), помалидомид (POMALYST капсулы), инъекция липосом доксорубицина гидрохлорида и их комбинации.

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

В некоторых примерных вариантах реализации фармацевтическая композиция включает соль (например, моно- или дисоль) имипридона, например, ONC201, или его аналога, и по меньшей мере один другой терапевтический агент, где другой терапевтический агент включает антиангиогенный агент, например, бевацизумаб. В одном варианте реализации антиангиогенный агент выбран из афлиберцепта, акситиниба, ангиостатина, эндостатина, пролактинового фрагмента 16 кДа, ламининовых пептидов, пептидов фибронектина, ингибиторов тканевой металлопротеиназы (TIMP 1, 2, 3, 4), ингибиторов активатора плазминогена (PAI-1, -2), фактора некроза опухоли α (высокая доза, invitro), 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-метоксистероидола, пролиферин-родственного белка, сурамина, сорафениба, регорафениба, талидомида, кортизона, линомида, фумагиллина (AGM-1470; TNP-470), тамоксифена, ретиноидов, CM101, дексаметазона, фактора, ингибирующего лейкемию (LIF), ингибитора hedgehog и их комбинаций.

Фармацевтическая комбинация может включать первый и второй терапевтические агенты в любых необходимых пропорциях при условии, что синергетический или совместный эффект все еще присутствует. Синергетическая фармацевтическая комбинация предпочтительно первого и второго терапевтических агентов находится в соотношении от примерно 1:9 до примерно 9:1. В одном варианте реализации синергетической комбинации первый и второй терапевтические агенты находятся в соотношении от примерно 1:8 до примерно 8:1, от примерно 1:7 до примерно 7:1, от примерно 1:6 до примерно 6:1, от примерно 1:5 до примерно 5:1, от примерно 1:4 до примерно 4:1, от примерно 1:3 до примерно 3:1 или от примерно 1:2 до примерно 2:1. В одном варианте реализации синергетической комбинации терапевтические агенты находятся в соотношении приблизительно 1:1.

В одном варианте реализации второй терапевтический агент выбран из аллопуринола, триоксида мышьяка, азациитидина, бортезомиба, бевацизумаба, капецитабина, карбоплатина, целекоксиба, хлорамбуцила, клофарабина, цитарабина, дакарбазина, даунорубицина HCl, доцетаксела, доксорубицина HCl, флоксуридина, гемцитабина HCl, гидроксимочевины, ифосфамида, иматиниба мезилата, иксабепилона, леналидомида, мегестрола ацетата, метотрексата, митотана, митоксантрона HCl, оксалиплатина, паклитаксела, пралатрексата, ромидеписина, сорафениба, стрептозоцина, тамоксифена цитрата, топотекана HCl, третиноина, вандетаниба, висмодегиба, вориностата и их комбинаций.

В одном варианте реализации второй терапевтический агент содержит низкомолекулярный ингибитор мультикиназы, например, сорафениб или регорафениб. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает ингибитор пути Hedgehog, например, висмодегиб. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает лекарственное средство, выбранное из табл. 2 ниже.

Таблица 2

Классы лекарственных средств

Классы лекарственных средств	Примеры
Аналоги пурина	аллопуринол, оксипуринол, клофарабин и тизопурин
Аналоги пиримидина	5-фторурацил, флоксуридин (FUDR), капецитабин, цитарабин, 6-азаурацил (6-AU) и гемцитабин (Gemzar)

Ингибиторы протеасом	бортезомиб, карфилзомиб, седираниб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат, салиноспирамид А, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, эпоксомидин и MG132.
Антиангиогенные средства	бевацизумаб, афлиберцепт, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, вандетаниб, кабозантиниб, акситиниб, понатиниб, регорафениб, ранибизумаб, лапатиниб и вандетаниб.
Противоопухолевые лекарственные средства на основе платины	цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, пикоплатин, недаплатин и триплатин.
Ингибиторы COX-2	целекоксиб, вальдекоксиб (Vextra), парекоксиб (Dunastat), лумиракоксиб, эторикоксиб и рофекоксиб.
Азотистый иприт	циклофосфамид, хлорамбуцил, урамустин, ифосфамид, мелфалан, бендамустин и мустин.
Алкилирующие агенты	циклофосфамид, мехлорэтамин или мустин (HN2) (торговое название Мустарген), урамустин или урациловый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бендамустин, кармустин, ломустин, стрептозоцин и бусульфан.
Антрациклины	Даунорубицин (Дауномицин), Даунорубицин (липосомальный), Доксорубицин (Адриамицин), Доксорубицин (липосомальный), Эпирубицин, Идарубицин, Валрубицин и Митоксантрон.
Таксаны	Паклитаксел (Таксол), Доцетаксел (Таксотер) и альбумин-связанный паклитаксел (Абраксан).
Ингибитор синтеза нуклеотидов	метотрексат, пралатрексат, гидроксимочевина и 5-фтордезоксифуридин, 3,4-дигидроксибензиламин.
Ингибиторы Vcr-abl	иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб и понатиниб.
Другие	триоксид мышьяка, талидомид, ревлимид и митотан.
Ингибитор топоизомеразы	амсакрин, этопозид, этопозид фосфат, тенипозид, доксорубицин, топотекан (Nucamtin), иринотекан (CPT-11, Camptosar), экзатекан, луртотекан, ST 1481, CKD 602, ICRF-193 и генистеин.

Ингибиторы HDAC	Вориностат (SAHA), Ромидепсин (Istodax), Панобиностат (LBH589), Вальпроевая кислота (в форме вальпроата Mg), Белиностат (PXD101), Моцетиностат (MGCD0103), Абексиностат (PCI-24781), Этиностат (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 АТРА.
Ингибиторы мульткиназы	сорафениб, регорафениб и вандетаниб.
Гормональная терапия	тамоксифен, торемифен, Аримидекс (анастрозол), Аромазин (экземестан), Фемара (летрозол) и Фулвестрант (Фазлодекс).
Ингибиторы сигнального пути Hedgehog	висмодегиб, BMS-833923, IPI-926, LDE-225, PF-04449913, LEQ 506 и TAK-441.
Ингибиторы контрольных точек	Опдиво (ниволумаб), Дурвалумаб (Medi4736), Кейтруда (пембролизумаб, MK3475), BGB-A317, AMP-224, PDR001, REGN 281, Атезолизумаб (MPDL3280A), Пидилизумаб (BMS-936559, CT-011, ONO-4538), Авелумаб (MSB0010718 C), Ервой (ипилимумаб), тремелимумаб
Ингибиторы BCL2	AT-101, ингибитор Bcl-2/xL, Навитоклакс (ABT-263), Венетоклакс (ABT-199), Апогоссипол, PTN1258, обатоклакс, G3139

В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает лекарственные средства, которые нацелены на рецепторы родственного фактору некроза опухоли лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL). В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает рекомбинантный TRAIL или агонистическое антитело, которое активирует один или более рецепторов TRAIL. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает одно или несколько антител или рекомбинантный TRAIL, которые активируют передачу сигналов посредством DR4, DR5 или обоих. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает один или несколько из следующих: AMG-655, LBY-135, мапатумумаб, лексатумумаб, Апомаб и rhApo2L/TRAIL. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает активный агент, выбранный из камптотецина, 5-FU, капецитабина, цисплатина, доксорубицина, иринотекана, паклитаксела, цисплатина, бортезомиба, ВНЗ1-2, ритуксимаба, радиации, тритерпеноидов, сорафениба, гемцитабина, ингибиторов HDAC, карбоплатина, T-101 (производного госсипола), АВТ-263, АВТ-737 и GX-15-070 (обатоклакс), вориностата, цетуксимаба, панитумумаба, бевацизумаба, ганитумаба, интерферона гамма, сорафениба, антагонистов XIAP, антагонистов Bcl-2 и миметиков Smac.

VI. Доза.

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

90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 и 200 мг; или от примерно 0,4 мг до примерно 2, 3,4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20 мг. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201 или его аналог или его фармацевтически приемлемая соль в дозе в диапазоне от примерно 60 мг до примерно 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 6 мг до примерно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мг; или от примерно 0,6 мг до примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201 или его аналог или его фармацевтически приемлемая соль в дозе в диапазоне от примерно 100 мг до примерно 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 10 мг до примерно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мг; или от примерно 1 мг до примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201 или его аналог или его фармацевтически приемлемая соль в дозе в диапазоне от примерно 200 мг до примерно 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 20 мг до примерно 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мг; или от примерно 2 мг до примерно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг, в расчете на соединение в форме его свободного основания. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201 или его аналог или его фармацевтически приемлемая соль в дозе в диапазоне от примерно 400 мг до примерно 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 40 мг до примерно 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мг; или от примерно 4 мг до примерно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг в расчете на соединение в форме его свободного основания. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201 или его аналог или его фармацевтически приемлемая соль в дозе в диапазоне от примерно 50 мг до примерно 60, 70, 80, 90 или 100 мг; от примерно 60 мг до примерно 70, 80, 90 или 100 мг; от примерно 70 мг до примерно 80, 90 или 100 мг, от примерно 80 мг до примерно 90 или 100 мг; от примерно 90 мг до примерно 100 мг; от примерно 5 мг до примерно 6, 7, 8, 9 или 10 мг; от примерно 6 мг до примерно 7, 8, 9 или 10 мг; от примерно 7 мг до примерно 8, 9 или 10 мг, от примерно 8 мг до примерно 9 или 10 мг; от примерно 9 мг до примерно 10 мг; от примерно 0,5 мг до примерно 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или 1 мг; от примерно 0,6 мг до примерно 0,7, 0,8, 0,9 или 1 мг; от примерно 0,7 мг до примерно 0,8, 0,9 или 1 мг, от примерно 0,8 мг до примерно 0,9 или 1 мг; или от примерно 0,9 мг до примерно 1 мг. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201 или его аналог или его фармацевтически приемлемая соль в дозе в диапазоне от примерно 1 до примерно 40 мг/кг; от примерно 0,1 до примерно 4 мг/кг; или от примерно 0,01 до примерно 0,40 мг/кг. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201 или его аналог или его фармацевтически приемлемая соль в дозе в диапазоне от примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 мг/кг до примерно 10, 20, 30 или 40 мг/кг; от примерно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19 мг/кг до примерно 20, 30 или 40 мг/кг; от примерно 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или 29 мг/кг до примерно 30 или 40 мг/кг; от примерно 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 или 39 мг/кг до примерно 40 мг/кг; от примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 или 0,9 мг/кг до примерно 1, 2, 3 или 4 мг/кг; от примерно 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 или 1,9 мг/кг до примерно 2, 3 или 4 мг/кг; от примерно 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8 или 2,9 мг/кг до примерно 3 или 4 мг/кг; или от примерно 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8 или 3,9 мг/кг до примерно 4 мг/кг; от примерно 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 мг/кг до примерно 0,10, 0,20, 0,30 или 0,40 мг/кг; от примерно 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18 или 0,19 мг/кг до примерно 0,20, 0,30 или 0,40 мг/кг; от примерно 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28 или 0,29 мг/кг до примерно 0,30 или 0,40 мг/кг; или от примерно 0,30, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38 или 0,39 мг/кг до примерно 0,40 мг/кг.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201 или его аналог или его фармацевтически приемлемая соль в дозе в диапазоне от примерно 37,5 мг/м² до примерно 1500 мг/м²; от примерно 3,75 мг/м² до примерно 150 мг/м²; или от примерно 0,4 мг/м² до примерно 15 мг/м². В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит имипридон, такой как ONC201 или его аналог или его фармацевтически приемлемая соль в дозе в диапазоне от примерно 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, 1000, 1005, 1010, 1015, 1020, 1025,

1030, 1035, 1040, 1045, 1050, 1055, 1060, 1065, 1070, 1075, 1080, 1085, 1090, 1095, 1100, 1105, 1110, 1115, 1120, 1125, 1130, 1135, 1140, 1145, 1150, 1155, 1160, 1165, 1170, 1175, 1180, 1185, 1190, 1195, 1200, 1205, 1210, 1215, 1220, 1225, 1230, 1235, 1240, 1245, 1250, 1255, 1260, 1265, 1270, 1275, 1280, 1285, 1290, 1295, 1300, 1305, 1310, 1315, 1320, 1325, 1330, 1335, 1340, 1345, 1350, 1355, 1360, 1365, 1370, 1375, 1380, 1385, 1390, 1395, 1400, 1405, 1410, 1415, 1420, 1425, 1430, 1435, 1440, 1445, 1450, 1455, 1460, 1465, 1470, 1475, 1480, 1485, 1490, 1495 мг/м² до примерно 1500 мг/м²; от примерно 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 мг/м² до примерно 150 мг/м²; или от примерно 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,1, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 мг/м² до примерно 15 мг/м².

VII. Лекарственные формы.

Фармацевтические композиции для применения в описанных в настоящем документе способах могут быть приготовлены в виде лекарственной формы, которую можно вводить пациенту. В одном варианте реализации композиция находится в виде лекарственной формы для перорального или парентерального применения. В одном варианте реализации она находится в виде лекарственной формы для перорального применения. В одном варианте реализации единица дозирования для перорального применения разделена на несколько меньших доз, которые вводят субъекту в течение предварительно определенного периода времени для снижения токсичности вводимого терапевтического агента. В одном варианте реализации единицу дозирования для перорального применения вводят в виде таблетки или капсулы, содержащей состав с контролируемым высвобождением, который может включать множество частиц, гранул, пеллет, минитаблеток или таблеток. В некоторых случаях композиция находится в виде единицы дозирования для парентерального применения. Например, единица дозирования для парентерального применения выбрана из внутривенной (IV), подкожной (SC) и внутримышечной (M), ректальной (PR) или трансдермальной дозированных единиц. В одном варианте реализации лекарственная форма выбрана из стерильных растворов, суспензий, суппозиториях, таблеток и капсул. В одном варианте реализации лекарственная форма для перорального применения выбрана из таблетки, каплеты, капсулы, пастилки, сиропа, жидкости, суспензии и эликсира. В одном варианте реализации лекарственная форма для перорального применения выбрана из таблеток, капсул с твердой оболочкой, мягких желатиновых капсул, шариков, гранул, конгломератов, порошков, гелей, твердых веществ и полутвердых веществ. В одном варианте реализации фармацевтические композиции для применения в способах, описанных в настоящем документе, включают дерматологические композиции, адаптированные для местного введения через кожу. Например, дерматологические композиции включают фармацевтически или косметически приемлемую среду.

Дерматологические композиции для местного применения включают мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. В некоторых случаях могут быть необходимы или желательны обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, вещества, увеличивающие проникновение через кожу, загустители, и поэтому их применяют. Подходящие вещества, увеличивающие проникновение, включают простые эфиры, например, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (доступный как TRANSCUTOL®) и монометиловый эфир диэтиленгликоля; поверхностно-активные вещества, например лаурат натрия, лаурилсульфат натрия, бромид цетилтриметиламмония, хлорид бензалкония, Полоксамер (231, 182, 184), Твин (20, 40, 60, 80) и лецитин; спирты, например, этанол, пропанол, октанол, бензиловый спирт; полиэтиленгликоль и его сложные эфиры, например монолаурат полиэтиленгликоля; амиды и другие азотистые соединения, например, мочевины, 2-пирролидон, 1-метил-2-пирролидон, диметилацетамид (DMA), диметилформамид (ДМФА), этаноламин, диэтанолламин и триэтанолламин; терпены; алканоны; и органические кислоты, в частности лимонную кислоту и янтарную кислоту. Также можно применять AZONE® и сульфоксиды, например, ДМСО и С₁₀MSO, но они являются менее предпочтительными.

В одном варианте реализации лекарственная форма выбрана из форм с замедленным высвобождением, контролируемым высвобождением, отсроченным высвобождением и (response release).

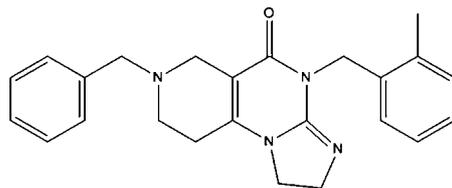
VIII. Способы применения.

Композиции и способы, описанные в настоящем документе, подходят для лечения многих заболеваний, включая рак (например, колоректальный, головного мозга и глиобластома). В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как меланома глаза, десмопластическая круглоклеточная опухоль, хондросаркома, лептоменгиальное заболевание, диффузная В-крупноклеточная лимфома, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденокарцинома, СПИД-ассоциированные раковые заболевания, СПИД-ассоциированные лимфомы, рак анального канала или прямой кишки, рак аппендикса, астроцитомы и атипичные тератоидные/рабдоидные опухоли. В одном варианте реализации композиции и спо-

собы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как базальноклеточная карцинома, синдром базальноклеточного невуса, синдром невуса Горлина, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак кости, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта и опухоли спинного мозга. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как карциноидная опухоль, карцинома неизвестного первичного очага, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль центральной нервной системы, лептоменингеальное заболевание, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, лимфома центральной нервной системы, рак шейки матки, хордома, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронические миелопролиферативные расстройства, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома и Т-клеточные лимфомы кожи (включая синдром Сезари и грибовидный микоз (MF)). В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак эндометрия, эпендимобластома, эпендимома, рак пищевода, опухоли семейства саркомы Юинга, экстракраниальная герминогенная опухоль, внегонадная герминогенная опухоль, рак внепеченочного желчного протока и рак глаз, в том числе интраокулярная меланома и ретинобластома. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как рак желчного пузыря, рак желудочно-кишечного тракта (желудка), карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST), герминогенная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль и глиома. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют 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 реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как саркома Капоши и рак почки (почечные клетки). В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как гистиоцитоз клеток Лангерганса, рак гортани, рак губ и полости рта, рак печени, рак легкого, включая немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого, неходжкинская лимфома и первичная лимфома центральной нервной системы. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как макроглобулинемия Вальденстрема (лимфоплазмочитарная лимфома), злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, медуллобластома, медуллоэпителиома, меланома, карцинома из клеток Меркеля, мезотелиома, метастатический сквамозный рак шеи с неизвестным первичным очагом, синдром множественной эндокринной неоплазии, рак рта, множественная миелома/плазмноклеточная опухоль, грибовидный микоз, миелодиспластический синдром, сложный кариотип, бластная фаза лейкоза, миелодиспластические/миелолиферативные новообразования, множественная миелома и миелолиферативные расстройства. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как рак носовой полости и околоносовых пазух, рак носоглотки и нейробластома. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как рак рта, рак губ и полости рта, рак ротоглотки, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома кости, рак яичника, герминогенная опухоль яичника, эпителиальный рак яичника и опухоль яичника с низким злокачественным потенциалом. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как рак поджелудочной железы, папилломатоз, рак околоносовых пазух и полости носа, рак параситоидных желез, рак полового члена, фарингеальный рак, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластома и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоль гипофиза, плевропульмональная бластома, беременность и рак молочной железы, первичная лимфома центральной нервной системы и рак простаты. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака прямой кишки, почечноклеточного рака (почки), рака почечной лоханки и мочеочника, карциномы респираторного тракта с участием гена NUT в хромосоме 15, ретинобластомы и рабдомиосаркомы. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака предстательной железы высокой степени тяжести. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака предстательной железы средней степени тяжести. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака предстательной железы низкой степени тяжести. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения опухоли нервной системы. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения опухоли центральной нервной системы. В одном варианте реализации компози-

ции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения опухоли периферической нервной системы. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения параганглиомы. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения феохромоцитомы.

В моделях *in vitro*, животных моделях и клинических исследованиях на людях соединение (1) (ONC201) обладает широкой противораковой активностью, низкой токсичностью, включая незначительные побочные эффекты, если таковые имеются, низкую генотоксичность и высокую биодоступность, включая биодоступность при пероральном применении. Эти особенности позволяют ONC 201 и различным аналогам особенно хорошо подходить для пациентов детского возраста. Эти особенности также делают ONC 201 и различные аналоги особенно подходящими для хронической терапии, для пациентов с высоким риском, и для обеспечения длительных реакций или стабильности заболевания или для предотвращения рецидива заболевания. В другом аспекте, в настоящем документе предложены способы лечения или предотвращения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения (1)



(1)

или его фармацевтически приемлемой соли, где рак поражает структуру срединной линии мозга и имеет мутацию гистона H3 K27M. В одном варианте реализации рак поражает таламус, гипоталамус, базальные ганглии, шишковидную железу, средний мозг, мозжечок, мост, спинной мозг или медуллярное вещество. В одном варианте реализации рак не является опухолью спинного мозга. В одном варианте реализации мутация гистона H3 K27M представляет собой H3.3 K27M или H3.1 K27M. В одном варианте реализации мутация гистона H3 K27M находится в одном или нескольких генах гистонов, выбранных из H3F3A, H3F3B, HIST1H3A, HIST1H3B, HIST1H3C, HIST1H3D, HIST1H3E, HIST1H3F, HIST1H3G, HIST1H3H, HIST1H3I или HIST1H3J. В одном варианте реализации DRD2 избыточно экспрессируется, DRD5 недостаточно экспрессируется, или оба варианта присутствуют в раковой ткани. В одном варианте реализации субъектом является человек.

В одном варианте реализации субъектом является домашнее животное. В одном варианте реализации субъект представляет собой субъект детского возраста. В другом аспекте в настоящем документе предложены способы лечения или предотвращения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие: введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (10) или его аналога или его фармацевтически приемлемой соли, где рак имеет мутацию гистона H3. В одном варианте реализации рак выбран из группы, состоящей из опухоли центральной нервной системы, опухоли головного мозга, опухоли периферической нервной системы, феохромоцитомы, параганглиомы, карциномы коры надпочечников, опухоли надпочечника и нейроэндокринной опухоли. В одном варианте реализации рак возникает из глиальных клеток и выбран из группы, состоящей из менингиомы, эпендимомы, олигодендроглиомы, астроцитомы, глиомы зрительного нерва, опухолей шишковидной железы, рабдоидных опухолей и диффузной глиомы ствола головного мозга. В одном варианте реализации рак возникает из нервных клеток и выбран из группы, состоящей из медуллобластомы, нейробластомы, ганглиомы, примитивных нейроэктодермальных опухолей и шванномы. В одном варианте реализации рак поражает таламус, гипоталамус, базальные ганглии, шишковидную железу, средний мозг, мозжечок, мост, спинной мозг или медуллярное вещество. В одном варианте реализации мутация гистона H3 представляет собой H3.3 K27M или H3.1 K27M. В одном варианте реализации рак имеет мутацию K27M в одном или нескольких генах гистонов, выбранных из H3F3A, H3F3B, HIST1H3A, HIST1H3B, HIST1H3C, HIST1H3D, HIST1H3E, HIST1H3F, HIST1H3G, HIST1H3H, HIST1H3I или HIST1H3J. В одном варианте реализации DRD2 избыточно экспрессируется, DRD5 недостаточно экспрессируется, или оба варианта присутствуют в раковой ткани. В одном варианте реализации соединение представляет собой ONC201. В одном варианте реализации субъектом является человек. В одном варианте реализации субъектом является домашнее животное. В одном варианте реализации субъект представляет собой субъект детского возраста.

В другом аспекте в настоящем документе предложены способы лечения или предотвращения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие: введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (10) или его аналога или его фармацевтически приемлемой соли, где рак поражает структуру срединной линии головного мозга. В одном варианте реализации рак поражает таламус, гипоталамус, ба-

зальные ганглии, шишковидную железу, средний мозг, мозжечок, мост, спинной мозг или медуллярное вещество. В одном варианте реализации рак не является опухолью спинного мозга. В одном варианте реализации рак имеет мутацию гистона H3, где мутация гистона H3 представляет собой H3.3 K27M или H3.1 K27M. В одном варианте реализации рак имеет мутацию гистона H3 K27M в одном или нескольких генах гистонов, выбранных из H3F3A, H3F3B, HIST1H3A, HIST1H3B, HIST1H3C, HIST1H3D, HIST1H3E, HIST1H3F, HIST1H3G, HIST1H3H, HIST1H3I или HIST1H3J. В одном варианте реализации DRD2 избыточно экспрессируется, DRD5 недостаточно экспрессируется, или оба варианта присутствуют в раковой ткани. В одном варианте реализации соединение представляет собой ONC201. В одном варианте реализации субъектом является человек. В одном варианте реализации субъектом является домашнее животное. В одном варианте реализации субъект представляет собой субъект детского возраста. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака у детей (например, солидные опухоли у детей, саркомы у детей, саркомы Юинга у детей, глиомы у детей, рак центральной нервной системы у детей, нейробластома у детей, лейкоз у детей и лимфома у детей). В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения пролиферативного кожного заболевания, такого как псориаз. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака слюнной железы, саркомы, синдрома Сезара, рака кожи, рака глаза, карциномы кожи, рака тонкой кишки, саркомы мягких тканей, сквамозной карциномы, сквамозного рака шеи с неизвестным первичным очагом и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из Т-клеточной лимфомы, рака яичка, рака горла, тимомы и карциномы вилочковой железы, рака щитовидной железы, переходноклеточного рака почечной лоханки и мочеточника и гестационной трофобластической опухоли. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из карциномы неизвестной первичной локализации, рака неизвестной первичной локализации, необычного рака детского возраста, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака уретры и саркомы матки. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака влагалища и рака вульвы. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из опухоли Вильмса и рака у женщин.

В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве терапии первой линии (иногда называемой первичной терапией). В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве терапии второй линии. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве терапии третьей линии. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве терапии спасения. Термин "терапия спасения" обозначает терапевтический агент, который можно принимать в любом режиме после неудачного результата первоначального режима лечения субъекта или после отсутствия ответа на первоначальное лечение состояния у субъекта. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве терапии экстренной помощи. В одном варианте реализации композиции применяют в качестве агента для экстренной помощи для противодействия действию первоначального лечения. В одном варианте реализации композиции применяют в качестве для экстренной помощи, который вводят субъекту, у которого развилась устойчивость к стандартному или начальному лечению. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве неоадьювантной терапии. В одном варианте реализации неоадьювантная терапия включает введение одного или нескольких терапевтических агентов, описанных в настоящем документе, субъекту перед терапией основной или первой линии. В одном варианте реализации неоадьювантная терапия уменьшает размер или степень рака, подлежащего лечению, до того, как субъекту, подвергающемуся лечению, назначают терапию основной или первой линии. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве адьювантной терапии. В одном варианте реализации адьювантная терапия включает введение одного или нескольких терапевтических агентов, описанных в настоящем документе, субъекту, где один или несколько терапевтических агентов, которые модифицируют действие других терапевтических агентов, уже введены субъекту или одновременно вводятся субъекту или впоследствии вводятся субъекту.

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

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

Способы и композиции, описанные в настоящем документе, не ограничены конкретным видом животных. В одном варианте реализации субъект, которого лечат согласно способам и с применением композиций, описанных в настоящем документе, может быть млекопитающим или не млекопитающим. В одном варианте реализации субъект-млекопитающее включает, но не ограничивается ими, человека; не относящегося к человеку примата; грызуна, такого как мышь, крыса или морская свинка; домашнее животное, такое как кошка или собака; лошадь, корову, свинью, овцу, козу или кролика. В одном варианте реализации субъект, не являющийся млекопитающим, включает, но не ограничивается ими, птицу, такую как утка, гусь, курица или индейка. В одном варианте реализации субъектом является человек. В одном варианте реализации субъекты могут быть любого пола и любого возраста. Композиция и способы также можно применять для предотвращения рака. Композицию и способы также можно применять для стимуляции иммунной системы.

Способы и композиции, описанные в настоящем документе, не ограничиваются конкретным возрастом субъекта. В одном варианте реализации субъекту, которого лечат в соответствии со способами и с применением композиций, описанных в настоящем документе, более 50 лет, более 55 лет, более 60 лет или более 65 лет. В одном варианте реализации субъект, которого лечат согласно способам и с применением композиций, описанных в настоящем документе, моложе 50 лет, моложе 55 лет, моложе 60 лет или моложе 65 лет.

В одном варианте реализации субъект, которого лечат согласно способам и с применением композиций, описанных в настоящем документе, представляет собой пациента детского возраста. В одном варианте реализации пациент детского возраста младше 18 лет, младше 17 лет, младше 16 лет, младше 15 лет, младше 14 лет, младше 13 лет, младше 12 лет, младше 11 лет, младше 10 лет, младше 9 лет, младше 8 лет, младше 7 лет, младше 6 лет, младше 5 лет, младше 4 лет, младше 3 лет, младше 2 лет, младше 1 года. В одном варианте реализации пациент детского возраста младше 12 месяцев, младше 11 месяцев, младше 10 месяцев, младше 9 месяцев, младше 8 месяцев, младше 7 месяцев, младше 6 месяцев, младше 5 месяцев, младше 4 месяцев, младше 3 месяцев, младше 2 месяцев, младше 1 месяца. В одном варианте реализации пациент детского возраста младше 4 недель, младше 3 недель, младше 2 недель, младше 1 недели. В одном варианте реализации пациент детского возраста младше 7 дней, младше 6 дней, младше 5 дней, младше 4 дней, младше 3 дней, младше 2 дней или младше 1 дня. В одном варианте реализации пациент детского возраста представляет собой новорожденного. В одном варианте реализации пациент детского возраста рожден преждевременно. В одном варианте реализации пациент имеет массу менее 45 кг, массу менее 40 кг, массу менее 35 кг, массу менее 30 кг, массу менее 25 кг, массу менее 20 кг, массу менее 15 кг, массу менее 14 кг, массу менее 10 кг, массу менее 5 кг, массу менее 4 кг, массу менее 3 кг, массу менее 2 кг или массу менее 1 кг.

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

В одном варианте реализации субъект подвергали облучению. В одном варианте реализации субъект подвергали хирургическому вмешательству. В одном варианте реализации субъект подвергали адоптивной Т-клеточной терапии.

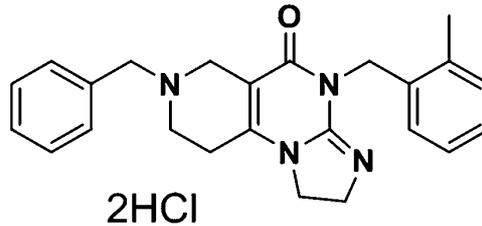
В одном варианте реализации рак более не реагирует на лечение с применением ибрутиниба, бортезомиба, карфилзомиба, темозоломида, бевацизумаба, циклофосфамида, гидроксидоунорубицина, винкристина, преднизона, цитарабина, цисплатина, ритуксимаба, 5-фторурацила, оксалиплатина, лейковорина, леналидомида, радиации, хирургического лечения или их комбинаций.

В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, имеют зависимость доза-ответ в раковых клетках, отличную от зависимости доза-ответ тех же композиций и способов в здоровых клетках. Зависимость доза-ответ ONC201 на пролиферацию и гибель клеток в здоровых и опухолевых клетках определяли путем измерения жизнеспособности клеток после обработки ONC201 при различных концентрациях в течение 72 ч. Тестируемые опухоли включали линию клеток рака толстой кишки человека (HCT116), линию клеток опухоли молочной железы (MDA-MB-231) и линию клеток первичной глиобластомы человека (U87). И здоровые тестируемые клетки включали фибробласты крайней плоти человека (HFF), клетки фибробластов легких эмбриона человека (MRC-5) и линию клеток фибробластов легких человека (WI-38). Доксорубин применяли в качестве положительного контроля при 1 мкг/мл в нормальных фибробластах. Жизнеспособность протестированных здоровых клеток составляла по меньшей мере примерно 75% при примерно 1-5 мг/мл ONC201, тогда как жизнеспособность опухолевых клеток была значительно ниже (например, на уровне или ниже 50%) при той же концентрации ONC201. Кроме того, при увеличении концентрации ONC201 выше 5 мг/мл жизнеспособность опухолевых клеток упала до уровня ниже 25%, тогда как жизнеспособность здоровых клеток осталась на уровне примерно 75%. Анализы жизнеспособности клеток на клетках фибробластов легких эмбриона человека (MRC-5) проводили после 72-часовой обработки соединением (1) (5 мкМ) или ДМСО

и восстановительного периода в полной среде, не содержащей лекарственных средств, после обработки. Восстановление клеток наблюдали при применении ONC201, но не при применении ДМСО.

В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, подходят для лечения рака у субъекта. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, подходят для лечения рака у субъекта человека. В одном варианте реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтически эффективного количества имипридона, такого как ONC201 или его аналог, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

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



Следует понимать, что дигидрохлоридная соль ONC201 или его аналога (в том числе соединения формулы (10)) или его альтернативная дисоль, очевидные из рекомендаций, приведенных в настоящем описании, могут быть замещены на ONC201 или его аналог в композиции или режиме дозирования, описанных в настоящем документе.

В одном варианте реализации способ лечения включает введение синергической фармацевтической комбинации, либо одновременно, либо последовательно, субъекту, нуждающемуся в таком лечении, при этом синергическая фармацевтическая комбинация содержит (i) первый терапевтический агент, содержащий имипридон, такой как ONC201 или его аналог, или его фармацевтически приемлемую соль; и (ii) второй терапевтический агент. В одном варианте реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, либо одновременно, либо последовательно, терапевтически синергических эффективных количеств первого терапевтического агента в комбинации со вторым терапевтическим агентом. В одном варианте реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества первого терапевтического агента в комбинации с эффективным количеством второго терапевтического агента, причем комбинация обеспечивает синергический эффект при *in vivo* лечении рака, чувствительного к комбинации, и причем первый и второй терапевтические агенты вводят либо одновременно, либо последовательно. В одном варианте реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества первого терапевтического агента в комбинации с эффективным количеством второго терапевтического агента, причем комбинация обеспечивает синергический эффект при *in vivo* лечении минимального остаточного заболевания, чувствительного к комбинации, и причем первый и второй терапевтические агенты вводят либо одновременно, либо последовательно. В одном варианте реализации второй агент принимают до или перед приемом первого агента. В одном варианте реализации лечение нацелено на рак, выбранный из группы, состоящей из солидных опухолей, опухолей жидких тканей, лимфом, лейкозов или миелом.

В одном варианте реализации, лечение нацелено на солидную опухоль, причем солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из: рака шейки матки, рака эндометрия, экстракраниальной герминогенной опухоли; внегонадной герминогенной опухоли; герминогенной опухоли; гестационной трофобластической опухоли; рака яичника, герминогенной опухоли яичника, эпителиального рака яичника и опухоли яичника с низким злокачественным потенциалом; рака полового члена, рака простаты; беременности и рака молочной железы; рака предстательной железы высокой степени тяжести; рака предстательной железы средней степени тяжести; рака предстательной железы низкой степени тяжести; кастрационно-резистентного рака предстательной железы; рака молочной железы; рака желчных протоков; рака внепеченочного желчного протока; рака желчного пузыря; гепатоцеллюлярного рака (печени); рака почки (почечно-клеточного рака); рака печени, почечноклеточного рака (рака почки), рака почечной лоханки и мочеточника; базальноклеточной карциномы, синдрома базальноклеточного невуса, синдрома невуса Горлина, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, папилломатоза, синдрома множественной эндокринной неоплазии; рака поджелудочной железы, рака паращитовидных желез, меланомы глаза; рак глаза; ретинобластомы; злокачественной фиброзной гистиоцитомы; семейства опухолей саркомы Юинга; десмопластической круглоклеточной опухоли; хондросаркомы, саркомы Капоши, рабдомиосаркомы;

опухоли спинного мозга, лептоменингеального заболевания, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, хордомы, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, эпендимобластомы, эпендимомы, нейробластомы; опухолей паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластомы; аденокарциномы; рака костей, остеосаркомы; злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости и остеосаркомы; остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости; карциноидной опухоли, карциномы неизвестной первичной локализации, бронхальных опухолей, рака легких, плевропульмональной бластомы; карциномы респираторного тракта с участием гена NUT в 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, гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST), рака мочевого пузыря, рака анального канала или прямой кишки, рака аппендикса, рака пищевода, гипофарингеального рака; рака гортани, рака губ и полости рта, метастатического сквамозного рака шеи с неизвестным первичным очагом, рака рта, рака носовой полости и околоносовых пазух, рака носоглотки, рака рта, рака губ и полости рта, рака ротоглотки, рак околоносовых пазух и полости носа, фарингеального рака; рака головы и шеи и мезотелиомы.

В одном варианте реализации лечение нацелено на лимфому, выбранную из группы, состоящей из: диффузной В-крупноклеточной лимфомы, СПИД-ассоциированной лимфомы, Т-клеточной лимфомы кожи, синдрома Сезари, грибковидного микоза (MF); гистиоцитоза; лимфомы Беркитта и лимфомы центральной нервной системы; неходжкинской лимфомы и первичной лимфомы центральной нервной системы, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема; грибковидного микоза; первичной лимфомы центральной нервной системы; лимфоплазмочитарной лимфомы и первичной лимфомы центральной нервной системы. В одном варианте реализации лечение нацелено на неходжкинскую лимфому (НХЛ), выбранную из группы, состоящей из мантийноклеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, лимфоплазмочитарной НХЛ, макроглобулинемии Вальденстрема и лимфомы кожи. В одном варианте реализации способ лечения нацелен на лейкоз, выбранный из группы, состоящей из: острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронических миелопротеративных расстройств; волосатоклеточного лейкоза; острого миелоидного лейкоза (AML); хронического миелогенного лейкоза (СМЛ); и гистиоцитоза клеток Лангерганса. В одном варианте реализации лечение нацелено на острый лейкоз, выбранный из группы, состоящей из: острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, хронического лимфобластного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома и миелопротеративного заболевания.

В одном варианте реализации лечение нацелено на миелому, выбранную из группы, состоящей из: миеломы IgA; миеломы IgG; миеломы IgM; миеломы IgD; миеломы IgE; миеломы легких цепей; несекреторной миеломы; сложной кариотипа, бластной фазы лейкоза; множественной миеломы/плазмочитарной опухоли, множественной миеломы, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопротеративных новообразований и миелопротеративных расстройств.

В некоторых случаях лечение направлено на опухоль периферической нервной системы. В некоторых случаях лечение направлено на параганглиому. В некоторых случаях оно направлено на феохромоцитому.

В одном варианте реализации лечение рака включает предотвращение роста опухоли у субъекта, больного раком. В одном варианте реализации лечение рака включает предотвращение образования метастазов рака у субъекта, больного раком. В одном варианте реализации лечение рака включает целенаправленное лечение минимального остаточного заболевания у субъекта, для которого известно, что он имеет минимальное остаточное заболевание при раке, или у субъекта с риском минимального остаточного заболевания.

Оно может быть показано после лечения первичной опухоли хирургическим путем и/или после того, как химиотерапия (лучевая терапия) была начата или определена как эффективная. Диссеминированные опухолевые клетки могут находиться в состоянии покоя и часто не могут быть атакованы химиотерапией (радиотерапией). Пациент, получавший такое лечение, по-видимому, находится в состоянии излечения, называемом "минимальным остаточным заболеванием". Тем не менее, спящие опухолевые клетки могут образовывать метастазы, если они становятся метастазирующими клетками из-за стимула роста после более продолжительного спящего состояния. Термин "минимальное остаточное заболевание" обозначает небольшое количество раковых клеток, которые остаются у субъекта во время или после лечения, когда субъект находится в стадии ремиссии (не проявляя никаких симптомов или признаков заболевания). Способы, описанные в настоящем документе, предпочтительно применяют к форме заболеваний, перечисленных в настоящем документе, включая формы этих заболеваний у взрослых и детей.

В одном варианте реализации способ лечения подходит для лечения аутоиммунного заболевания. Аутоиммунные заболевания включают, но не ограничиваются ими, очаговую алопецию, антифосфолипидный синдром, аутоиммунные гепатиты, целиакию, диабет 1 типа, болезнь Грейвса, синдром Гийена-

Барре, болезнь Хашимото, гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительные заболевания кишечника, воспалительную миопатию, множественный склероз, первичный билиарный цирроз, псориаз, ревматоидный артрит, склеродермию, синдром Шегрена, системную красную волчанку и витилиго. В одном варианте реализации способ лечения подходит для лечения аутоиммунных и воспалительных расстройств периферической нервной системы, таких как боковой амиотрофический склероз (болезнь Лу Герига), вызванных различными причинами, такими как метаболические нарушения, которые включают диабет, недостаток витаминов B12 и фолата, химиотерапевтические препараты и лекарственные средства, применяемые для лечения ВИЧ, яды, которые вызывают повреждение периферических нервов, рак, который вызывает развитие периферических невропатий, а также паранеопластические синдромы, злоупотребление алкоголем, хроническое заболевание почек, травмы, которые вызывают компрессию нервов и другие поражения, инфекции, такие как болезнь Лайма, Синдром Гийена-Барре, заболевание соединительной ткани, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная красная волчанка, определенные воспалительные состояния, такие как саркоидоз, целиакия, наследственные заболевания, такие как синдром Шарко-Мари-Тута, атаксия Фридрейха и/или идиопатические заболевания, при которых не обнаружено особых причин, но воспалительные и/или аутоиммунные механизмы являются причиной возникновения. В одном варианте реализации способ лечения подходит для лечения аутоиммунных и воспалительных расстройств с глазными проявлениями. Такие глазные проявления включают, но не ограничиваются ими, 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, макулярную дегенерацию, сухой кератоконъюнктивит, склерит, эписклерит, кератит, периферическую язву роговицы, и менее распространенные формы, такие как хориоидит, ретинальный васкулит, эписклеральные узелки, отслойки сетчатки и/или макулярный отек.

В одном варианте реализации способ лечения подходит для лечения острого отторжения аллотрансплантата у пациентов с трансплантатом. В одном варианте реализации способ лечения подходит для лечения ишемического инсульта. В одном варианте реализации способ лечения подходит для лечения воспалительных заболеваний, включая артрит, псориаз, астму и колит.

В одном варианте реализации терапевтический агент включает фармацевтически приемлемую моносоль ONC201 или его аналога (например, соединение формулы (10)). В одном варианте реализации терапевтический агент включает фармацевтически приемлемую дисоль ONC201 или его аналога (например, соединение формулы (10)). Как описано в настоящем документе, некоторые аналоги могут представлять собой трисоли. В одном варианте реализации терапевтический агент включает ONC201 или его аналог (например, соединение формулы (10)) в форме фармацевтически приемлемой моно- или дисоли, выбранной из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидросульфата, сульфатов, фосфатов, fumarатов, сукцинатов, оксалатов и лактатов, бисульфатов, гидроксила, тартрата, нитрата, цитрата, бис-тартрата, карбоната, малата, малеата, fumarата, сульфоната, метилсульфоната, формиата, ацетата и карбоксилата. В одном варианте реализации терапевтический агент включает ONC201 или его аналог в форме фармацевтически приемлемой моно- или дисоли, выбранной из п-толуолсульфоната, бензолсульфоната, метансульфоната, оксалата, сукцината, тартрата, цитрата, fumarата и малеата. В одном варианте реализации терапевтический агент включает ONC201 или его аналог в форме фармацевтически приемлемой моно- или дисоли, содержащей противоион, выбранный из группы, состоящей из аммония, натрия, калия, кальция, магния, цинка, лития и/или противоионы, такие как противоионы метиламино, диметиламино, диэтиламино, триэтиламино и их комбинации. В одном варианте реализации терапевтический агент включает соединение, описанное в настоящем документе в форме галогенидной дисоли, такой как дигидрохлоридная соль или дигидробромидная соль.

В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает противораковый агент. В одном варианте реализации второй терапевтический агент выбран из ацивирцина, аklarубицина, акодазола, акронина, адозелезина, альдеслейкина, алитретиноина, аллопуринола, альтретамина, амбомицина, амелантрона, амифостина, аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, антрамицина, триоксида мышьяка, аспарагиназы, асперлина, азацитидина, азетепы, азотомицина, батимастата, бензодепы, бевацизумаба, бикалутамида, бисантрена, биснафида димезилата, бизелезина, блеомицина, бреквинара, бропиримина, бусульфана, кактиномицина, калуостерона, капецитабина, карацемида, карбетимера, карбоплатина, кармустина, карубицина, карцелезина, цедефингола, целококсиба, хлорамбуцила, циролемицина, цисплатина, кладрибина, криснатола мезилата, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, децитабина, дексормаплатина, дезагуанина, дезагуанина мезилата, диазиквона, доцетаксела, доксорубицина, дролоксифена, дромостанолон, дуазомицина, эдатрексата, эфлорнитина, эльсамитруцина, энлоплатина, энпромата, эпипропидина, эпирубицина, эрбулозола, эзорубицина, эстрамустина, этанидазола, этопозида, этоприна, фадрозолола, фазарабина, фенретинида, флоксурбина, флударабина, фторурацила, фторцитабина, фосхидона, фострицидина, фульвестранта, гемцитабина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, илмофозина, интерлейкина II (IL-2, включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферона α -2a, интерферона α -2b, интерферона α -n1, интерферона α -n3, интерферона β -1a,

интерферона гамма-Ib, ипроплатина, иринотекана, ланреотида, летрозол, лейпролида, лиарозола, лометрексола, ломустина; лозоксантрона, мазопрокола, майтансина, мехлорэтамина гидрохлорида, мегестрола, меленгестрола ацетата, мелфалана, меногарила, меркаптопурина, метотрексата, метоприна, метуредепы, митиндомида, митокарцина, митокромина, митогиллина, митомальцина, митомицина, митоспера, митотана, митоксантрона, микофеноловой кислоты, неларабина, нокодазола, ногаламицина, ормаплатина, оксисурана, паклитаксела, пегаспаргазы, пелиомицина, пентамустина, пепломицина, перфосфамида, пипобромана, пипосульфана, пироксантрона гидрохлорида, пликамицина, плומестана, порфимера, порфирамицина, преднимустина, прокарбазина, пурамицина, пиразофурина, рибоприна, роглетимида, сафингола, семустина, симтразена, спарфозата, спарсомицина, спирогермания, спиромустина, спироплатина, стрептонирина, стрептозоцина, сулофенура, тализомицина, тамоксифена, текогала, тегафура, телоксантрона, темопорфина, тенипозид, тероксирона, тестволактона, тиамиприна, тиогуанина, тиотепы, тиазофурина, тирапазамина, топотекана, торемифена, трестолона, трицирибина; триметрексата, трипторелина, тубулозола, урацилового иприта, уредепы; вапреотида, вертепорфина, винбластин, винкристина сульфата, виндезина, винепидина, винглицината, винлеуридина, винорелбина, винорезидина, винзолидина, ворозола, зениплатина, зиностаина, золедроната и зорубицина и их комбинаций. В одном варианте реализации второй терапевтический агент выбран из аналогов гормонов и антигормонов, ингибиторов ароматазы, агонистов и антагонистов LHRH, ингибиторов факторов роста, антител к фактору роста, антител к рецептору фактора роста, ингибиторов тирозинкиназы; антиметаболитов; противоопухолевых антибиотиков; производных платины; алкилирующих агентов; антимитотических агентов; ингибиторов тубулина; ингибиторов PARP, ингибиторов топоизомеразы, ингибиторов серин/треонинкиназы, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов белок-белкового взаимодействия, ингибиторов MEK, ингибиторов ERK, ингибиторов IGF-1R, ингибиторов рецептора ErbB, аналогов рапамицина, амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона α , лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левализола, месны, митотана, памидроната и порфимера, 2-хлордезоксиаденозина, 2-фтордезоксцитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2C4,3-алетина, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-этил-10-гидроксикамптокамтотетина, 16-аза-эпотилона B, A 105972, A 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, альтретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиквона, апомина, аранозы, арглабина, атаместана, атрасентана, ауристатины PE, ABT-199 (Венетоклакс), ABT-263 (Навитоклакс), AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаб), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниб), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (пимасертиб), авастина, AZD-2014, азациитидина, азаэпотилона B, азонофида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, BKM120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниб, томтовок), BIBF 1120 (варгатеф), BI 836845, BI2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина A, блеомицина B, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицинон, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриол, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, цецекоксиба, целмолейкина, цемадотина, CN4987655/RO-4987655, хлортрианизена, цилегитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастина A4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицина 52, CTP-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксорубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксорубицина, дезоксирубицина, дезоксиформимицина, депсипептида, дезоксиэпотилона B, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, didox, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксира, эфлорнитида, ингибиторов EGFR, EKB-569, EKB-509, энзастаурина, энзалутамина, эльсамитруцина, эпотилона B, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, экзатекана, мезилата экзатекана, экземестана, эксизулинда, фенретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, мальтолата галлия, гефинитиба, гемтузумаба, гиматекана, глүфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиб), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT иммуногена, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниб), GSK-2118436 (дабрафениб), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламин, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуриновой кислоты, гидроксимочевина, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибритумомаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаб), иммунола, индисулама, интерферона α -2a, интерферона α -2b, пегилированного интерферона α -2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофульвена, изоогомогалихондрин-В, изофлавонон, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобаплатина, лефлуномида, ленограстима, лейпролида, лейпорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, техасфирина лютеция, лометрексола, лозоксантрона, LU 223651, лур-

тотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримаастата, мехлорэтамина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, МК-2206, МК-0646 (далотузумаб), MLN518, motexaf в гадолинии, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератигниба, нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, Об-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, анти-тел OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниб), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, пату-пилона, пегфилграстима, PCK-3145, пегфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител 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, pentrix, перифозина, периллового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениб), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, поли-преновой кислоты, порфиромиина, преднизона, преднизолона, квинамеда, хинупристина, R115777, RAF-265, рамозетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, инги-биторов рецептора тирозинкиназы (RTK), ревимида, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SANA, сарграмостима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Se-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, со-рафениба, спироплатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тасединалина, талапорфина, Тарцева, tariquitar, тасисулама, таксотера, таксопрекси-на, тазаротена, тегафура, темозоламида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмили-фена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, thegalux, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, томудекса, тирапазамина, токладезина, торемофина, трабекте-дина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, третиноина, трастузумаба, тремелимумаба, триацетилу-ридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тукерба/туверба, уроцидина, валру-бицина, 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, зосуквидара и их комбина-ций. В одном варианте реализации второй терапевтический агент выбран из тамоксифена, торемифена, ралоксифена, фулвестранта, мегестрола ацетата, флутамида, нилутамида, бикалутамида, аминоклюте-ти-мида, ципротерона ацетата, финастерида, бусерелина ацетата, флудокортизона, флуоксиместерона, мед-роксипрогестерона, октреотида и их комбинаций. В одном варианте реализации второй терапевтический агент выбран из агонистов LHRH и антагонистов LHRH. В одном варианте реализации агонист LHRH выбран из госерелина ацетата, лупролида ацетата, трипторелина памоата и их комбинаций. В одном ва-рианте реализации второй терапевтический агент включает антагонист LHRH, выбранный из комбина-ций Дегареликса, Цетрореликса, Абареликса, Озареликса, Дегареликса. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает ингибитор фактора роста. В одном варианте реализации другой ингибитор фактора роста выбран из следующих ингибиторов: фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобные факторы роста (IGF), эпидермальный фактор роста человека (HER), фактор роста гепатоцитов (HGF) и их комбинаций. В одном варианте реализации эпидермальный фактор роста чело-века (HER) выбран из HER2, HER3 и HER4.

В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает ингибитор тирозинкиназы. В одном варианте реализации ингибитор тирозинкиназы выбран из цетуксимаба, гефитиниба, иматиниба, лапатиниба и трастузумаба и их комбинаций. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает ингибитор ароматазы. В одном варианте реализации ингибитор ароматазы выбран из анастрозола, летроззола, лиарозола, ворозола, экземестана, атаместана и их комбинаций. В одном вариан-те реализации второй терапевтический агент включает антимераболит. В одном варианте реализации антимераболит содержит антифолат. В одном варианте реализации антифолат выбран из метотрексата, ралтитрекседа, аналогов пиримидина и их комбинаций. В одном варианте реализации антимераболит представляет собой аналог пиримидина. В одном варианте реализации аналог пиримидина выбран из 5-фторурацила, капецитабина, гемцитабина и их комбинации. В одном варианте реализации антимераболит представляет собой аналог пурина или аналог аденозина. В одном варианте реализации аналог пури-на или аналог аденозина выбран из меркаптопурина, тиогуанина, кладрибина и пентостатина, цитарابي-на, флударабина и их комбинаций. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает противоопухолевый антибиотик. В одном варианте реализации противоопухолевый антибиотик выбран из антрациклинов, доксорубицина, даунорубицина, эпирубицина и идарубицина, митомицина-С, блео-мицина, дактиномицина, пликамицина, стрептозоцина и их комбинаций. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает производное платины. В одном варианте реализации производ-ное платины выбрано из цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина и их комбинаций. В одном варианте

реализации второй терапевтический агент включает алкилирующий агент. В одном варианте реализации алкилирующий агент выбран из эстрамустина, меклоретамина, мелфалана, хлорамбуцила, бусульфана, дакарбазина, циклофосамида, ифосфамида, темозоломида, нитрозомочевин и их комбинаций. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает нитрозомочевину. В одном варианте реализации нитрозомочевина выбрана из кармустина, ломустина, тиотепы и их комбинаций. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает антимитотический агент. В одном варианте реализации антимитотический агент выбран из алкалоидов барвинка и таксанов. В одном варианте реализации таксан выбран из паклитаксела, доцетаксела и их комбинаций. В одном варианте реализации алкалоиды барвинка выбраны из винбластина, виндезина, винорелбина, винкристина и их комбинаций. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает ингибитор топоизомеразы. В одном варианте реализации ингибитор топоизомеразы представляет собой эпиподофиллотоксин. В одном варианте реализации эпиподофиллотоксин топоизомеразы выбран из этопозида, этопозифоса, тенипозида, амсакрина, топотекана, иринотекана, митоксантрона и их комбинаций. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает ингибитор серин/треонинкиназы. В одном варианте реализации ингибитор серин/треонинкиназы выбран 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 аврора-киназы и их комбинаций. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает ингибитор тирозинкиназы. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает ингибитор PTK2/FAK. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает ингибитор белок-белкового взаимодействия. В одном варианте реализации ингибитор белок-белкового взаимодействия выбран из IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX их комбинаций. В одном варианте реализации второй терапевтический агент включает аналог рапамицина. В одном варианте реализации аналог рапамицина выбран из эверолимуса, темсиrolимуса, ридафоролимуса, сиролимуса и их комбинаций. В одном варианте реализации второй терапевтический агент выбран из амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона α , лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната и порфимера и их комбинаций. В одном варианте реализации второй терапевтический агент выбран из 2-хлордезоксиденозина, 2-фтордезоксигидина, 2-метоксиэстрадиола, 2C4,3-алетина, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-этил-10-гидроксикамптокамтотетина, 16-аза-эпотилона B, A 105972, A 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, альтретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиковна, апомина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, АВТ-199 (Венетоклакс), АВТ-263 (Навитоклакс), AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаб), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниб), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (пимасертиб), авастина, AZD-2014, азацитидина, азаэпотилона B, азнафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, BKM120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниб, томтовок), BIBF 1120 (варгатеф), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина A, блеомицина B, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосаамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, цеlexкоксиба, целмолейкина, цемадотина, CH4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, SKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастатина A4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицина 52, CTP-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксирубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксориубицина, дезоксирубицина, дезоксикоформина, депсипептида, дезоксиэпотилона B, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, didox, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, EKB-569, EKB-509, энзастаурина, энзалутамида, эльсамитруцина, эпотилона B, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, экзатекана, мезилата экзатекана, экземестана, эксизулинда, фенретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, мальтолата галлия, гефинитиба, гемтузумаба, гиматекана, глуфосаамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиб), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT иммуногена, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниб), GSK-2118436 (дабрафениб), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламин, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуриновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибритумумаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаб), иммунола, индисулама, интерферона α -2a, интерферона α -2b, пегилированного интерферона α -2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимума-

ба, ипроплатина, ирофульвена, изогомогалихондрин-В, изофлавоно, 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, техасфиррина лютеция, лометрексола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримастата, мехлорэтамина, ингибиторов МЕК, МЕК-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGv, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, МК-2206, МК-0646 (далотузумаб), MLN518, motexaf в гадолинии, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, 06-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниб), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пегфилграстима, PCK-3145, пегфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител 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, pentix, перифозина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PDK/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениб), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипропионовой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, квинамеда, хинупрестина, R115777, RAF-265, рамозетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецептора тирозинкиназы (RTK), ревимида, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SAHA, 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, спиropлатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, таседиалина, талапорфина, Тарцева, tariquitar, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоламида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, thealux, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, трастузумаба, тремелимуумаба, третиноина, триацетилюридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тукерба/туверба, 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, зосуквидара и их комбинаций. В одном варианте реализации другой терапевтический агент включает стероид, включая дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, гидрокортизон, триамцинолон, бетаметазон и кортивазол. В одном варианте реализации другой терапевтический агент содержит противорвотное средство. Противорвотные средства включают, но не ограничиваются ими, агонисты 5-HT₃ рецептора (например, доласетрон, гранисетрон, ондансетрон, трописетрон, палонсетрон и миртазапин), агонисты допамина (например, домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прохлорперазин, ализаприд, прохлорперазин, и метоклопрамид), антагонисты рецептора NK1 (например, апрепитант и касопитант), антигистаминные препараты (такие как циклизин, дифенгидрамин, дименгидринат, доксиламин, меклизин, прометазин, гидроксизин), каннабиноиды (например, каннабис, дронабинол, набилон и сативекс), бензодиазепины (например, мидазолам и лоразепам), антихолинергические средства (например, гиосцин), триметобензамид, имбирь, эметрол, пропофол, перечную мяту, мусцимол и аджваин.

Фармацевтические композиции можно вводить субъекту любым подходящим путем введения. В одном варианте реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально, парентерально, трансдермально или трансмукозально. В одном варианте реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту парентерально. В одном варианте реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту путем парентерального введения, выбранного из внутривенного (IV), подкожного (SC) и внутримышечного (IM). В одном варианте реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту путем введения, выбранным из ректального и трансдермального. В одном варианте реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из стерильных растворов, суспензий, суппозиторий, таблеток и капсул. В одном варианте реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде лекарственной формы для перорального введения, выбранной из группы, состоящей из таблетки, капли, капсулы, пастилки, сиропа, жидкости, суспензии и эликсира. В одном варианте реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде лекарственной формы для перорального введения, выбранной из группы, состоящей из из таблеток, капсул с твердой оболочкой, мягких желатиновых капсул, шариков, гранул, конгломератов, порошков, гелей, твердых веществ и полутвердых веществ.

В одном варианте реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде лекарственной формы, выбранной из форм с замедленным высвобождением, контролируемым высвобождением,

отсроченным высвобождением и (response release). В одном варианте реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день. В одном варианте реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в соответствии с режимом нечастого дозирования (например, вводят один раз в неделю или реже). В одном варианте реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в соответствии с режимом частого дозирования (например, вводят более одного раза в неделю). В одном варианте реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в неделю. В одном варианте реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз каждые четыре недели. В одном варианте реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз каждые две недели. В одном варианте реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз каждые три недели. В одном варианте реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в повторяющемся цикле один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз каждые четыре недели или их комбинации.

В одном варианте реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении: (i) первого терапевтического агента, включающего соединение, содержащее имипридон, такой как ONC201 или его аналог или его фармацевтически приемлемая соль, в комбинации с (ii) вторым терапевтическим агентом, причем первый терапевтический агент и второй терапевтический агент вводят либо одновременно, либо последовательно; и дополнительно включает анализ экспрессии гена стресс-ответа эндоплазматического ретикулума (ER) в биологическом образце. В одном варианте реализации ген стресс-ответа эндоплазматического ретикулума выбран из группы, которая включает, но не ограничивается ими, С/ЕВР-гомологичный белок (СНОР), активирующий фактор транскрипции 3 (АТФ3) и оба СНОР и АТФ3. В одном варианте реализации ген стресс-ответа эндоплазматического ретикулума выбран из группы, которая включает, но не ограничивается ими, АТФ3, активирующий фактор транскрипции 4 (АТФ4) СНОР, IRE1, белок, связывающий иммуноглобулин (BiP), эукариотический фактор инициации трансляции 2А (eIF2a), X-бокс-связывающий белок 1 (ХВР1). Биологический образец может представлять собой опухоль, мононуклеарные клетки периферической крови или биопсию кожи. Биологический образец может быть получен до, во время или после введения лекарственного средства. В одном варианте реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы первого терапевтического агента для достижения индукции примерно 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 325%, 350%, 375%, 400%, 425%, 450%, 475%, 500%, 525%, 550%, 575%, 600% или более 600% одного или нескольких генов стресса ER. В одном варианте реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы первого терапевтического агента для достижения индукции от примерно 50% до примерно 100%, от примерно 100% до примерно 150%, от примерно 150% до примерно 200%, от примерно 200% до примерно 250%, от примерно 250% до примерно 300%, от примерно 300% до примерно 350%, от примерно 350% до примерно 400%, от примерно 400% до примерно 450%, от примерно 450% до примерно 500%, от примерно 500% до примерно 550%, от примерно 550% до примерно 600% или более 600% генов стресса ER. В одном варианте реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы первого терапевтического агента для достижения индукции от примерно 50% до примерно 100%, от примерно 100% до примерно 200%, от примерно 200% до примерно 300%, от примерно 300% до примерно 400%, от примерно 400% до примерно 500%, от примерно 500% до примерно 600% или более 600% генов стресса ER. В одном варианте реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении: (i) первого терапевтического агента, включающего соединение, содержащее имипридон, такой как ONC201, его аналог или его фармацевтически приемлемая соль, в комбинации с (ii) вторым терапевтическим агентом, причем первый терапевтический агент и второй терапевтический агент вводят либо одновременно, либо последовательно; и дополнительно включает анализ экспрессии протеасомной активности в биологическом образце. В одном варианте реализации протеасомная активность может представлять собой химотрипсиноподобную, трипсиноподобную и/или каспазоподобную активность. В одном варианте реализации биологический образец может представлять собой опухоль, мононуклеарные клетки периферической крови или клетки кожи. Биологический образец может быть получен до, во время или после введения лекарственного средства. В одном варианте реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы для достижения ингибирования примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95% или примерно 100% протеасомной активности. В одном варианте реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы для достижения ингибирования по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% протеасомной активности. В одном варианте реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы для достижения ингибирования от примерно 20% до примерно 30%, от примерно 30% до примерно 40%, от примерно 40% до примерно 50%, от примерно 50% до примерно 60%, пример-

но 60 % до примерно 70%, от примерно 70% до примерно 80%, от примерно 80% до примерно 90% или более 90% протеасомной активности.

В одном аспекте, в настоящем документе предложены способы лечения, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, комбинации первого терапевтического агента, включающего имипридон, такой как ONC201, его аналог, или его фармацевтически приемлемую соль (например, дисоль, или трисоль), и второй терапевтический агент, причем указанный способ включает:

- (i) введение субъекту первого терапевтического агента;
- (ii) ожидание истечения предварительно определенного времени после момента введения первого терапевтического агента субъекту; и/или до разрешения или устранения неблагоприятных событий; и
- (iii) введение субъекту второго терапевтического агента, причем предварительно определенное время ожидания выбрано таким образом, чтобы получить отсроченный терапевтический эффект первого терапевтического агента без повышенного риска возможных комбинированных токсических эффектов первого и второго терапевтических агентов. В одном варианте реализации предварительно определенное время ожидания определяют на основе скорости клиренса соединения первого терапевтического агента или его метаболита. В одном варианте реализации предварительно определенное время ожидания определяют количественной оценкой функции почек и параметров почек. В одном варианте реализации предварительно определенное время ожидания определяют с помощью анализа определения почечной функции, причем анализ выбран из группы, состоящей из сывороточного уровня соединения первого терапевтического агента или его метаболита; скорости клиренса соединения первого терапевтического агента или его метаболита; 24-часового клиренса в моче соединения первого терапевтического агента или его метаболита.

В одном варианте реализации заранее определенное время ожидания по существу равно времени, необходимому для системного клиренса соединения первого терапевтического агента или его метаболита из организма субъекта. В одном варианте реализации заранее определенное время ожидания по существу равно времени, необходимому для почечного клиренса соединения первого терапевтического агента или его метаболита из организма субъекта. В одном варианте реализации заранее определенное время ожидания по существу равно времени, необходимому для печеночного клиренса соединения первого терапевтического агента или его метаболита из организма субъекта. В одном варианте реализации заранее определенное время ожидания по существу равно времени, необходимому для общего клиренса соединения первого терапевтического агента или его метаболита из организма субъекта. В одном варианте реализации предварительно определенное время ожидания составляет примерно 4 ч. В других вариантах реализации время ожидания составляет 1 день. В одном варианте реализации время ожидания составляет до момента прохождения C_{\max} соединения первого терапевтического агента. В других вариантах реализации время ожидания наступает после разрешения или устранения большинства нежелательных явлений. В одном варианте реализации определенное время ожидания составляет примерно 2 дня, примерно 3 дня, примерно 4 дня, примерно 5 дней, примерно 6 дней или примерно 7 дней. В одном варианте реализации предварительно определенное время ожидания составляет в диапазоне примерно от 1 до 7 дней, примерно от 1 до 6 дней, примерно от 1 до 5 дней, примерно от 1 до 4 дней, примерно от 1 до 3 дней или примерно от 1 до 2 дней. В одном варианте реализации время ожидания составляет до 3 недель. Вышеописанные периоды следует считать "терапевтическими периодами времени". При обратном порядке введения время введения первого терапевтического агента или лекарственного средства может быть осуществлено после прохождения C_{\max} второго терапевтического агента (то есть, первого введенного лекарственного средства). В одном варианте реализации введение первого терапевтического агента может быть осуществлено после выведения из организма большей части или по существу всего первого лекарственного средства, или разрешения или устранения токсических эффектов первого лекарственного средства.

В одном варианте реализации способ дополнительно включает контроль уровней соединения первого терапевтического агента или его метаболита у субъекта с применением фармакокинетического профилирования. В некоторых таких вариантах реализации настоящего изобретения, контроль уровней соединения первого терапевтического агента или его метаболита в субъекте с применением фармакокинетического профилирования содержит стадию построения фармакокинетического профиля соединения первого терапевтического агента или его метаболита для субъекта с применением концентраций соединения первого терапевтического агента или его метаболита по меньшей мере в двух образцах, полученных от субъекта в моменты времени, подходящие для построения фармакокинетического профиля. В одном варианте реализации, который включает мониторинг уровней соединения первого терапевтического агента или его метаболита у субъекта с применением фармакокинетического профилирования, образцы отбирают у субъекта в месте оказания медицинской помощи или в месте их применения путем отбора проб или самостоятельного отбора проб с помощью портативного или стационарного устройства или на матрицах, подходящих для хранения образцов до осуществления количественного анализа в лаборатории. В одном варианте реализации каждое из портативных или стационарных устройств выполнено с возможностью проведения количественного анализа соединения первого терапевтического агента или его метаболита. В одном варианте реализации, который включает мониторинг уровней соединения первого терапевтического агента или его метаболита у субъекта, один или несколько образцов отбирают

у субъекта в месте оказания медицинской помощи или в месте их применения с помощью устройства для биопсии для анализа с помощью портативного или стационарного устройства или для хранения до осуществления анализа в лаборатории. В одном варианте реализации биопсию выполняют после временного интервала 3-8 ч после введения субъекту первого терапевтического агента. В одном варианте реализации биопсию выполняют после временного интервала 3-24 ч после введения субъекту первого терапевтического агента. В одном варианте реализации биопсию выполняют после временного интервала 8-24 ч после введения субъекту первого терапевтического средства. В одном варианте реализации биопсию выполняют после временного интервала 2 дней после введения субъекту первого терапевтического агента. В одном варианте реализации биопсию выполняют после временного интервала 3 дней после введения субъекту первого терапевтического агента. В одном варианте реализации биопсию выполняют после временного интервала 4 дней после введения субъекту первого терапевтического агента. В одном варианте реализации биопсию выполняют после временного интервала 1-7 дней после введения субъекту первого терапевтического агента.

В одном варианте реализации фармакокинетический профиль включает фармакокинетические параметры, подходящие для регулирования дозирования первого терапевтического агента для лечения субъекта, подлежащего лечению. В одном варианте реализации C_{\max} первого терапевтического агента после его введения субъекту находится в диапазоне от примерно 1000 нг/дл до 1500 нг/дл в течение периода времени лечения. В одном варианте реализации C_{\max} составляет менее 1500 нг/дл и более 85 нг/дл в течение периода времени лечения. В одном варианте реализации C_{\max} первого терапевтического агента после его введения субъекту находится в диапазоне от примерно 1000 нг/мл до 1500 нг/мл в течение периода времени лечения. В одном варианте реализации C_{\max} составляет менее 1500 нг/мл и более 85 нг/мл в течение периода времени лечения. В одном варианте реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельная кровь, плазма или сыворотка) (" C_{\max} ") у субъекта после введения составляет C_{\max} от примерно 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 или 1490 нг/дл до примерно 1500 нг/дл; от примерно 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/дл до примерно 150 нг/дл; или от примерно 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/дл до примерно 15 нг/дл.

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

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

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

В одном варианте реализации C_{\max} первого терапевтического агента после его введения выбрана из примерно 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505,

48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/мл до примерно 150 нг/мл; или от примерно 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/мл до примерно 15 нг/мл. В одном варианте реализации общее воздействие лекарственного средства в течение времени, измеренное как площадь под кривой ("AUC") на графике концентрации лекарственного средства в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) субъекта после введения лекарственного средства в зависимости от времени после введения лекарственного средства варьируется от примерно 150 нг ч/мл до примерно 8000 нг ч/мл; от примерно 15 нг ч/мл до примерно 800 нг ч/мл; или от примерно 1,5 нг ч/мл до примерно 80 нг ч/мл. В одном варианте реализации AUC составляет менее 8000 нг ч/мл и более или равна 150 нг ч/мл. В одном варианте реализации AUC составляет менее 800 нг ч/мл и более или равна 15 нг ч/мл. В одном варианте реализации AUC составляет менее 80 нг ч/мл и более или равна 1,5 нг ч/мл.

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

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

В одном варианте реализации общее воздействие лекарственного средства в течение времени представляет собой AUC, выбранную из примерно 100, 150, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000, 3200, 3400, 3600, 3800, 4000, 4200, 4400, 46000, 4800, 5000, 5200, 5400, 5600, 5800, 6000, 6200, 6400, 6600, 6800, 7000, 7200, 7400, 7600, 7800 и 8000 нг ч/мл. В одном варианте реализации общее воздействие лекарственного средства в течение времени представляет собой AUC, выбранную из примерно 10, 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 4600, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760, 780 и 800 нг ч/мл. В одном варианте реализации общее воздействие лекарственного средства в течение времени представляет собой AUC, выбранную из примерно 1, 15, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 460, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 и 80 нг ч/мл. В другом аспекте в настоящем документе предложены способы лечения или применения композиции для лечения болезненного состояния, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, комбинации первого терапевтического агента и второго терапевтического агента, при этом способ включает:

- (i) введение субъекту первого терапевтического агента, включающего имипридон, такой как ONC201, его аналог или его фармацевтически приемлемая соль;
- (ii) контроль уровня соединения первого терапевтического агента или его метаболита в субъекте с применением фармакокинетического профилирования; и
- (iii) введение второго терапевтического агента в зависимости от уровня первого терапевтического

агента у субъекта.

В одном варианте реализации стадия контроля включает построение фармакокинетического профиля соединения первого терапевтического агента или его метаболита для субъекта с применением концентраций соединения первого терапевтического агента или его метаболита во множестве образцов, полученных от субъекта в моменты времени, подходящие для построения фармакокинетического профиля. В одном варианте реализации по меньшей мере два образца отбирают в месте оказания медицинской помощи или в месте их применения путем отбора проб или самостоятельного отбора проб с помощью портативного или стационарного устройства или на матрицах, подходящих для хранения образцов до осуществления количественного анализа соединения или его метаболита в лаборатории. В одном варианте реализации каждое из портативных или стационарных устройств выполнено с возможностью проведения количественного анализа соединения или его метаболита. В одном варианте реализации фармакокинетический профиль включает фармакокинетические параметры, подходящие для регулирования дозирования соединения или его соли для субъекта. В одном варианте реализации образцы включают от 2 до 12 образцов. В одном варианте реализации образцы отбирают в течение периода времени от 8 ч, до 24 ч, до 48 ч или до 72 ч. В одном варианте реализации фармакокинетические параметры включают по меньшей мере один параметр, выбранный из группы, состоящей из AUC , AUC_{inf} , T_{max} , C_{max} , времени выше порогового значения, равновесной концентрации, скорости абсорбции, скорости клиренса, скорости распределения, терминального $T_{1/2}$, или параметры, взятые из некомпартментного фармакокинетического (ПК) или компартментного ПК анализа, включая физиологический модельный компартментный ПК анализ. В одном варианте реализации способ лечения дополнительно включает формирование отчета, включающего фармакокинетический профиль субъекта. В одном варианте реализации отчет включает рекомендацию относительно дозирования, основанную на фармакокинетическом профиле субъекта. В одном варианте реализации сокращение дозировки ONC201, его аналога или его фармацевтически приемлемой соли указывают для снижения риска токсичности, основанного на одном или нескольких фармакокинетических параметрах. В одном варианте реализации снижение дозировки соединения или его соли указано на основе времени выше порогового значения, где пороговое значение представляет собой концентрацию лекарственного средства, выше которой возникает токсичность, или на основе одного или нескольких из AUC , AUC_{inf} , среднего времени удержания (MRT) экспоненты, определяющей фармакокинетический профиль, объема распределения в равновесном состоянии (V_{ss}), объема распределения в течение терминальной фазы (V_z) или комбинации группы фармакокинетических переменных для точного описания фармакокинетического профиля. В одном варианте реализации коррекция дозы соединения или его соли показана для повышения эффективности на основе одного или нескольких фармакокинетических параметров. В одном варианте реализации увеличение дозировки соединения или его соли указано на основе одного или нескольких из AUC , AUC_{inf} , MRT, экспоненты, определяющей фармакокинетический профиль, объема распределения в равновесном состоянии (V_{ss}), объема распределения в течение терминальной фазы (V_z) или комбинации группы фармакокинетических переменных для точного описания фармакокинетического профиля. В одном варианте реализации дозу соединения или его соли регулируют в пределах от 5% до 25% от необходимого целевого значения. В одном варианте реализации каждый из образцов наносят на портативное устройство или стационарное устройство для определения концентрации соединения или его метаболита, причем портативное устройство или стационарное устройство содержит тест-полоску, имеющую такую конструкцию и композицию, что нанесение одного или нескольких образцов на тест-полоску приводит к тому, что фракция лекарственного средства в образце связывается с компонентом тест-полоски, благодаря чему получают детектируемый сигнал, пропорциональный концентрации лекарственного средства в наносимом образце. В одном варианте реализации образцы наносят на матрицы, подходящие для хранения образцов до количественного определения в лаборатории. В одном варианте реализации образцы хранят в виде сухих пятен крови. В одном варианте реализации концентрации лекарственного средства измеряют с помощью ELISA, LC MS MS, LC UV или LCMS. В одном варианте реализации фармакокинетические параметры включают по меньшей мере один из равновесной концентрации, абсорбции и терминального $T_{1/2}$. В одном варианте реализации по меньшей мере один из образцов представляет собой цельную кровь.

IX. Мультимодальные терапевтические способы.

В одном аспекте предложены мультимодальные терапевтические способы, в которых введение имипридона, такого как ONC201, его аналог или его фармацевтически приемлемая соль, субъекту, нуждающемуся в этом, дополнено другими терапевтическими способами. В одном варианте реализации мультимодальное лечение включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей имипридон, такой как ONC201, его аналог, или его фармацевтически приемлемая соль, в сочетании с лучевой терапией или после определения неэффективности облучения. В одном варианте реализации мультимодальное лечение включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей имипридон, такой как ONC201, его аналог, или его фармацевтически приемлемая соль, в сочетании с лучевой терапией или после определения неэффективности облучения, при этом фармацевтическую композицию, содержащую имипридон, такой как ONC201, его аналог или его фармацевтически приемлемая соль, и лучевую терапию вводят одновременно или последовательно в любом порядке. В одном

варианте реализации мультимодальное лечение включает введение фармацевтической композиции, содержащей имипридон, такой как ONC201, его аналог, или его фармацевтически приемлемая соль, в сочетании с лучевой терапией последовательно. В одном варианте реализации мультимодальное лечение включает введение фармацевтической композиции, содержащей имипридон, такой как ONC201, его аналог, или его фармацевтически приемлемая соль, одновременно с лучевой терапией. В одном варианте реализации мультимодальное лечение применяют для лечения рака. В одном варианте реализации мультимодальное лечение включает введение субъекту, больному раком, фармацевтической композиции, содержащей имипридон, такой как ONC201, его аналог или его фармацевтически приемлемая соль, и облучение раковых клеток пучком излучения. В одном варианте реализации в мультимодальном лечении применяют конформную лучевую терапию (CRT) для доставки гистограммы доза-объем (DVH), прописанной субъекту, больному раком. В одном варианте реализации в мультимодальном способе лечения применяют лучевую терапию модулированной интенсивностью (IMRT) для доставки излучения к раковым клеткам. В одном варианте реализации в мультимодальном способе лечения применяют методы компенсации движения опухоли у субъекта во время лечения (например, когда дозы облучения следует вводить в опухоль в торакальной области, которая движется при дыхании пациента). Например, в мультимодальном лечении применяют методы сканирования четырехмерной компьютерной томографии (4D КТ), чтобы отрегулировать поле доставляемого излучения для компенсации движения опухоли в течение дыхательного цикла. Любой подходящий тип излучения, включая гамма-излучение, которое подают фракциями, IMRT (лучевая терапия с модулированной интенсивностью), гамма-нож, протонную терапию и брахитерапию, можно применять с мультимодальным лечением. Лучевую терапию и введение имипридона, такого как ONC201, его аналог или его фармацевтически приемлемая соль, можно применять для лечения опухолей головного мозга, например, глиобластомы, или заболевания, которое имеет метастазы в мозг от рака легких. Мультимодальное лечение можно применять для лечения рака легких, рака поджелудочной железы, рака прямой кишки, рака молочной железы, саркомы, рака простаты, гинекологических злокачественных новообразований и лимфомы. Гамма-нож часто применяют для лечения метастазов в мозг. В одном варианте реализации мультимодальное лечение включает применение протонной терапии для лечения рака, включая опухоли головного мозга, рак предстательной железы и любые опухоли, близко расположенные к жизненно важным органам, где очень важно минимизировать токсичность для соседних здоровых тканей.

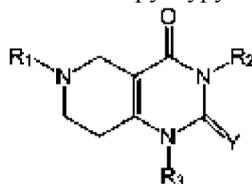
В одном варианте реализации мультимодальное лечение включает введение субъекту, больному раком, фармацевтической композиции, содержащей имипридон, такой как ONC201, его аналог или его фармацевтически приемлемая соль, в комбинации с адоптивной клеточной терапией (например, CAR-T (JCAR 14, 15, 16, 17, КТЕ-С19 или СТL019); другие Т-клетки (AFM13); или NK (CDNO-109 или NK-92)) либо одновременно или в комбинации.

В одном варианте реализации мультимодальное лечение устраняет минимальное остаточное заболевание без добавления токсичности в результате лечения с помощью имипридона, такого как ONC201, его аналог или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте реализации мультимодальное лечение улучшает прогноз и/или уменьшает неблагоприятные побочные эффекты, связанные с болезненным состоянием или состоянием у субъекта, подвергаемого лечению.

Х. Дополнительные производные имипридона, аналоги и соли.

В одном аспекте в настоящем документе предложены аналоги соединений формулы (10) и способы их получения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что общие принципы и концепции, описанные выше для ONC201 и соединений формулы (10) и их солей, в том числе принципы и концепции, относящиеся к способам и фармацевтическим композициям, применяют с равнозначно для следующих аналогов и их солей.

В одном варианте реализации аналоги имеют структуру соединения (25)

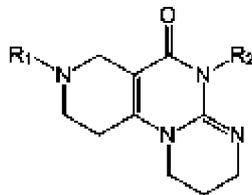


(25)

где Y представляет собой NR₄ или O, и где R₁, R₂, R₃, и R₄ независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксилалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканол, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероалкил, ацил и гетероциклический радикалы. В одном варианте реализации R₁, R₂, R₃, и R₄ являются необязательно замещенными. В одном варианте реализации некоторые или все атомы водорода в R₁, R₂, R₃, и R₄ замещены на дейтерий. В других вариантах реализации R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилфенила, C₁₋₄алкилфенилкетона, C₁₋₄бензилпиперазина 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 других вариантах реализации R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензилпиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$.

В одном варианте реализации аналоги имеют структуру соединения (26)



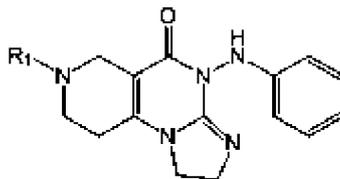
(26)

где R_1 и R_2 независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероалкил, ацил и гетероциклический радикалы. В одном варианте реализации R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензилпиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенил, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензилпиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилом, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензилпиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензилпиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или несколькими из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто, мета и/или пара-положениях на бензильном кольце: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$ или $-OC_pX_{2p+1}$; и где p представляет собой целое число от 2 до 20, и где X представляет собой целое галоген, включая F, Cl, Br или I; предпочтительно F, Cl или Br; более предпочтительно, F или Cl. В одном варианте реализации R_2 представляет собой бензил, замещенный одним или несколькими из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто, мета и/или пара-положениях на бензильном кольце: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$ или $-OC_pX_{2p+1}$; и где p представляет собой целое число от 2 до 20, и где X представляет собой галоген.

В одном варианте реализации R_1 представляет собой H. В одном варианте реализации R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группы. В одном варианте реализации арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилом, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

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

В одном варианте реализации аналоги имеют структуру соединения (27)

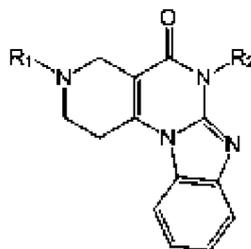


(27)

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

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

В одном варианте реализации аналоги имеют структуру соединения (28)



(28)

где R_1 и R_2 независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероалкил, ацил и гетероциклический радикалы. В одном варианте реализации R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензилпиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенил, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензилпиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-(2-Cl)-Ph$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-(2-CH_3)-Ph$, $CH_2CHONPh$, $CH_2CH_2(4-N-бензилпиперазин)$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-(2-Cl)-Ph$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензилпиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-(2-CH_3)-Ph$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации, где R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 не является $CH_2-(2-CH_3)-Ph$. В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $CH_2-(2-CH_3)-Ph$. В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$. В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $CH_2-(4-CF_3)-Ph$.

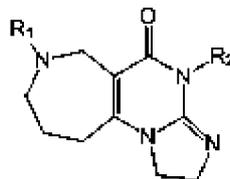
В одном варианте реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или несколькими из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто, мета и/или пара-положениях на бензильном кольце: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$,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

или Cl. В одном варианте реализации R_2 представляет собой бензил, замещенный одним или несколькими из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто, мета и/или пара-положениях на бензильном кольце: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$ или $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$; и где p представляет собой целое число от 2 до 20, и где X представляет собой галоген.

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

В одном варианте реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, например, бензильную или фенилэтильную группу. В одном варианте реализации арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CH_3 , CF_3 и $-\text{OCH}_3$. В одном варианте реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В одном варианте реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или пиридилметильная группы. В одном варианте реализации гетероциклоалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации гетероциклоалкил или гетероарилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CH_3 , CF_3 и $-\text{OCH}_3$.

В одном варианте реализации аналоги имеют структуру соединения (29)



(29)

где R_1 и R_2 независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксиалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероалкил, ацил и гетероциклический радикалы. В одном варианте реализации R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензилпиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенил, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензилпиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2-(2-\text{Cl})-\text{Ph}$, $\text{CH}_2-(2-\text{тиенил})$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2(4-\text{N}-\text{бензилпиперазин})$, $\text{CH}_2-(2,4-\text{ди F}-\text{Ph})$, $\text{CH}_2-(2-\text{CH}_3)-\text{Ph}$, CH_2CHONPh и $(\text{CH}_2)_3\text{CO}-4\text{F}-\text{Ph}$. В одном варианте реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2-(2-\text{Cl})-\text{Ph}$, $\text{CH}_2-(2-\text{тиенил})$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2(4-\text{N}-\text{бензилпиперазин})$, $\text{CH}_2-(2,4-\text{ди F}-\text{Ph})$, $\text{CH}_2-(2-\text{CH}_3)-\text{Ph}$, CH_2CHONPh и $(\text{CH}_2)_3\text{CO}-4\text{F}-\text{Ph}$. В одном варианте реализации, где R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 не является $\text{CH}_2-(2-\text{CH}_3)-\text{Ph}$. В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $\text{CH}_2-(2-\text{CH}_3)-\text{Ph}$. В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $\text{CH}_2-(2,4-\text{ди F}-\text{Ph})$. В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $\text{CH}_2-(4-\text{CF}_3)-\text{Ph}$.

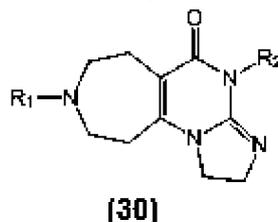
В одном варианте реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или несколькими из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто, мета и/или пара-положениях на бензильном кольце: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$ или $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$; и где p представляет собой целое число от 2 до 20, и где X представляет собой галоген, включая F, Cl, Br или I; предпочтительно F, Cl или Br; более предпочтительно, F или Cl. В одном варианте реализации R_2 представляет собой бензил, замещенный одним или несколькими из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто, мета и/или пара-положениях на бензильном кольце: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$ или $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$; и где p представляет собой целое число от 2 до 20, и где X представляет собой галоген.

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

В одном варианте реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил,

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

В одном варианте реализации аналоги имеют структуру соединения (30)

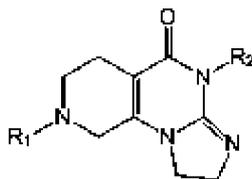


где R_1 и R_2 независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксиалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероалкил, ацил и гетероциклический радикалы. В одном варианте реализации R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензилпиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенил, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензилпиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензилпиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензилпиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации, где R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 не является $CH_2-(2-CH_3-Ph)$. В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $CH_2-(2-CH_3-Ph)$. В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$. В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $CH_2-(4-CF_3-Ph)$. В одном варианте реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или несколькими из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто, мета и/или пара-положениях на бензильном кольце: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$ или $-OC_pX_{2p+1}$; и где p представляет собой целое число от 2 до 20, и где X представляет собой галоген, включая F, Cl, Br или I, предпочтительно F, Cl или Br, более предпочтительно, F или Cl. В одном варианте реализации R_2 представляет собой бензил, замещенный одним или несколькими из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто, мета и/или пара-положениях на бензильном кольце: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$ или $-OC_pX_{2p+1}$; и где p представляет собой целое число от 2 до 20, и где X представляет собой галоген.

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

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

В одном варианте реализации аналоги имеют структуру соединения (31)



(31)

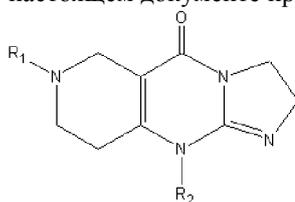
где R_1 и R_2 независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, га-лоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиал-кил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероалкил, ацил и гетероциклический радикалы. В одном варианте реализации R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензилпиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенил, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензилпиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензилпиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензилпиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В одном варианте реализации, где R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 не является $CH_2-(2-CH_3-Ph)$. В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $CH_2-(2-CH_3-Ph)$. В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $CH_2-(2,4-ди F-Ph)$. В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $CH_2-(4-CF_3-Ph)$.

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

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

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

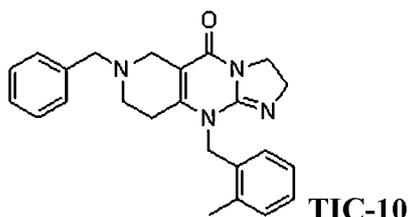
В одном варианте реализации в настоящем документе предложены соединения формулы (100)



(100)

где R_1 и R_2 независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, алкоксиалкила, алкокси-

карбонила, аралкокси, аралкилтио и ацильного радикалов. В одном варианте реализации R_1 представляет собой CH_2Ph , и R_2 представляет собой $\text{CH}_2\text{-(2-CH}_3\text{-Ph)}$, который представляет собой линейный изомер ONC201



который не обладает противораковой активностью (Jacob et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2014) 53:6628; Wagner et al., *Oncotarget* (2015) 5(24): 12728). TIC-10 является агонистом CXCR7. Агонисты CXCR7 можно применять для регенерации печени и для предотвращения или лечения фиброза печени. В одном варианте реализации R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензилпиперазина, C_{1-4} алкилтиенила, C_{1-4} алкилпиридинила, C_{1-4} алкилизоксазолидинила, C_{1-4} алкилморфолинила, C_{1-4} алкилтиазолила и C_{1-4} алкилпиразинила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенил, C_{1-4} алкилфенилкетон, C_{1-4} бензилпиперазин, C_{1-4} алкилтиенил, C_{1-4} алкилпиридинил, C_{1-4} алкилизоксазолидинил, C_{1-4} алкилморфолинил, C_{1-4} алкилтиазолил и C_{1-4} алкилпиразинил необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации R_1 и/или R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил или гетероарилалкил. В одном варианте реализации гетероарилалкил выбран из C_{1-4} алкилпирролила, C_{1-4} алкилфурила, C_{1-4} алкилпиридила, C_{1-4} алкил-1,2,4-тиадиазолила, C_{1-4} алкилпиримидила, C_{1-4} алкилтиенила, C_{1-4} алкилизотиазолила, C_{1-4} алкилимидазолила, C_{1-4} алкилтетразолила, C_{1-4} алкилпиразинила, C_{1-4} алкилпиримидила, C_{1-4} алкилхинолила, C_{1-4} алкилизохинолила, C_{1-4} алкилтиофенила, C_{1-4} алкилбензотиенила, C_{1-4} алкилизобензофурила, C_{1-4} алкилпиразолила, C_{1-4} алкилиндолила, C_{1-4} алкилпуридила, C_{1-4} алкилкарбазолила, C_{1-4} алкилбензимидазолила и C_{1-4} алкилизоксазолила.

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

XI. Примеры.

Следует понимать, что описание и примеры ниже предназначены только для целей иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации раскрытых вариантов реализации и не должны рассматриваться как ограничивающие их. Дополнительные соединения, отличные от описанных ниже, могут быть получены с помощью следующих схем реакций или их соответствующих вариаций или модификаций.

Пример 1. Синтез 2-хлорбензиламино-2-имидазолина гидроиодида.

К перемешиваемому раствору 2-метилтио-2-имидазолина гидроиодида (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 через воронку со спеченным слоем, промывали холодным диоксаном (2 мл) и сушили под вакуумом. Получали белое твердое соединение 4 HI ($\text{R}_2=2\text{-хлорбензил}$) (242 мг, 72%) и применяли без дальнейшей очистки.

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

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

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

К перемешиваемому метил-1-бензил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата гидрохлориду (5,7 г, 20 ммоль) в этилацетате (50 мл) добавляли триэтиламин (6 мл) при 7°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 7°C в атмосфере аргона.

Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Полученный остаток свободного основания (5, $\text{R}_1=\text{бензил}$) в виде вязкого масла применяли в следующей реакции без какой-либо дополнительной очистки MS (ESI) 248 (M+H).

Пример 4. Синтез ONC202 (соединение (14)).

К раствору 2-хлорбензиламино-2-имидазолина (150 мг, 0,72 ммоль), метил 1-бензил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (5, R₁=бензил) (195 мг, 0,79 ммоль) в 1-бутаноле (2 мл) добавляли PPTS (10 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После этого реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 125-130°C в течение 2 ч. Растворители удаляли под вакуумом, экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10%-40% ацетонитрил/вода) с получением соли TFA ONC202 в форме белого твердого вещества (228 мг, выход 50%) MS (ESI) 407 (M+H).

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

Пример 5. Синтез ONC207 (соединение (19)).

К суспензии 60% гидрида натрия (3,5 г, 88 ммоль) в сухом толуоле (50 мл) по каплям добавляли диметилкарбонат (4,32 г, 48,0 ммоль) в течение 0,5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После добавления нескольких капель метанола к реакционной смеси по каплям добавляли 1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидон (4,8 г, 24 ммоль), растворенный в сухом толуоле (20 мл), при перемешивании при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при той же температуре, и затем охлаждали до 0°C (ледяная баня) и доводили до pH 6-6,5 уксусной кислотой. Полученную холодную смесь разбавляли водой (10 мл), и доводили до pH 8 с помощью 5% раствора гидроксида натрия. Толуольный слой отделяли, а водный слой экстрагировали толуолом (20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Это соединение сушили под вакуумом с получением метил-1-трет-бутоксикарбонил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (5,0 г, 80%). Полученное соединение переносили в следующую реакцию без какой-либо дополнительной очистки.

В 2-метибензиламино-2-имидазолин (190 мг, 1 ммоль), метил-1-трет-бутоксикарбонил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилат (315 мг, 1,1 ммоль) в 1-бутаноле (2 мл) добавляли PPTS (10,0 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После этого реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 125-130°C в течение 2 ч. Растворители удаляли под вакуумом, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание расщепляли 10% трифторуксусной кислотой в дихлорметане, очищали ОФ-ВЭЖХ (10%-40% ацетонитрил/вода) с получением соли TFA ONC207 (262 мг, 50%) в форме белого твердого вещества MS (ESI) 297 (M+H).

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

Смесь ONC207 (100 мг, 0,2 ммоль), фенилэтилбромида (55,0 мг, 0,28 ммоль) и карбоната калия (150 мг, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) нагревали до 70°C в течение 12 ч. Растворители удаляли под вакуумом, экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали водой (5 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10%-40% ацетонитрил/вода) с получением соли TFA ONC209 (62 мг, 50%) в форме белого твердого вещества MS (ESI) 401 (M+H).

Тот же способ применяли, начиная с разных галогенидов для получения ONC215 и 214. Соединения 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235 и 236 получали с применением аналогичного способа из примеров 1 и 5, начиная с разных бензиламинов. Затем обрабатывали промежуточное соединение, в котором R₁ представляет собой H, различными галогенидами, как указано выше.

Соединение ONC216 получали из ONC215 обработкой TFA. Соединение (72) получали взаимодействием предшественника соединения NH, полученного по аналогии с примером 5, и обработкой его оксидом стирола.

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

К раствору 2-метилбензиламино-2-имидазолина (190,0 мг, 1,0 ммоль), метил 1-метил 4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (185,0 мг, 1,0 ммоль) в 1-бутаноле (2,0 мл) добавляли PPTS (10,0 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После этого реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 125-130°C в течение 2 ч. Растворители удаляли под вакуумом, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали.

Неочищенное свободное основание очищали с помощью ВЭЖХ 10%-40% ацетонитрила и воды с получением соли TFA ONC208 (270,0 мг, 50%) в виде белого твердого вещества MS (ESI) 311 (M+H).

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

К 800 мл насыщенного NaHCO₃ при перемешивании в круглодонной колбе объемом 2 л, частями добавляли соединение (3) (239,7 г, 0,845 моль, 1,6 экв.). К полученной смеси добавляли n-бутанол (500 мл), который перемешивали в течение 30 мин и затем переносили в делительную воронку. Органи-

ческую фазу, содержащую соединение (4), отделяли и переносили в трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную механическим перемешиванием, подачей N_2 , термопарой, конденсатором и ловушкой Дина-Старка. В колбу добавляли соединение (5) (100 г, 0,528 моль, 1 экв) и п-толуолсульфонат пиридиния (PPTS) (6,63 г, 0,026 моль, 5 мол.%). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Воду в реакционной смеси при необходимости отделяли ловушкой Дина-Старка. При кипячении с обратным холодильником температура увеличилась с 93°C до 118°C. Ход реакции контролировали с помощью ВЭЖХ. Когда площадь пика соединения (1) по ВЭЖХ оставалась постоянной с течением времени реакции, реакцию останавливали.

Пример 9. Синтез дисоли ONC201 (соединение (1) · 2HCl).

Без выделения соединения (1) реакционную смесь из примера 8 промывали водой (500 мл) и добавляли метил-трет-бутиловым эфиром (МТВЕ) (800 мл). Органическую фазу промывали водой (500 мл × 2) и переносили в трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, оснащенную механическим перемешиванием, подачей N_2 , термопарой, конденсатором и ловушкой Дина-Старка. При перемешивании реакционной смеси по каплям добавляли 1н. HCl в растворе диоксан-МТВЕ (4н. HCl в диоксане: 300 мл, 1,2 моль, 2,27 экв.; МТВЕ: 1200 мл) до прекращения выпадения твердого вещества в осадок из реакционной смеси при добавлении HCl. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 60-65°C в течение 2 ч. Воду отделяли спомощью ловушки Дина-Старка по мере необходимости. После охлаждения до комнатной температуры твердый осадок фильтровали через воронку из спеченного стекла и промывали н-бутанолом-МТВЕ (1:2, 600 мл) и МТВЕ (600 мл) соответственно. Твердое вещество сушили в вакуумной печи при 65°C в течение ночи (16 ч) с получением 200 г желтого твердого вещества.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную механическим перемешиванием, подачей N_2 , термопарой и конденсатором, добавляли вышеуказанное твердое вещество (200 г), после чего добавляли этанол (1000 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником при 7°C в течение 2 ч. 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 содержание остаточного растворителя не соответствовало спецификации. 120 г соединения (2) получали в форме белого твердого вещества с выходом 49%, с чистотой по ВЭЖХ 99,7%.

Пример 10. Активность имипридонов.

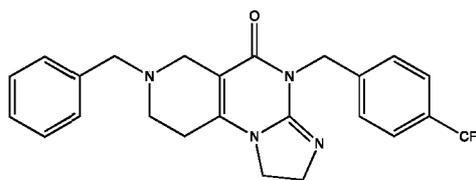
Ряд имипридонов получали на основе вышеуказанного синтеза. Жизнеспособность раковых клеток человека измеряли через 72 ч после обработки каждым соединением. Изменение активности (по отношению к ONC201) было определено и приведено в табл. 3.

Относительная активность аналогов ONC201

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

*Относительно активности ONC201: А показывает увеличение активности более чем в 2 раза по сравнению с ONC201; В показывает активность, которая в 2 раза превышает ONC201; С показывает снижение активности более чем в 2 раза по сравнению с ONC201.

ONC212



IC₅₀ ONC201 и ONC212 (5 нМ - 5 мкМ, 72 ч) при обработке нескольких клеточных линий острого миелоидного лейкоза (AML) (n=3) были определены и показаны в табл. 4.

Таблица 4

клеточная линия	ONC201 IC ₅₀ (мкМ)	ONC212 IC ₅₀ (мкМ)
AML		
MV411	3,25	0,01
HL60	>5	0,21
MOLM14	3,92	0,01

Определяли клеточную жизнеспособность клеток AML MV411, обработанных ONC212 и цитарабином (5 нМ - 5 мкМ, 24 ч) (n=3) (фиг. 10А). Кроме того, определяли жизнеспособность клеток MOLM14, клеток AML MV411, фибробластов легких MRC5 и клеток костного мозга Hs27a, обработанных ONC212 (5 нМ - 5 мкМ, 72 ч) (n=3) (фиг. 10В). Определяли жизнеспособность клеток AML MOLM14 и MV411, обработанных ONC212 (250 нМ) в течение 4, 8, 24, 48, 72 и 96 ч. Среду ONC212 заменяли свежей средой в эти моменты времени, и жизнеспособность клеток определяли через 96 ч для всех образцов, (n=2) (фиг. 10С).

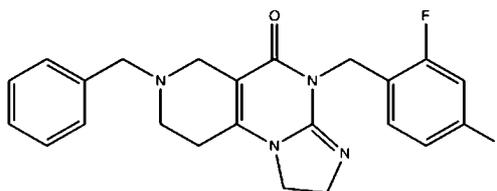
Кроме того, однократная доза ONC212 при пероральном или интраперитонеальном введении мышам с ксенотрансплантатом рака толстой кишки человека приводила к значительному уменьшению объема опухоли по сравнению с контрольными группами, получавшими носитель. ONC212 обладает широким терапевтическим окном, поскольку хорошо переносится мышами в дозах по меньшей мере до 225 мг/кг.

Кроме того, ONC212 продемонстрировал эффективность в ONC201-устойчивой модели ксенотрансплантата AML (фиг. 11). Клетки AML MV411 (5×10^6) были подкожно имплантированы в бока бестимусной голыи мыши. ONC212 и ONC201 вводили перорально (РО), как указано. Объем опухоли (А и В) и массу тела (С) (n=10) измеряли в указанные дни. * представляет $p < 0,05$ относительно носителя.

Эффективность ONC212 при AML оценивали *in vitro*, и она была в 400 раз более сильной по сравнению с ONC201 (табл. 4). ONC212 был также эффективен в клетках AML, устойчивых к стандартному лечению цитарабином (фиг. 10А). Несмотря на значительное улучшение эффективности ONC212 поддерживает широкое терапевтическое окно *in vitro* и не является токсичным для здоровых клеток в эффективных концентрациях (фиг. 10В). Воздействие ONC212 в течение 8 ч при 250 нМ было достаточным, чтобы вызвать значительное снижение жизнеспособности клеток в клетках AML MOLM14 и MV411 (фиг. 10С). Для эффективности ONC201 требовалось по меньшей мере 24-48-часовое воздействие.

Эффективность ONC212 определяли на модели ксенотрансплантата лейкоза клетками AML MV411, устойчивыми к стандартному лечению цитарабином (фиг. 11). ONC212 50 мг/кг значительно снижал рост опухоли ксенотрансплантата лейкоза при пероральном еженедельном введении, тогда как ONC201 не был эффективен в этой модели при аналогичных дозах (фиг. 11А). Интересно, что введение ONC212 раз в две недели с дозированием 25 мг/кг и еженедельное/раз в две недели с дозированием 5 мг/кг не было эффективным (фиг. 11В). Ни один из этих режимов введения ONC212 не был связан с потерей массы тела (фиг. 11С) или с прорастанием тканей. ONC212 25 мг/кг представляет собой NOAEL в не предусматривающем применение требований GLP исследовании пероральной разовой дозы на мышах и крысах, что также является эффективной дозой в исследованиях на ксенотрансплантатах у мышей. ONC212 примерно в 10 раз более токсичен по сравнению с ONC201 (NOAEL 225 мг/кг в не предусматривающем применение требований GLP исследовании пероральной разовой дозы на крысах).

ONC206



ONC206 продемонстрировал эффективность в модели ксенотрансплантата саркомы Юинга. Клетки саркомы Юинга MHH-ES-1 (5×10^6) подкожно имплантировали в бока бестимусных голых мышей.

ONC206 (PO) и метотрексат (IV) вводили в дни 1 и 13, как указано. Объем опухоли (фиг. 12А) и массу тела (фиг. 12В) (n=4) измеряли в указанные дни.

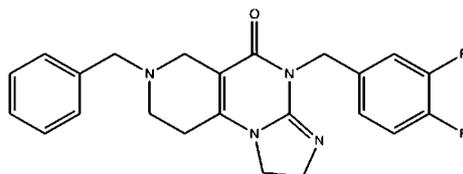
Кроме того, IC₅₀ ONC201 и ONC206 (5 нМ - 5 мкМ, 72 ч) при обработке нескольких клеточных линий (n=3) были определены и показаны ниже в табл. 5.

Таблица 5

Клеточная линия	ONC201 IC ₅₀ (мкМ)	ONC206 IC ₅₀ (мкМ)
MV411 (AML)	3,25	0,2
K562 (CML)	>5	0,22
MOLM14 (AML)	3,92	0,27
MHH-ES-1 (саркома Юинга)	5,65	0,61
HFF (нормальный фибробласт)		>5

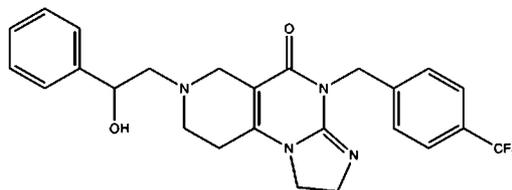
ONC206 показал до 20 раз большее по сравнению с ONC201 улучшение активности *in vitro* без какой-либо токсичности по отношению к здоровым клеткам в терапевтических дозах (табл. 5). При применении ONC206 в целом была отмечена только повышенная в 2 раза токсичность (NOAEL 125 мг/кг) по сравнению с ONC201 (NOAEL 225 мг/кг) в не предусматривающем применение требований GLP исследовании пероральной разовой дозы на крысах. Эффективность *in vivo* на модели саркомы Юинга без токсичности (фиг. 12). Эффективность ONC206 была сравнима с химиотерапией метотрексатом, но химиотерапия была связана с потерей массы тела.

ONC213



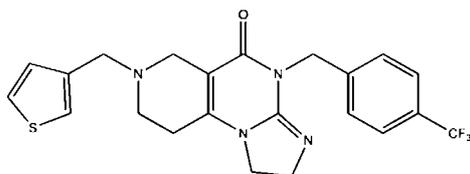
Профилирование активности GPCR *in vitro* с применением гетерологичного анализа накопления арестина по гену-репортеру, как отличительной черты активации GPCR, показало, что ONC213 селективно нацелен на DRD2/3 и GPR132/91. Двойное нацеливание на DRD2/3 и GPR132/91 представляет собой новую стратегию противораковой эффективности с отсутствием токсичности. ONC213 является ингибитором DRD2/3 и агонистом GPR132/91. Активность DRD2/3 у ONC213 больше, чем у ONC201, но меньше, чем у ONC206. Активность GPR132 у ONC213 меньше, чем у ONC212. В частности, ONC213 продемонстрировал противораковую активность *in vitro* в отношении раковых клеток HCT116/RPMI8226, аналогичную ONC212, но токсичность в отношении здоровых клеток *in vitro* была снижена по сравнению с ONC212 (фиг. 13). Профиль безопасности ONC213 подтвержден в исследовании MTD на мышах с NOAEL 75 мг/кг в три раза больше, чем у ONC212 (25 мг/кг). GPR91 агонистическая активность ONC213 обеспечивает возможности для применения в иммунологии, иммунноонкологии и для получения гемопозитического действия (Nature Immunology 9:1261 (2008); J Leukoc Biol. 85(5):837 (2009)).

ONC237



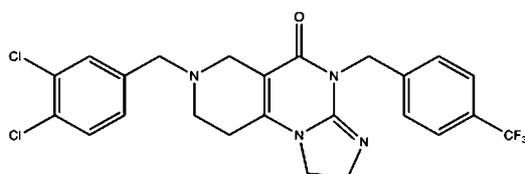
Профилирование активности GPCR *in vitro* с применением гетерологичного анализа накопления арестина по гену-репортеру, как отличительной черты активации GPCR, показало, что ONC237 селективно нацелен на GPR132 и DRD5. ONC237 является агонистом GPR132 и антагонистом DRD5 и обладает пониженной противораковой эффективностью (IC₅₀ 31,2 мкМ) по сравнению с ONC201. Эти данные показывают, что сочетание агонизма GPR132 с антагонизмом DRD5 (D1-подобного допаминового рецептора) приводит к слабым противораковым эффектам по сравнению с ONC213, который сочетает агонизм GPR132 и антагонизм DRD2/3.

ONC236



Профилирование активности GPCR *in vitro* с применением гетерологичного анализа накопления аррестина по гену-репортеру, как отличительной черты активации GPCR, показало, что ONC236 является высокоселективным агонистом GPR132. ONC236 обладает лучшей противораковой эффективностью (IC_{50} 88 нМ) по сравнению с ONC212 (10 нМ), чем ONC206/ONC201, лучшей полнотой ответа, чем ONC201, но не ONC212 в клетках HCT116.

ONC234



Профилирование активности GPCR *in vitro* с применением гетерологичного анализа накопления аррестина по гену-репортеру, как отличительной черты активации GPCR, показало, что ONC234 представляет собой активную нацеленную на GPCR маленькую молекулу широкого спектра действия. ONC234 поражает несколько GPCR, включая антагонистическую активность в отношении адренергических, гистаминовых, серотониновых, CHRM, CCR, DRD2/5-рецепторов, а также агонистическую активность CXCR7. ONC236 обладает противораковой эффективностью (IC_{50} 234 нМ), аналогичной ONC206, такой же полнотой ответа, как и ONC212, и лучшей, чем ONC201, в клетках HCT116.

Пример 11. Антагонизм GPCR ONC201.

ONC201 оценивали с помощью функционального анализа активности рецептора, связанного с G-белком (GPCR), в отношении β -аррестина на целых клетках, с помощью которого непосредственно определяют активность рецептора допамина путем детектирования взаимодействия β -аррестина с активированным GPCR, который служит в качестве репортера. Для каждого рецептора допамина (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4 и DRD5) клеточные линии, демонстрирующие избыточную экспрессию репортерных конструкций, были выделены из хранилищ в замороженном виде. Клетки высевали в общем объеме 20 мкл в 384-луночные микропланшеты с белыми стенками и инкубировали при 37°C перед тестированием, с введением антагониста после стимуляции агонистом при концентрации EC_{80} . Промежуточное разведение исходных образцов проводили для получения 5-кратного разведения образца в буфере для анализа. 3,5 мкл 5-кратного разведения образца добавляли к клеткам и инкубировали при 37°C или комнатной температуре в течение 30 мин; концентрация носителя составляла 1%. К клеткам добавляли 5 мкл агониста $6 \times EC_{80}$ в буфере для анализа и инкубировали при 37°C или комнатной температуре в течение 90 или 180 мин до считывания анализа. % Антагонизма рассчитывали по следующей формуле: Антагонизм = $100\% \times (1 - (\text{среднее значение RLU испытуемого образца} - \text{среднее значение RLU контроля носителя}) / (\text{среднее значение RLU контроля } EC_{80} - \text{среднее значение RLU контроля носителя}))$.

Пример 12. Селективный антагонизм DRD2 относительно ONC201.

ONC201 представляет собой первую в своем классе маленькую молекулу, обнаруженную в фенотипическом скрининге для р53-независимых индукторов проапоптотических путей, селективных к опухолям. ONC201 при пероральном применении оценивают как новый терапевтический агент в пяти ранних фазах клинических исследований для избранных видов рака на поздней стадии на основе выраженной эффективности при агрессивных и рефрактерных опухолях и превосходной безопасности. В этом примере приведен прогноз и валидация селективных прямых молекулярных взаимодействий между ONC201 и специфическими членами семейства рецепторов допамина. Экспериментальное профилирование GPCR показало, что ONC201 селективно противодействует D2-подобному, но не D1-подобному подсемейству рецепторов допамина. Репортерные анализы в гетерологичной системе экспрессии показали, что ONC201 избирательно противодействует как коротким, так и длинным изоформам DRD2 и DRD3, с более слабой активностью в отношении DRD4 и без антагонизма в отношении DRD1 или DRD5. Повышенная секреция пролактина является клиническим признаком антагонизма DRD2 при применении нескольких психиатрических лекарственных средств, которые эффективно воздействуют на этот рецептор. С помощью измерений посредством ELISA в периферической крови пациентов, получавших ONC201 в первом исследовании на людях с солидными опухолями на поздней стадии, определили, что у 10/11 пациентов оценивалась выраженная индукция пролактина (среднее значение из 2).

Используя базу данных TCGA, подсемейство D2-подобных рецепторов допамина, в частности DRD2, бы-

ло преобладающим и демонстрировало избыточную экспрессию при некоторых злокачественных новообразованиях. Отчеты доклинических исследований демонстрируют, что ингибирование DRD2 обеспечивает противоопухолевую эффективность, не уничтожая здоровые клетки, посредством индукции ATF4/CHOP и ингибирования передачи сигналов Akt и ERK, которые являются признаками ONC201.

Методы.

ONC201 дигидрохлорид был получали от Oncosectics. Анализы ингибирования киназы для кинома выполняли, как описано (см. Anastassiadis et al., *Nat Biotech* 29:1039 (2011)). Репортерные анализы накопления GPCR-аррестина и cAMP-модуляции выполняли, как описано (see McGuinness et al., *Journal of Biomolecular Screening* 14:49 (2009)). Экспрессирующие β -аррестин клетки PathHunter TM (DiscoverX), экспрессирующие одну из нескольких мишеней GPCR, высевали на 384-луночные планшеты для анализа с белым твердым дном (Corning 3570) при 5000 клеток на лунку в объеме 20 мкл в соответствующем реагенте для посева клеток. Клетки инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 18-24 ч. Образцы готовили в буфере, содержащем 0,05% BSA, не содержащей жирных кислот (Sigma). Для исследований в режиме агониста образцы (5 мкл) добавляли к предварительно посеянным клеткам и инкубировали в течение 90 мин при 37°C, 5% CO₂. Для исследований в режиме антагониста образцы (5 мкл) добавляли к предварительно посеянным клеткам и инкубировали в течение 30 мин при 37°C, 5% CO₂ с последующим добавлением агониста EC₈₀ (5 мкл) в течение 90 мин при 37°C, 5% CO₂. Для анализа Schild образцы (5 мкл) добавляли к предварительно посеянным клеткам и инкубировали в течение 30 мин при 37°C, 5% CO₂ с последующим добавлением серийного разведения агониста (5 мкл) в течение 90 мин при 37°C, 5% CO₂. Контрольные лунки, определяющие максимальный и минимальный ответ для каждого режима анализа, тестировали параллельно. Накопление аррестина измеряли путем добавления 15 мкл проявляющего реагента PathHunter и инкубирования в течение 1-2 ч при комнатной температуре и считывания на планшет-ридере Perkin Elmer Envision. Для тестирования агонистов и антагонистов данные были нормализованы на процентную эффективность с использованием соответствующих контролей и адаптированы для сигмоидальной зависимости доза-ответ (переменный наклон), $Y = \text{низ} + (\text{верх-низ}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{наклон Хилла}))}$, где X - логарифм концентрации соединения. Для анализа Schild данные были нормализованы на процентную эффективность с применением соответствующих контролей и адаптированы к сдвигу Gaddum/Schild EC₅₀ с применением глобальной обработки кривых, где $Y = \text{низ} + (\text{верх-низ}) / (1 + 10^{((\text{LogEC} - X) * \text{наклон Хилла}))}$, $\text{Antag} = 1 + (B / (10^{(-1 * pA2)}))^{SchildSlope}$ и $\text{LogEC} = \text{Log}(EC_{50} * \text{Antag})$. Анализ EC₅₀/IC₅₀ проводили с помощью модуля для анализа данных CBIS (Cheminnovation), а анализ Schild - в GraphPad Prism 6.0.5.

Результаты.

ONC201 представляет собой небольшую молекулу в фазе II клинических исследований для некоторых видов рака на поздней стадии. Это было обнаружено в фенотипическом скрининге для p53-независимых индукторов проапоптотического пути TRAIL. Хотя вклад ONC201-индуцированной активации ATF4/CHOP и инактивации передачи сигналов Akt/ERK (Allen et al., *Science translational medicine* 5, 171ra117-171ra117 (2013)) в его противораковую активность был охарактеризован, его мишень молекулярного связывания осталась невыясненной.

Профилирование активности GPCR *in vitro* с применением гетерологичного анализа накопления аррестина по гену-репортеру, как отличительной черты активации GPCR, показало, что ONC201 селективно противодействует D2-подобному (DRD2/3/4), но не D1-подобному (DRD1/5) подсемейству рецепторов допамина (фиг. 1). Антагонизм адренорецепторов альфа-рецепторов или других GPCR не наблюдался в оцениваемых условиях. Среди семейства DRD2 ONC201 проявлял антагонизм как в отношении коротких, так и длинных изоформ DRD2 и DRD3, с более слабой активностью в отношении DRD4. Дальнейшая характеристика ONC201-опосредованного антагонизма накопления аррестина к DRD2L была оценена с помощью анализа сдвига Gaddum/Schild EC₅₀, с помощью которого определили константу диссоциации 2,9 мкМ для ONC201, которая эквивалентна его эффективной дозе во многих раковых клетках человека. Подтверждающие результаты были получены для модуляции cAMP в ответ на ONC201, который является еще одним показателем активации DRD2L. Способность допамина обращать дозозависимый антагонизм до 100 мкМ ONC201 предполагает прямой конкурентный антагонизм DRD2L. В соответствии со спецификой ONC201, предсказанной BANDIT, не было выявлено значительных взаимодействий между ONC201 и рецепторами ядерных гормонов, киномом или другими лекарственными мишенями для одобренной FDA терапии рака. Интересно, что биологически неактивный структурный изомер ONC201 (Wagner et al., *Oncotarget* 5:12728 (2014)) не ингибировал DRD2L, из чего можно сделать вывод, что антагонизм этого рецептора может быть связан с его биологической активностью. Таким образом, эти исследования устанавливают, что ONC201 является селективным антагонистом D2-подобному подсемейству рецепторов допамина, которое, по-видимому, является перспективной терапевтической мишенью в онкологии, и ONC201 является первым соединением, для которого используют этот подход к лечению в нескольких текущих клинических исследованиях фазы II.

Пример 13. Доклинические данные по глиоме взрослых и детей H3 K27M.

H3 K27M в качестве онкогенной мутации была открыта для глиом срединной линии головного мозга, которые затрагивают таламус, мост или спинной мозг. H3 K27M относится к специфической мутации

в белках гистонах H3. Из-за расположения этих опухолей в областях мозга, задействованных в важнейших физиологических функциях, первоначально эти опухоли были неоперабельными (особенно в стволе головного мозга, где расположены мосты). Это означает, что до недавнего времени глиомы срединной линии, такие как диффузная глиома ствола головного мозга (DIPG), диагностировали исключительно на рентгенографической основе. Недавние достижения в нейрохирургических техниках и возросшее число случаев согласия родителей на получение посмертных опухолевых тканей привело к доступности достаточного количества биологических образцов для систематической геномной оценки DIPG и других глиом срединной линии. Глиомы в срединной линии мозга относятся к наиболее агрессивным типам первичных злокачественных опухолей головного мозга. Заболевание возникает из глиальных клеток, которые представляют собой клетки, образующие ткань, которая окружает и защищает другие нервные клетки, находящиеся в головном и спинном мозге. Стандартная терапия глиом срединной линии включает нейрохирургию, когда это возможно, с последующей фракционированной лучевой терапией. Из-за локализации в головном мозге, агрессивности и низкого времени выживания глиомы в срединной линии мозга рассматриваются как часть форм рака с наивысшей летальностью. Имеются данные, свидетельствующие о том, что H3 K27M преимущественно встречается при глиомах срединной линии и у более молодых пациентов: ~75% опухолей таламуса олового мозга, ~54% опухолей ствола мозга и 55% опухолей спинного мозга; 24% глиом у детей и 8% глиом у взрослых. Мутация H3 K27M возникает в уникальном пространственно-временном паттерне, где средние глиомы, затрагивающие мосты (т.е. DIPG) имеют тенденцию встречаться у детей (<18 лет), в то время как глиомы срединной линии, затрагивающие таламус и спинной мозг, имеют тенденцию встречаться у молодых взрослых пациентов.

Обычно считается, что наличие мутации H3 K27M в глиомах срединной линии ухудшает клинический прогноз. Это понимание было включено в классификацию опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения 2016 года, которая в настоящее время определяет диффузные глиомы срединной линии с мутацией H3 K27M в качестве нового отдельного заболевания. Это заболевание определяется как степень IV независимо от гистопатологических особенностей из-за широко признанного неблагоприятного прогноза опухолей головного мозга с этой мутацией. Большая часть прогностической литературы для H3 K27M получена из DIPG, которая демонстрирует распространенность этой мутации на 70-85%. Ясно, что наличие мутации H3 K27M в опухолях мостов обеспечивает гораздо более короткую общую выживаемость по сравнению с меньшинством пациентов, у которых нет этой мутации. Для меньшего числа пациентов детского возраста с глиомами за пределами мостов, по литературным данным можно сделать вывод о том, что пациенты с мутацией H3 K27M имеют худший прогноз. В данной области DIPG считается наиболее надежным клиническим опытом при глиомах H3 K27M, основанным на высокой распространенности мутации при этом заболевании. Десятилетия клинических исследований DIPG не смогли улучшить результаты, и стандарт лечения, 6-недельный курс облучения, остается связанным с общей выживаемостью 9-11 месяцев. Исторически, терапевтические клинические исследования в DIPG были сосредоточены на оценке методов лечения, которые доказали свою эффективность при глиомах высокой степени злокачественности у взрослых. Недавние молекулярные профили и появляющиеся доклинические модели глиом срединной линии H3 K27M показали, что эти опухоли демонстрируют в значительной степени различную биологическую и терапевтическую чувствительность по сравнению с другими глиомами у взрослых, такими как глиобластома.

H3 K27M-мутантные глиомы встречаются у взрослых с меньшей частотой по сравнению с пациентами детского возраста. Данные литературы относительно совпадают с данными, полученными для детей, и в целом подтверждает неблагоприятный эффект мутаций H3 K27M при опухолях головного мозга у взрослых, особенно при глиомах ствола мозга. Общая выживаемость взрослых пациентов с глиомами срединной линии H3 K27M составляет приблизительно 16 месяцев, при этом исследования показывают, что мутации H3 K27M в стволе мозга связаны со значительно более коротким временем выживания. Одной из особенностей процесса отбора, который идентифицировал ONC201 в качестве противоракового агента, была его способность проникать через гематоэнцефалический барьер для лечения опухолей, находящихся в ЦНС, в отличие от многих доступных методов лечения. Последующие исследования на животных показали, что ONC201 быстро преодолевает гематоэнцефалический барьер, достигает в 5 раз более высоких концентраций в мозге по сравнению с плазмой и индуцирует передачу сигналов в прямом направлении (индукция TRAIL) в мозге.

Соединение обладает высокой биологической активностью в головном мозге, не обнаруживает признаков нейротоксичности и обладает сильной цитотоксичностью в отношении опухолей глиомы высокой степени злокачественности *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*. ONC201 обладает p53-независимой активностью против клеточных линий глиомы высокой степени злокачественности, в том числе с резистентностью к лучевой терапии. В дополнение к клеточным линиям ONC201 проявляет сильную противораковую активность в образцах первичной глиомы высокой степени злокачественности, устойчивых к темозоломиду.

In vivo ONC201 сжимает устойчивые к темозоломиду ксенотрансплантаты глиомы высокой степени злокачественности и продлевает выживание мышей с ортотопическими ксенотрансплантатами в качестве моноагента и в комбинации с бевацизумабом. Наглядная эффективность моноагента ONC201 также на-

блюдалась в клеточных линиях глиомы, устойчивых к радио- и химиотерапии, и в культурах трехмерной нейросферы образцов от вновь диагностированных и рецидивирующих пациентов. DRD2 проявляет избыточную экспрессию при глиомах высокой степени злокачественности. В исследованиях с применением шести человеческих клеточных линий GBM из панели клеточных линий NCI60 уровни экспрессии DRD2 коррелировали с чувствительностью клеток к ONC201 (фиг. 3). Интересно, что экспрессия DRD5, D1-подобного рецептора дофамина, который противодействует передаче сигналов DRD2, имела значительную обратную корреляцию с активностью ONC201 в наборах данных NCI60 и GDSC ($P < 0,05$) (фиг. 3).

В общедоступных базах данных ChIP-Seq H3 и компоненты комплекса метилтрансферазы PRC2, который ингибируется мутацией K27M, были обнаружены для каждой метки как гена DRD2, так и гена DRD5 в DIPG и изогенных моделях. В то время как точные эпигенетические механизмы, регулирующие баланс экспрессии DRD2:DRD5, являются активной областью исследования, было высказано предположение, что глиомы H3 K27M стимулируют ориентацию хроматина, что приводит к высокой экспрессии DRD2 и подавлению экспрессии DRD5, что, в свою очередь, может вызвать более высокую чувствительность клеток этих опухолей к ONC201. ONC201 был протестирован на панели культур, полученных от пациентов с опухолями глиомы, выращенных в бессывороточной среде для нервных стволовых клеток. Полученные от пациента линии включали пять мутантов по гистонам H3 K27M DIPG (два HIST1H3B и три H3F3A мутанта), две H3F3A G34 мутантной глиобластомы у пациента детского возраста (одна G34V, одна G34R) и 7 H3 клеток глиобластомы дикого типа (3 детского возраста, 4 взрослых), ONC201 обладал более сильной цитотоксичностью по отношению к мутантам по гистонам H3 K27M (медиана $IC_{50} \sim 0,6$ μ M, $n=5$ линий) по сравнению линиями глиомы дикого типа по гистонам H3 (медиана $IC_{50} \sim 1,5$ μ M, $n=7$ линий; $p < 0,01$).

Кроме того, экспрессию DRD2 и DRD5 анализировали в образцах глиомы от пациентов без обработки. RNASeq проводили на биопсиях пациентов с мутантной глиомой H3 K27M ($n=8$), глиомой дикого типа у пациентов детского возраста ($n=3$) и глиомой у взрослых ($n=25$), мутантной глиомой H3 G34R ($n=3$). Экспрессия DRD2 была значительно увеличена в опухолях мутантной глиомы по гистонам H3 K27M по сравнению с опухолями H3 дикого типа у взрослых и детей ($p=0,02$). Напротив, экспрессия DRD5 во всех протестированных опухолях глиомы была низкой, однако экспрессия DRD5 в опухолях мутантной глиомы по гистонам H3 K27M демонстрировала тенденцию к более низкой экспрессии, чем глиома дикого типа. Следовательно, профили экспрессии DRD2 и DRD5 глиом у пациента с мутацией H3 K27M, по-видимому, согласуются с сигнатурой экспрессии в доклинических моделях, которые предсказывают чувствительность к ONC201.

Было показано, что раковые стволовые клетки экспрессируют относительно высокие уровни DRD2 по сравнению с основной популяцией, и ONC201 эффективно уничтожает раковые стволовые клетки при многочисленных злокачественных новообразованиях. Этот эффект может способствовать продлению выживаемости пациентов в исследовании ONC201 GBM фазы II, несмотря на тот факт, что многие пациенты получали ограниченное воздействие препарата (1 или 2 дозы). Известно, что NK-клетки экспрессируют DRD2, а ONC201, как сообщается, увеличивает пул циркулирующих и внутриопухолевых NK-клеток. Еще более важной является активация функции NK-клеток, задокументированная *in vivo*, а также в образцах пациентов. Этот значительный иммуностимулирующий эффект, вероятно, способствует противоопухолевой активности соединения и согласуется с кинетикой ответа, то есть длительным и поздним ответом, наблюдаемым в продолжающемся клиническом исследовании. Было описано, что микроокружение опухоли GBM сильно подавлено иммунитетом, и было показано несколько способов, которые стимулируют иммунную функцию, чтобы повлиять на рост опухолевых клеток GBM.

Пример 14. ONC201 у 22-летней женщины с рецидивирующей глиобластомой с мутацией H3 K27M.

Мутации гистонов H3 K27M отличают подгруппу срединных глиом у детей и молодых людей с неутешительным прогнозом, для которых не существует эффективной медицинской терапии. Первой пациенткой с глиомой H3 K27M, которая получила ONC201, была 22-летняя женщина с многоочаговым заболеванием, которое затрагивало ее таламус, которая получала лечение в рамках фазы II рецидивирующей глиобластомы у взрослых (NCT02525692). У нее была рецидивирующая глиобластома (неметилованный MGMT, мутант H3.3 K27M), и она получала 625 мг ONC201 один раз каждые три недели. Ранее заболевание прогрессировало после предшествующей операции, облучения и темозоломида.

После начала терапии ONC201 она продемонстрировала длительный объективный ответ с полной регрессией поражения таламуса (фиг. 20A). Общий размер опухоли уменьшился на 96% после 18 доз (фиг. 20B). Она больше не принимает противосудорожные препараты регулярно, как это было до начала приема ONC201. Этот ответ является длительным, и она продолжает терапию в течение >1,5 лет без каких-либо побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных средств. В дополнение к цитотоксическим эффектам в опухолевых клетках антагонизм DRD2 может вызывать активацию NK и других иммунных клеток. Индукция иммунного ответа коррелирует с уменьшением размера опухоли (фиг. 14). Уровни иммунного эффектора в сыворотке коррелируют с кинетикой объективного ответа, что согласуется с отсроченным длительным ответом.

Пример 15. ONC201 у 74-летней женщины с рецидивирующей глиобластомой с мутацией H3 K27M.

В этом примере предложено исследование случая 74-летнего пациента женского пола с H3 K27M (неизвестный статус MGMT) глиомой, который также принимал участие во II фазе исследования рецидивирующей глиобластомы с применением ONC201, указанного в предыдущем примере. У нее также было многоочаговое заболевание, и оно прогрессировало после операции первой линии, облучения и темозоломида. Оно также прогрессировало после последующей терапии второй линии с применением CCNU. До лечения ONC201 у этого субъекта было три очага. Ее первая оценка при лечении через 8 недель после начала терапии ONC201 показала полное исчезновение злокачественных поражений (фиг. 15). Она также хорошо переносит терапию и остается в исследовании после >10 недель.

Пример 16. Лечение 10-летней девочки с DIPG с мутацией H3 K27M с применением ONC201.

В этом примере 10-летнюю девочку с диффузной глиомой ствола головного мозга (DIPG) с мутацией H3.3 K27M лечили с применением 500 мг ONC201 один раз в неделю. Субъект страдал параличом лицевого нерва с левой стороны и снижением слуха в левом ухе. Предыдущая терапия включала 6-недельный курс облучения. После 16 недель терапии ONC201 рентгенографическое исследование ее опухоли выявило значительный регресс и снизило рост ее экзофитной опухоли головного мозга (фиг. 16). Она также продемонстрировала почти полное устранение ее лицевого паралича, который был связан с параличом черепного нерва из-за местоположения ее опухоли. Она также хорошо переносит терапию и продолжает участвовать в исследовании.

Пример 17. Лечение 3-летней девочки с DIPG с мутацией H3 K27M с применением ONC201. В этом примере 3-летнюю девочку с диффузной глиомой ствола головного мозга (DIPG) с мутацией H3.3 K27M лечили с применением 125 мг ONC201 один раз в неделю. Субъект страдал параличом шестого нерва с правой стороны и слабостью левой руки и кисти. Предыдущая терапия включала 6-недельный курс облучения. После 6 недель терапии ONC201 рентгенографическая оценка ее опухоли показала стабильное поражение опухоли (фиг. 17). Она также продемонстрировала полное устранение ее неспособности использовать левую кисть и руку, которая была связана с параличом черепно-мозгового нерва из-за расположения ее опухоли. Она полностью находится на амбулаторном лечении, хорошо переносит терапию и продолжает исследования.

Глиомы высокой степени злокачественности с мутацией H3 K27M имеют значительно худшие клинические результаты по сравнению с пациентами, у которых нет мутации. В одном исследовании из тридцати девяти диффузных внутренних глиом у детей, пациенты с DIPG, имеющие мутацию K27M-H3.3 (n=30), имеют худшую общую выживаемость по сравнению с пациентами с глиомой дикого типа (n=9) для этого гистона (Khounq-Quang et al., *Acta Neuropathol* (2012) 124:439). Примечательно, что все выжившие в течение длительного времени имели глиому H3.3 дикого типа. Удивительно, но лечение ONC201 обеспечивает превосходную выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) у пациентов с H3 K27M. Выживаемость без прогрессирования (PFS) при лечении ONC201 была определена для пятидесяти пациентов с рецидивирующей глиомой высокой степени злокачественности, наличие которой изначально подтверждено посредством MPT, до начала терапии с помощью ONC201. (фиг. 18). Когорта разделена на две группы: одна с известной мутацией H3 K27M (n=15) и другая дикого типа или неизвестным статусом H3 (n=35). Примечательно, что все пациенты без длительной прогрессии заболевания, получавшие ONC201, представляли собой пациентов с H3 K27M.

Пример 18. Клиническая оценка имипридона ONC201 при рецидивирующей глиобластоме: предиктивный и фармакодинамический анализ биомаркеров.

Имипридон ONC201 является первым селективным антагонистом рецептора, связанного с G-белком DRD2, для клинической онкологии. ONC201 индуцирует p53-независимый апоптоз при недавно диагностированной и рецидивирующей глиобластоме *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*. Была проведена II фаза клинического исследования, в которую была включена начальная когорта из 17 пациентов с рецидивирующей глиобластомой IDH1/2WT, без лечения бевацизумабом, которые получали 625 мг ONC201 каждые три недели. Один пациент продолжает демонстрировать длительный объективный ответ, который со временем усиливался, демонстрируя 92% регрессию на 92% после 15 месяцев терапии. Другой пациент не имеет заболевания через 14 месяцев после регистрации в этом исследовании после повторной резекции. Медиана OS составляла 41,6 недели с OS12 35%. Никаких связанных с лекарственными средствами SAE или прекращения лечения из-за токсичности не произошло. РК в плазме через 2 ч после введения дозы составлял 2,6 мкг/мл, и в качестве суррогатного маркера поражения мишени наблюдалась индукция пролактина в сыворотке. В дополнение к цитотоксическим эффектам в опухолевых клетках антагонизм DRD2 может индуцировать активацию NK и других иммунных клеток. Уровни иммунного эффектора в сыворотке коррелировали с кинетикой объективного ответа. В доклинических исследованиях была выявлена сигнатура биомаркера опухоли DRD2⁺DRD5⁻, которая является прогностической в отношении врожденной чувствительности к ONC201. Из 15 доступных образцов архивной опухолевой ткани все демонстрировали экспрессию DRD2, а у 8/17 пациентов была низкая экспрессия DRD5. У пациентов с PFS>5 месяцев не было выявленной экспрессии DRD5 в отличие от пациентов с PFS<5 месяцев. Кроме того, 4/8 DRD2⁺DRD5⁻ и 0/7 DRD2⁺DRD5⁺ пациентов все еще живы со средним периодом наблюдения 47,4 неде-

ли. Таким образом, ONC201 представляет собой хорошо переносимую терапию с потенциальной активностью против глиобластомы, которая может быть связана с прогностической сигнатурой биомаркера и активацией иммунного ответа.

Пример 19. ONC201 активен при глиобластоме с нарушением регуляции пути DRD2.

ONC201, имипридон, который является селективным антагонистом рецепторов допамина D2 (DRD2) и D3 (DRD3), связанных с G-белком, продемонстрировал уменьшение опухоли и исключительный профиль безопасности в клиническом исследовании рецидивирующей глиобластомы II фазы. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали эффективность одного агента ONC201 в моделях глиобластомы (Allen et al., *Science translational medicine* 5, 171ra117-171ra117 (2013)). *In vitro* профилирование эффективности ONC201 в коллекции клеточных линий с геномной чувствительностью к лекарственным средствам (GDSC) подтвердило широкую противораковую эффективность с высокой чувствительностью в клеточных линиях рака головного мозга человека (фиг. 2). DRD2 демонстрирует повышенную экспрессию при глиобластоме, и антагонизм DRD2 индуцирует апоптоз опухолевых клеток по тем же сигнальным путям, которые отвечают на ONC201. Исследование Атласа генома рака (TCGA) показало, что DRD2 интенсивно экспрессируется в глиобластоме по сравнению с другими членами семейства рецепторов допамина, и что генетические aberrации были редкими. Высокая экспрессия DRD2 наблюдалась при первичной, а не вторичной глиобластоме, и была связана с плохим прогнозом. Иммуногистохимический анализ микромассивов тканей выявил избыточную экспрессию DRD2 при глиобластоме относительно здорового мозга. Линейная корреляция между мРНК DRD2 и ONC201 GI₅₀ наблюдалась среди клеточных линий глиобластомы на панели NCI60. Значительная индукция пролактина в сыворотке, суррогатного биомаркера связывания с мишенью, была обнаружена у пациентов с глиобластомой, получавших ONC201. Интересно, что экспрессия DRD5, D1-подобного рецептора допамина, который противодействует передаче сигналов DRD2, имела значительную обратную корреляцию с активностью ONC201 в наборах данных NCI60 и GDSC ($P < 0,05$). Миссенс-мутация DRD5 была также обнаружена в раковых клетках с приобретенной устойчивостью к ONC201. Резистентность может быть определена избыточной экспрессией мутантного гена DRD5 или, в меньшей степени, наличием гена дикого типа. В заключение, путь DRD2 является терапевтической мишенью, регуляция которого при глиобластоме нарушена, и который содержит биомаркеры чувствительности опухоли к ONC201.

Пример 20. Дифференцированная фармакология имипридона ONC201, первого селективного антагониста DRD2/3 в клинической нейроонкологии.

ONC201, основной член класса соединений имипридона, продемонстрировал доказанное сокращение опухоли наряду с исключительной безопасностью у пациентов с рецидивирующей глиобластомой. В этом примере была идентифицирована и охарактеризована ранее неизвестная мишень для связывания ONC201. BANDIT, основанная на машинном обучении платформа идентификации лекарственных средств, предсказала, что ONC201 будет с высокой селективностью связываться с рецепторами допамина D2 (DRD2) и D3 (DRD3), связанными с G-белком (GPCR). DRD2 демонстрирует избыточную экспрессию при глиобластоме, контролирует механизмы выживания, и его антагонизм вызывает проапоптотические эффекты в злокачественных клетках. С помощью анализов PATHHUNTER® β-аррестина и сAMP определили, что ONC201 является избирательным антагонистом DRD2 и DRD3. В соответствии с BANDIT и в отличие от антипсихотических средств, блокирующих DRD2, ONC201 не является антагонистом другим допаминовым рецепторам или другим близкородственным GPCR с идентифицированными эндогенными лигандами. Анализы Schild и конкурентные анализы с мечеными лигандами выявили средство к DRD2, которое соответствовало противораковой активности, идентифицированной для ONC201. В соответствии с превосходной селективностью, ONC201 демонстрирует более широкое терапевтическое окно по сравнению с другими антипсихотическими средствами. В поддержку гипотезы о том, что селективное нацеливание на D2-подобные рецепторы дает превосходную противораковую эффективность, было обнаружено, что комбинированное ингибирование DRD2/DRD1 уступает ингибированию только DRD2. ONC201 продемонстрировал очень медленную скорость ассоциации для DRD2 по сравнению с антипсихотическими средствами, тогда как скорость диссоциации была аналогична атипичным антипсихотическим средствам, которые лучше переносятся клинически. Случайным мутагенезом в 350 аминокислотах DRD2 было идентифицировано 8 остатков, важных для ONC201-опосредованного антагонизма DRD2-индуцированного потока кальция.

Некоторые остатки не были сохранены среди других допаминовых рецепторов, что указывает на потенциальную роль в обеспечении селективности ONC201. В соответствии с конкурентным ингибированием, несколько мутированных остатков находились в пределах ортостерического сайта связывания (OBS), однако два дистальных остатка были идентифицированы вне OBS, что предполагает наличие вторичного связывающего кармана. Таким образом, рецепторная фармакология ONC201, первого селективного антагониста DRD2/3 в клинической нейроонкологии, может объяснить его уникальную селективность, безопасность и противораковую активность в клинических исследованиях. Пример 21: Член семейства имипридонов ONC206 подавляет поддержание глиомы стволовыми клетками.

Имидридоны селективно нацелены на рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), которые контролируют критические пути передачи сигналов в различных раковых клетках. Аберрантная избыточная

экспрессия GPCR вовлечена в онкогенез. ONC201, первое поколение имипридона, который является антагонистом непосредственно допаминному рецептору D2 (DRD2), продолжают оценивать в клинических исследованиях на поздних стадиях рака.

Методы и результаты.

Здесь ONC206, аналог ONC201, имеющий одинаковую химическую структуру ядра имипридона и селективный антагонизм DRD2, эффективно ингибирует популяции стволовых клеток глиомы (GSC), полученные от пациента. *In silico* анализ базы данных глиомы пациента привел к исследованию передачи сигналов DRD2 в глиоме; изменение экспрессии мРНК DRD2 было напрямую связано с глобальным изменением экспрессии гена в базе данных пациентов с глиомой. Анализ жизнеспособности клеток CellTiter-Glo показал, что воздействие ONC206 дозозависимым образом преимущественно устраняет GSC по сравнению с клетками дифференцированной глиомы. Белковый набор маркеров стволовых клеток выявил подавление экспрессии белка ONC206 в экспрессии онкогенных маркеров стволовых клеток в GSC. Кроме того, анализ с ограниченным разведением *in vitro* и анализ образования сферы показали, что ONC206 прототрашает образование сферы опухоли и рост опухоли. Эти наблюдения указывают на то, что ONC206 демонстрирует перспективную активность против глиомы и гарантирует выявление последующих эффектов противодействия передаче сигналов DRD2 с ONC206 в глиомах.

Пример 22. Клинические данные по применению ONC201 у взрослого с глиомой с высокой степенью злокачественности с мутацией H3 K27M.

Группа из 15 взрослых пациентов (≥ 18 лет) с рецидивирующими глиомами высокой степени злокачественности с мутацией H3 K27M получала лечение с применением ONC201 в качестве участников клинических исследований или протоколов расширенного доступа. Демографические и клинические характеристики описаны ниже в табл. 6. Эта когорта не включает пациентов, которые не имеют права участвовать ни в текущих исследованиях ONC201 (NCT03295396 и NCT02525692) для взрослых с глиомой с мутацией H3 K27M, то есть не включает пациентов, которые перенесли хирургическое вмешательство в то время, когда находились на ONC201, или имели лептоменингеальную болезнь до получения ONC201. Все пациенты получали 625 мг перорально ONC201 один раз в неделю, за исключением одного пациента, который принимал перорально 625 мг ONC201 один раз в три недели.

Таблица 6

Пол	
Мужской	6 (40%)
Женский	9 (60%)
Возраст (лет)*	34 (19-74)
Масса (кг)*	80,6 (57,1-123,8)
Базовый KPS	80 (50-90)
Гистология	
Глиобластома	2 (13%)
Глиосаркома	1 (7%)
Астроцитомы, NOS	4 (27%)
Диффузная глиома, NOS	6 (40%)
Неопределенные	2 (13%)
Первичная локализация опухоли	
Мозговой ствол	4 (26%)
Базальный ганглий	3 (20%)
Лобная доля	1 (6,7%)
Спинальный мозг	1 (6,7%)
таламус	6 (40%)
Предшествующая терапия	
Предшествующее излучение	15 (100%)
Предшествующий TMZ	15 (100%)
Предыдущие линии терапии	1 (1-4)
Базовый размер опухоли (см ²)*	5,5 (2,6-32,2)
Исходный дексаметазон (мг/кв)*	3 (0-12)
Время от предшествующего излучения до начала ONC201 (месяцы)	9,3 (1,5-23,2)

*Указывает, что данные представлены как медиана с диапазоном в скобках.

Четырнадцать из 15 пациентов проходили по меньшей мере одну МРТ во время лечения, и исследователи сообщали об измерениях опухоли и оценке ответа по критериям RANO. У четырех из этих 14 пациентов наблюдалась регрессия >50% относительно исходного уровня, которая остается длительной (медиана наблюдения 9,4 месяца после первой дозы; 3,5-27,3 месяца) (фиг. 19). По критериям RANO три пациента демонстрировали частичный ответ, 1 пациент не имел определяемого изначально заболевания (многоочаговые поражения <1 см), 6 пациентов имели стабильное заболевание, а остальные 4 пациента имели прогрессирующее заболевание. Из этих данных получают показатель контроля заболевания (SD+PR+CR) 71% и объективный коэффициент ответа (PR+CR) 23%.

В дополнение к рентгенологическим улучшениям некоторые пациенты сообщали о потенциальных клинических улучшениях неврологических симптомов и качества жизни. Рентгенологические и клинические улучшения у 4 пациентов с регрессом >50% приведены ниже вместе с кратким анамнезом.

Один взрослый с рецидивирующей глиобластомой, который ранее получал лечение темозоломидом и облучением продемонстрировал уменьшение размера опухоли на 96% по отношению к изначальному состоянию, в том числе в полной регрессии первичного поражения таламуса (фиг. 20). Этот частичный ответ остается устойчивым после того, как он был впервые достигнут через 4,9 месяца после начала ONC201, и пациент продолжает ONC201 в течение >27 месяцев. Этот пациент ранее получил 5940 сГр облучения в комбинации с темозоломидом 75 мг/м², который был начат. Ранее она завершила 4 адьювантных цикла ежемесячного введения темозоломида 150 мг/м². Доза не была увеличена до 200 мг/м² до ее четвертого цикла темозоломида из-за жалоб на усталость. Заболевание у нее прогрессировало, и был начат прием 625 мг ONC201 один раз каждые три недели.

У другого взрослого человека с рецидивирующей глиомой с мутацией H3 K27M наблюдалось уменьшение размера опухоли на 60% относительно изначального состояния (фиг. 21), включая полную регрессию первичного поражения таламуса. Пациенту, у которого диагностирована анапластическая астроцитомы 3 степени с мутацией H3 K27M в левом таламусе, 38 лет. Пациент начал получать темозоломид (75 мг/м²/день в течение 42 дней подряд) и лучевую терапию (60 Гр). Он нуждался в ускоренной фракции от 200 сГр до 250 сГр в день после 3000 сГр в свете прогрессирующего заболевания. Он завершил курс лучевой терапии левого таламуса. Он также завершил 6 недельный курс приема темозоломида по завершении 6-й недели после окончания ускоренного графика облучения. Он возобновил прием темозоломида в дозе 150 мг/м² которая была увеличена до 200 мг/м² через месяц в течение примерно четырех месяцев. МРТ показала прогрессирование заболевания. Пациент начал CCNU при 110 мг/м². После 2 циклов оценка согласно МРТ показала дальнейшее прогрессирование инфильтративного отека и небольших контрастирующих очагов поражения с помощью спектроскопии и перфузии, характерное для новообразования, без нового массового эффекта или вклинивания. Пациент начал принимать ONC201 по экстренному протоколу из соображений гуманности и принимал 625 мг ONC201 перорально один раз в неделю. В начале исследования этот пациент принимал 60 мг гидрокортизона в день и 10 мг преднизона, и принимал дексаметазон при головной боли до 8 мг в день. Его первая МРТ через 6 недель после начала ONC201 показала улучшение левого латерального перитриального увеличения и отека, а также общую регрессию на 34%. Последующие МРТ показали >50% регрессии, что представляет собой частичный ответ по критериям RANO. Пациент сообщил о потенциальных клинических улучшениях симптомов, связанных с болезнью, таких как головные боли, тошнота и онемение справа. Пациент продолжает ONC201 в течение >9,1 месяцев. Другой взрослый с рецидивирующим состоянием с мутацией H3 K27M продемонстрировал 53% снижение объема опухоли согласно RANO относительно изначального состояния (фиг. 22) через 15 недель после начала приема ONC201. Этому пациенту был поставлен диагноз диффузной глиомы срединной линии степени IV согласно ВОЗ. Этому пациента лечили облучением 6000 сГр в комбинации с темозоломидом 75 мг/м² в течение примерно пяти недель. Пациент начал принимать 625 мг ONC201 перорально один раз в неделю. Пациент начал принимать Авастин (каждые три недели) для снижения уровня стероидов. Пациент продолжает ONC201 в течение >3,5 месяцев. Специалисту в данной области будет понятно, что в примерные варианты реализации, показанные и описанные выше, могут быть внесены изменения без отклонения от широты идеи изобретения. Следовательно, подразумевается, что настоящее изобретение не ограничивается показанными и описанными примерными вариантами реализации, но оно предназначено для охвата модификаций в пределах сущности и объема настоящего изобретения, как определено формулой изобретения. Например, конкретные признаки примерных вариантов реализации могут быть или не быть частью заявленного изобретения, и признаки раскрытых вариантов реализации можно комбинировать. Если в настоящем документе не указано конкретно, артикли единственного числа определенной и неопределенной формы не ограничивают один элемент, а вместо этого следует понимать как "по меньшей мере один".

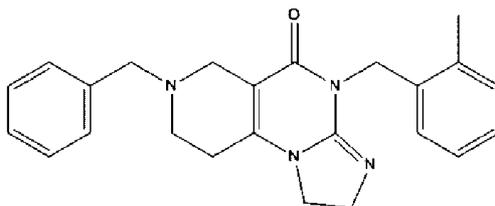
Следует понимать, что чертежи и описания, возможно, были упрощены, чтобы сосредоточиться на элементах, которые имеют отношение к ясному пониманию, в то же время исключенные для ясности другие элементы, которые могут учесть специалисты в данной области техники, также могут включать часть изобретения. Однако, поскольку такие элементы хорошо известны в данной области техники и поскольку они не обязательно облегчают лучшее понимание изобретения, описание таких элементов в настоящем документе не приведено.

Кроме того, в тех случаях, когда способ не основан на конкретном порядке изложенных этапов, конкретный порядок не должен рассматриваться как ограничение формулы изобретения. Формула изобретения, относящаяся к способу, не должна ограничиваться выполнением стадий в приведенном порядке, и специалист в данной области техники может легко понять, что они могут варьироваться и при этом оставаться в пределах сущности и объема этого изобретения.

Все ссылки, включая публикации, заявки на патенты и патенты, процитированные в настоящем документе, тем самым включены посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая ссылка была индивидуально и конкретно указана для включения в качестве ссылки и была изложена в настоящем документе во всей ее полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

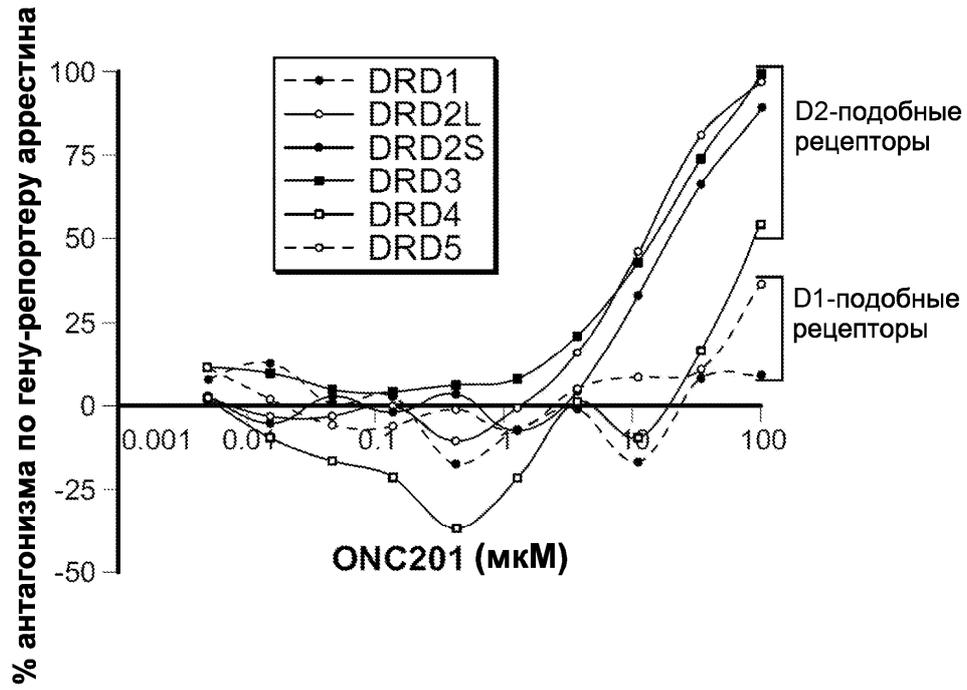
1. Способ лечения глиомы средней линии, имеющей мутацию гистона H3 K27M у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения (1)



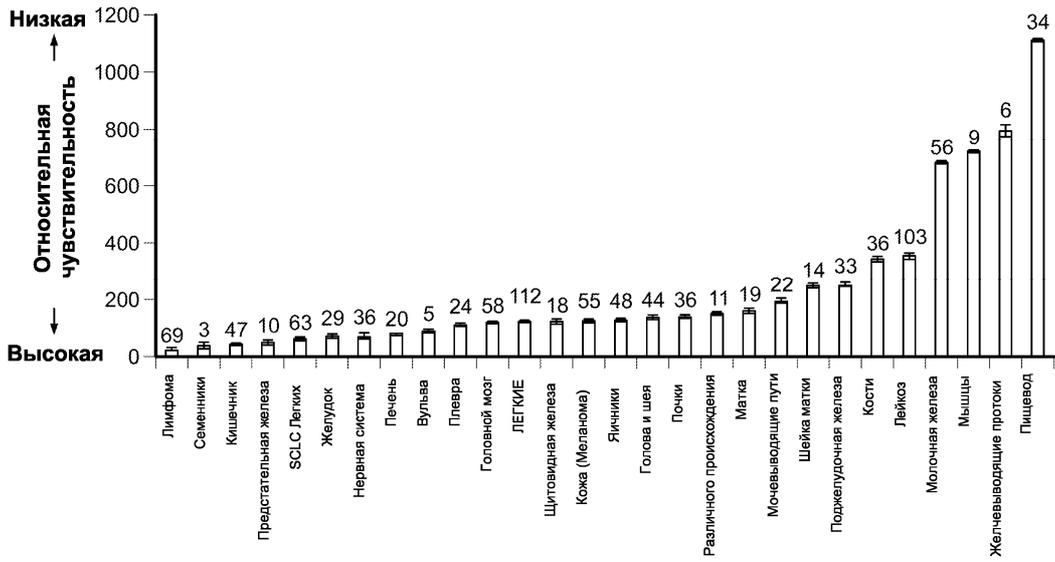
(1)

или его фармацевтически приемлемой соли,
где фармацевтическую композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом, с частотой, выбранной из:

- a) один раз в сутки;
 - b) один раз в неделю;
 - c) один раз в четыре недели;
 - d) два раза в неделю;
 - e) один раз в две недели;
 - f) один раз в три недели и
 - g) в повторяющемся цикле один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели или их комбинации.
2. Способ по п.1, в котором глиома средней линии выбрана из группы, состоящей из диффузной внутренней глиомы моста, диффузной глиомы средней линии, глиомы спинного мозга, глиомы таламуса, глиомы ствола мозга и глиомы мозжечка.
3. Способ по п.1 или 2, в котором мутация гистона H3 K27M представляет собой H3.3 K27M или H3.1 K27M.
4. Способ по любому из пп.1-3, в котором мутация гистона H3 K27M находится в одном или более генах гистонов, выбранных из H3F3A, H3F3B, HIST1H3A, HIST1H3B, HIST1H3C, HIST1H3D, HIST1H3E, HIST1H3F, HIST1H3G, HIST1H3H, HIST1H3I или HIST1H3J.
5. Способ по любому из пп.1-4, в котором в раковой ткани DRD2 избыточно экспрессируется, DRD5 недостаточно экспрессируется, или присутствуют оба варианта.
6. Способ по любому из пп.1-5, в котором субъект представляет собой человека.
7. Способ по любому из пп.1-6, в котором субъект представляет собой субъект детского возраста.
8. Способ по любому из пп.1-5, в котором субъект представляет собой домашнее животное.
9. Способ по любому из пп.1-8, в котором соединение представляет собой дигидрохлоридную соль ONC201 (соединение 1).
10. Способ по любому из пп.1-9, дополнительно включающий одну или более лучевую терапию.
11. Способ по п.10, где лучевую терапию проводят одновременно или последовательно в любом порядке.

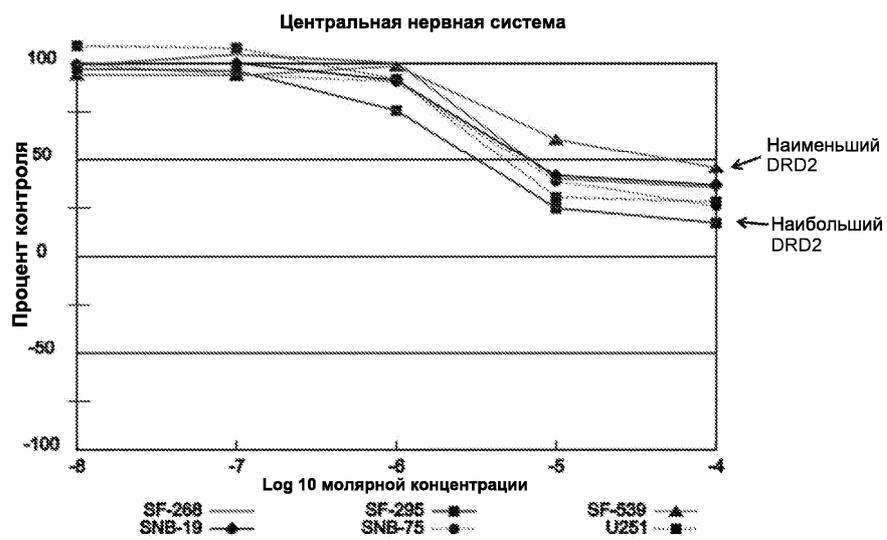


Фиг. 1

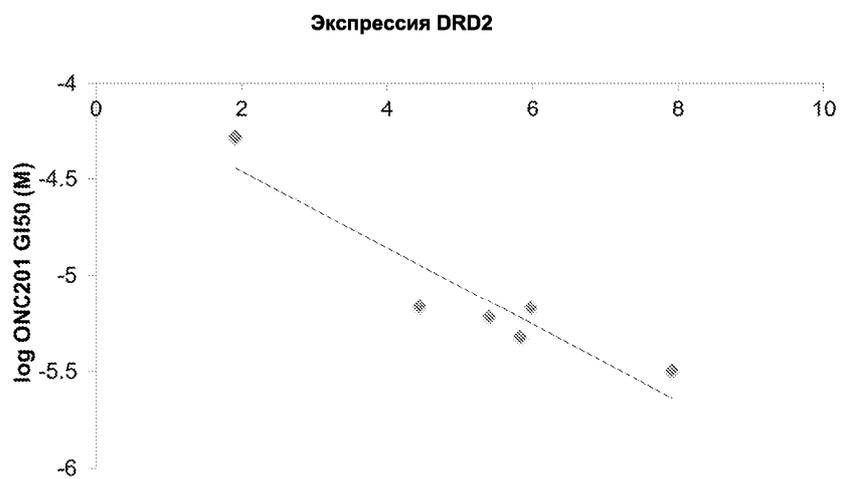


Фиг. 2

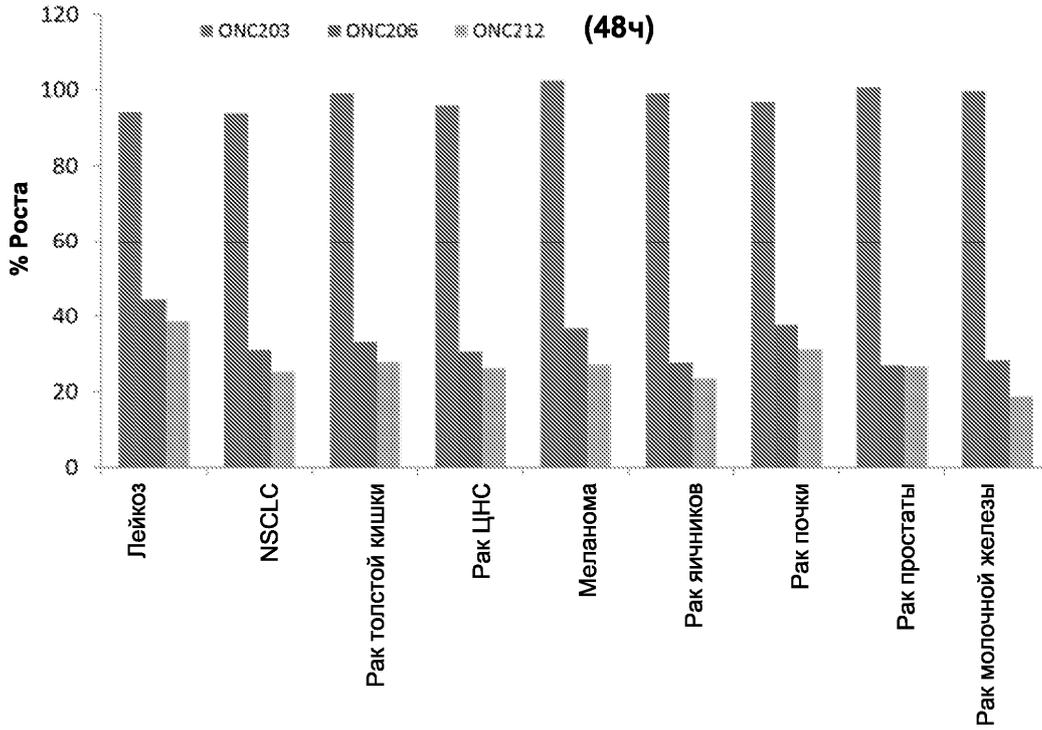
A



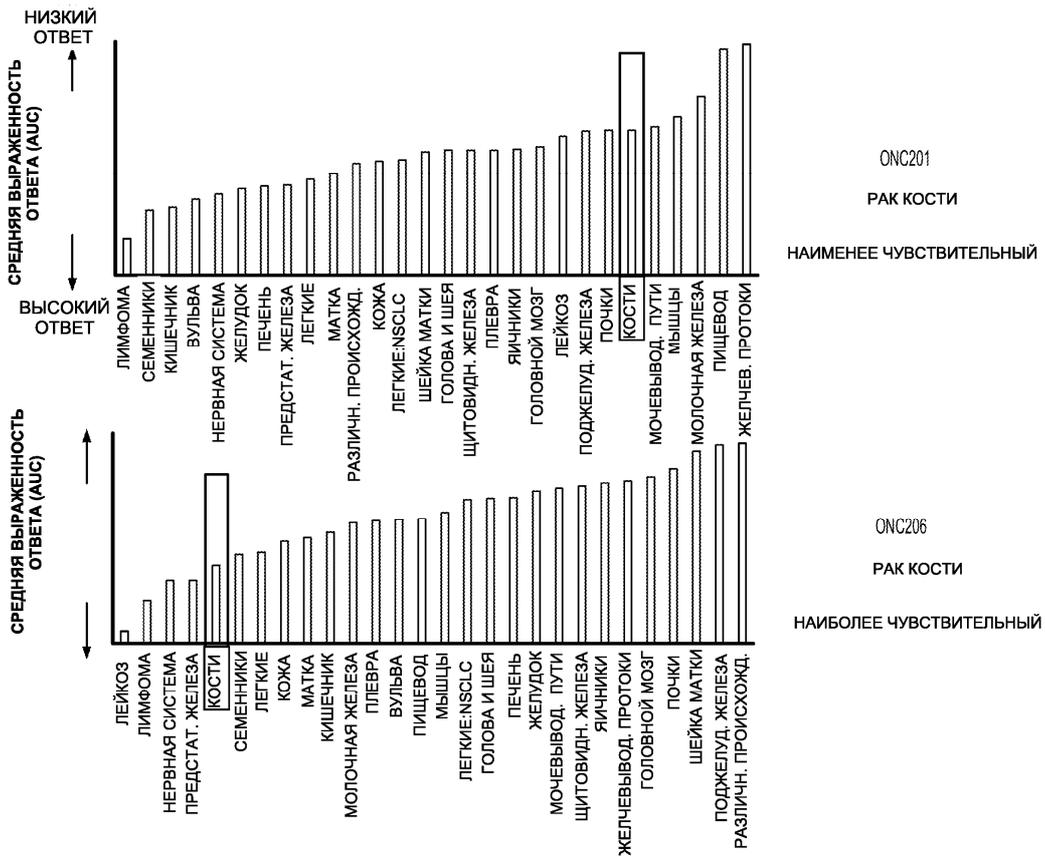
B



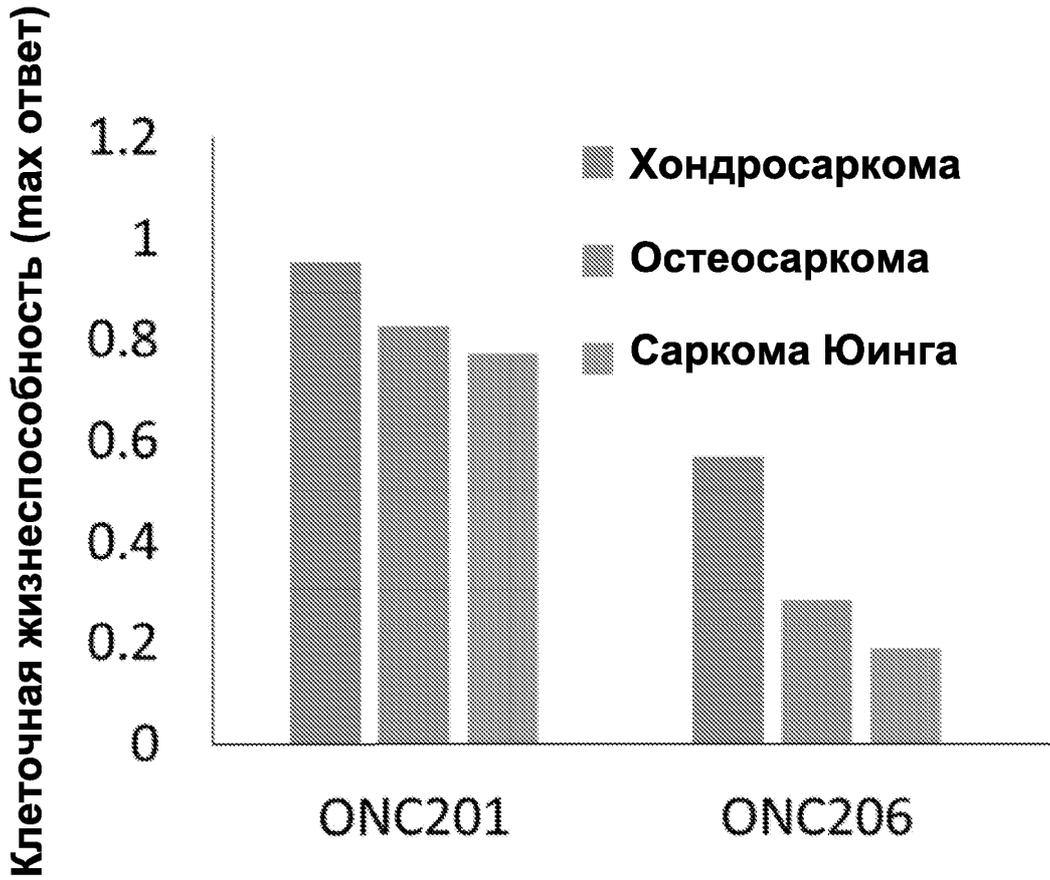
Фиг. 3



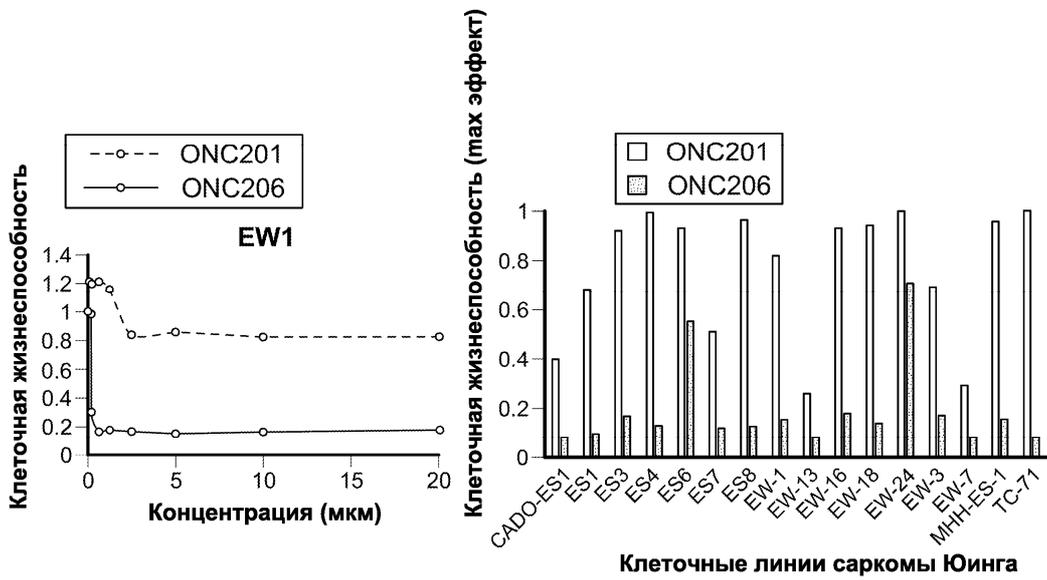
Фиг. 4



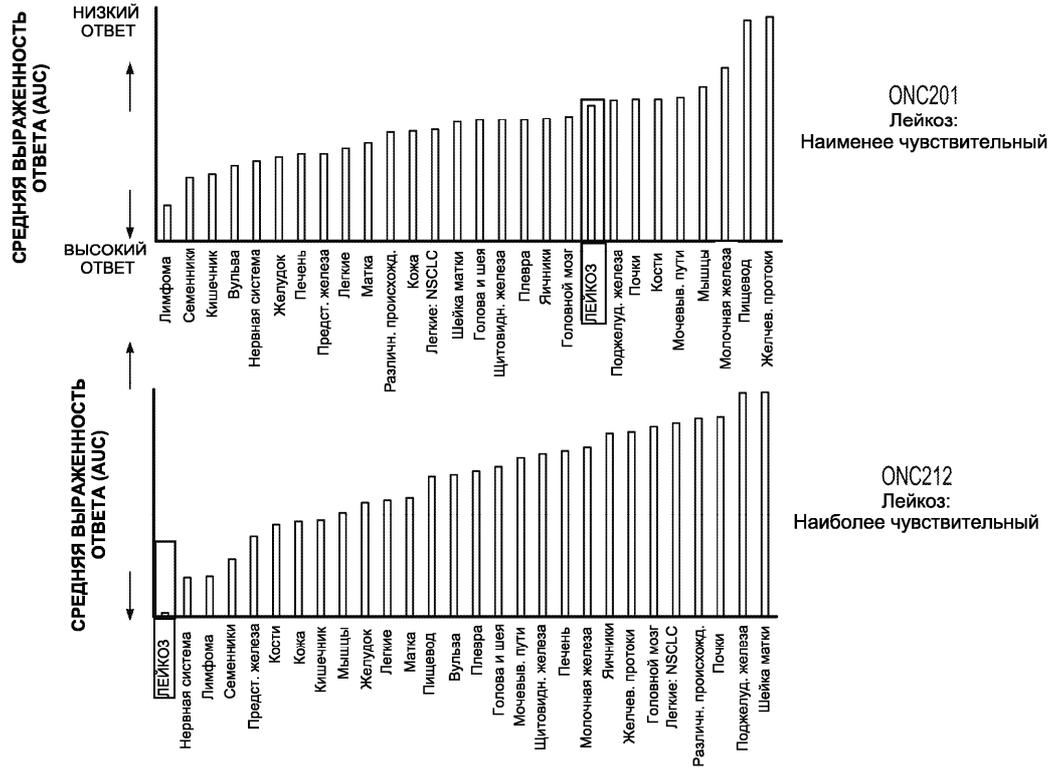
Фиг. 5



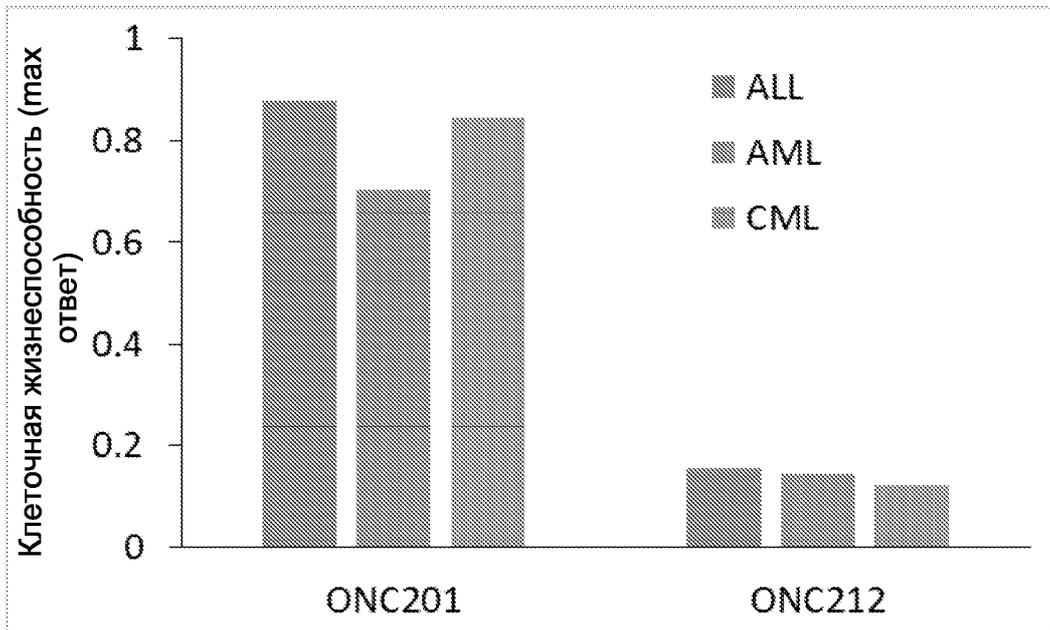
Фиг. 6



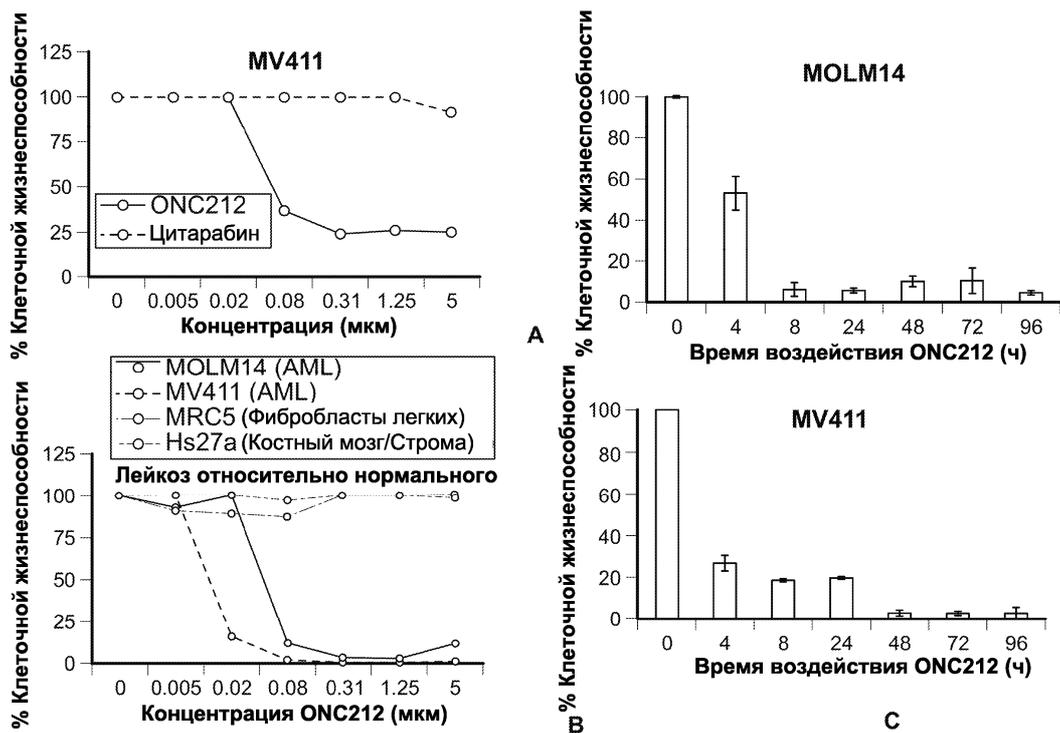
Фиг. 7



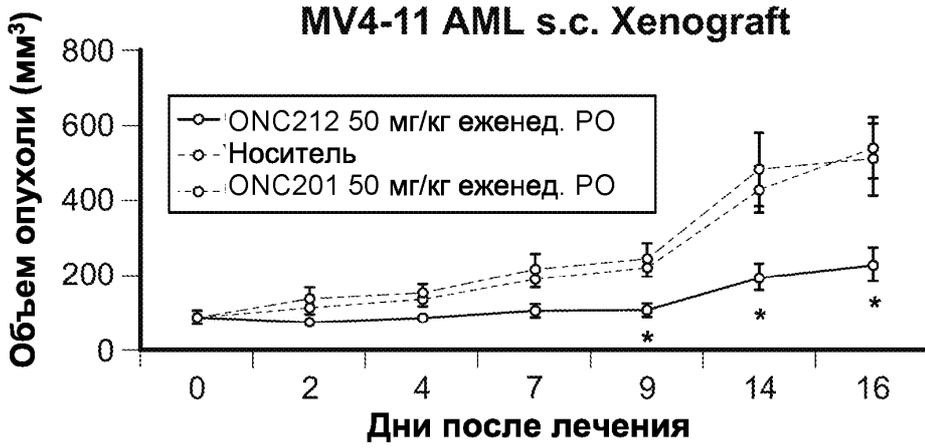
Фиг. 8



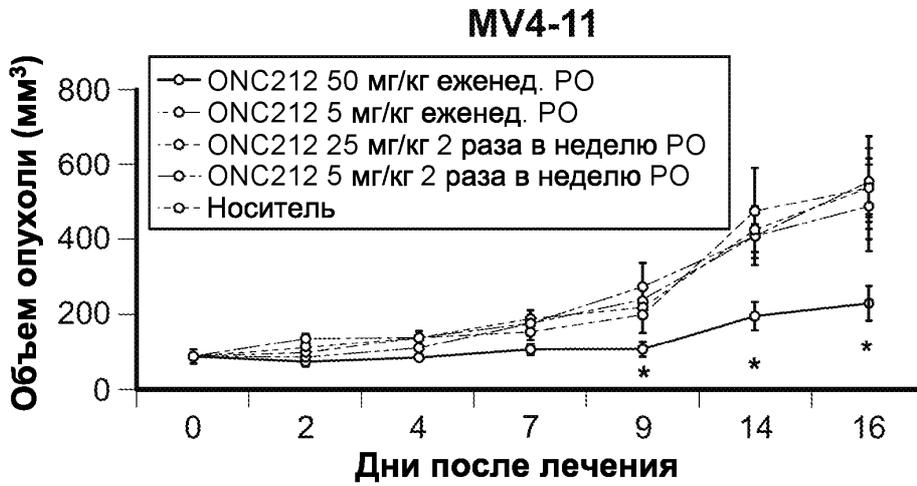
Фиг. 9



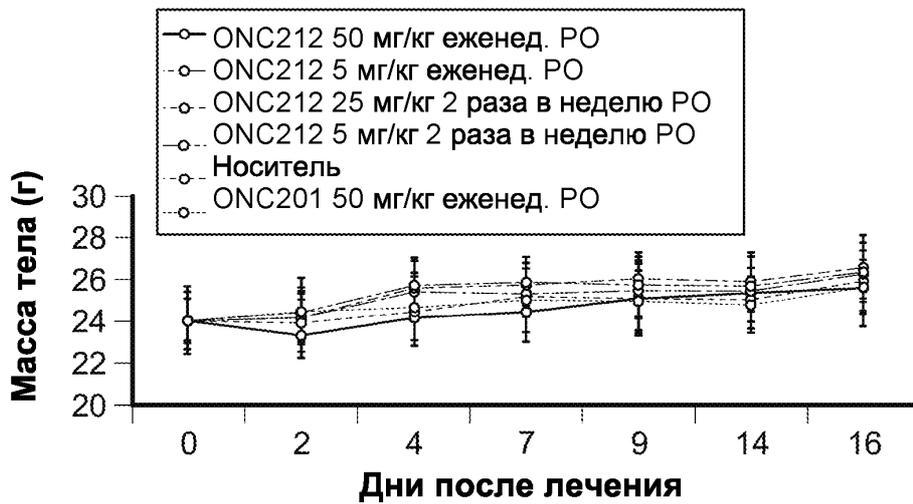
Фиг. 10



A

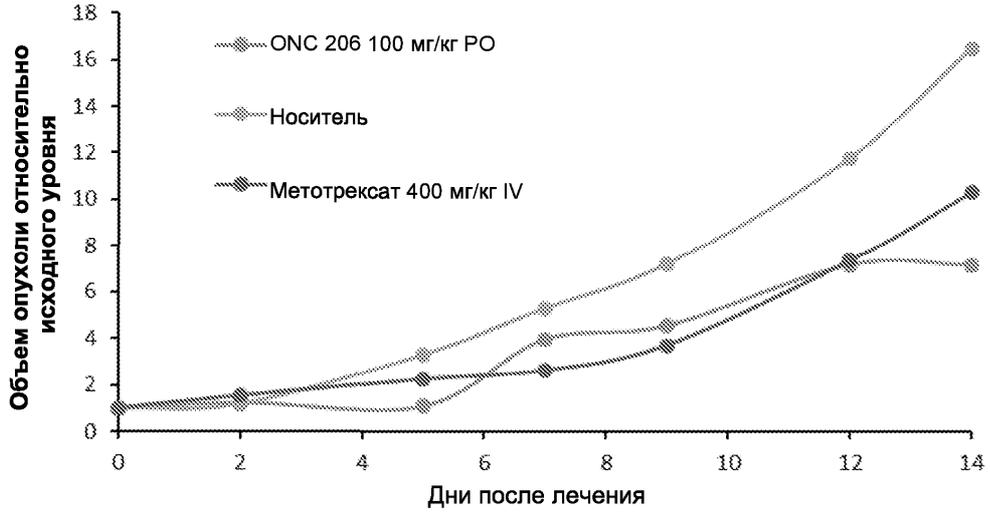


B

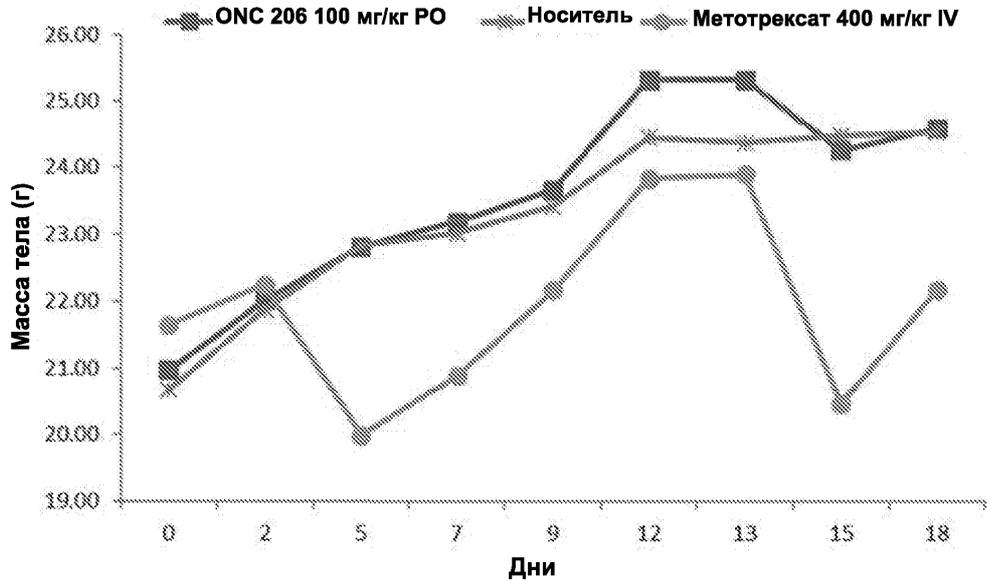


C

Фиг. 11

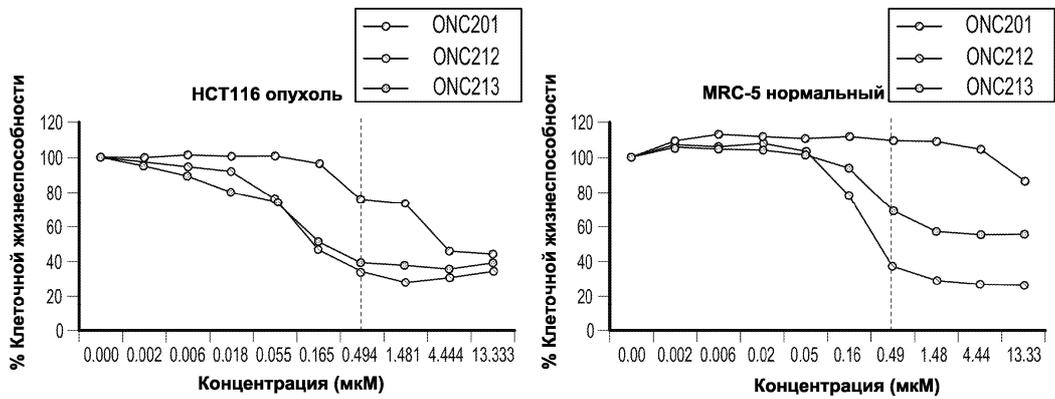


A

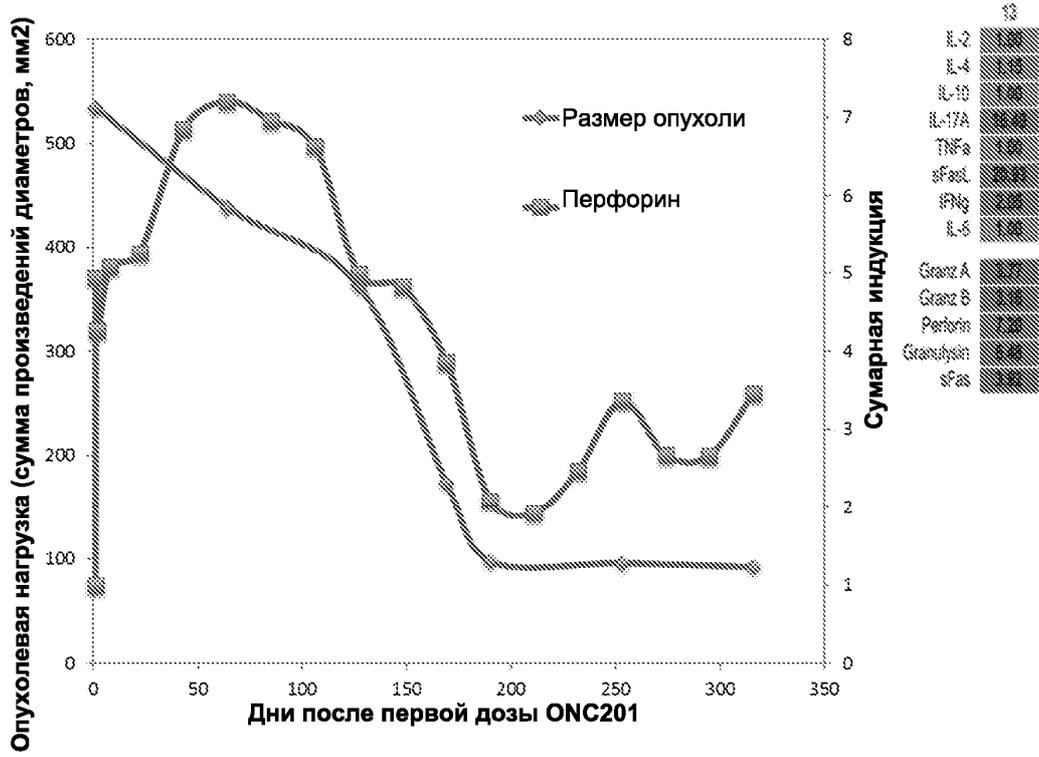


B

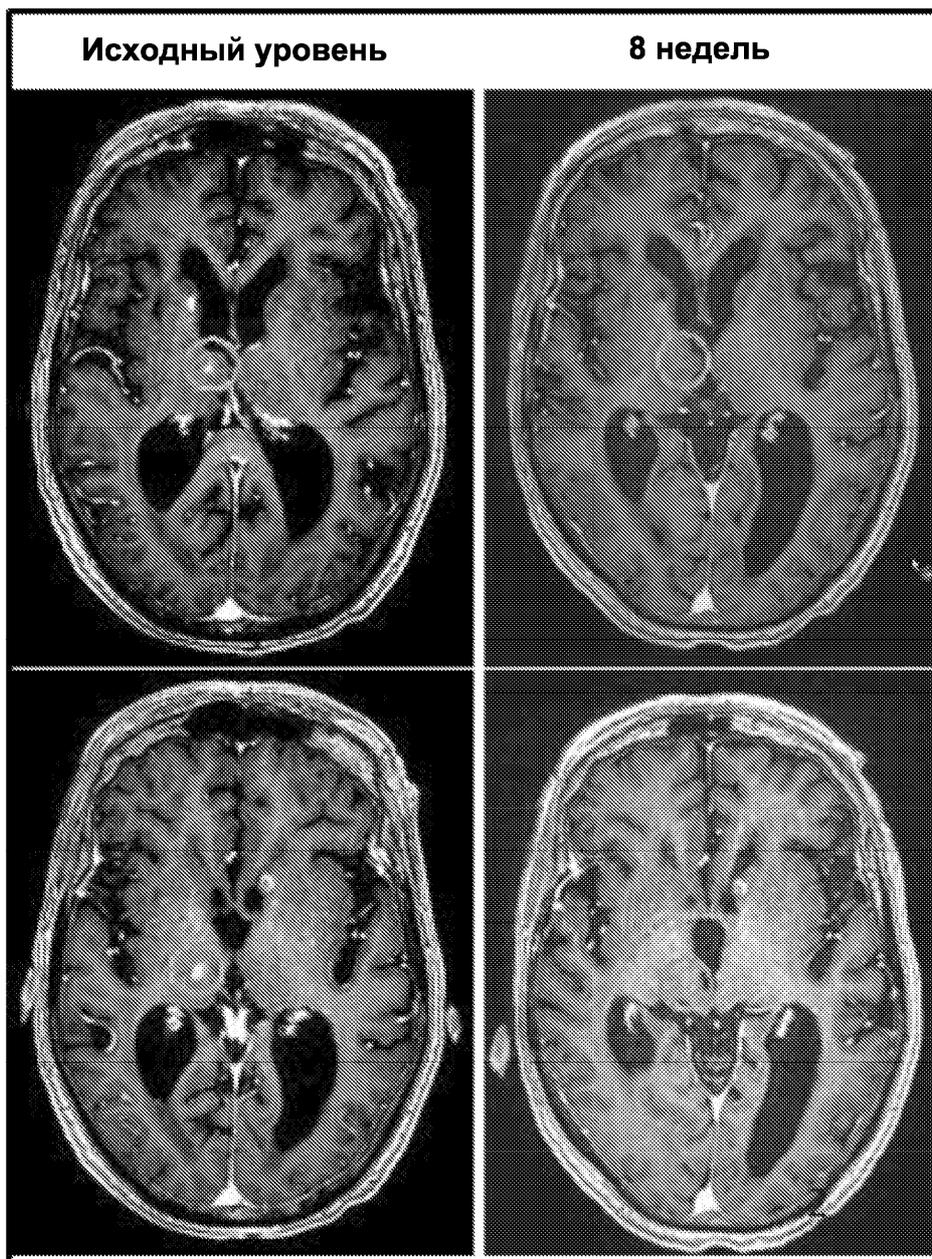
Фиг. 12



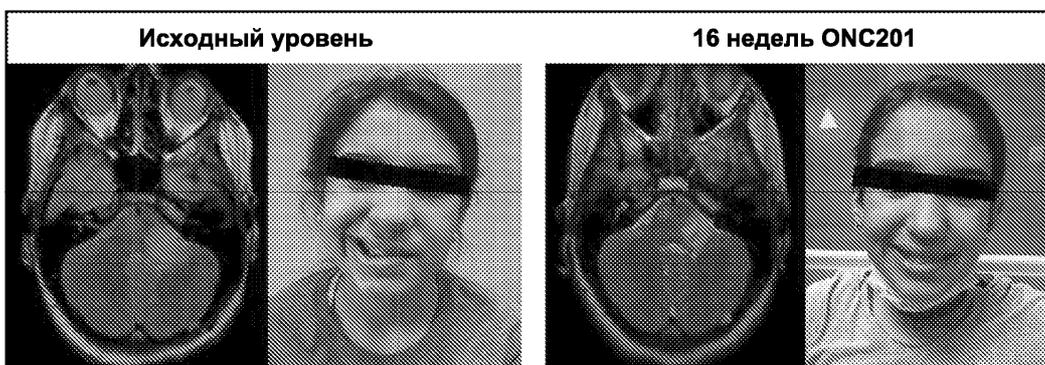
Фиг. 13



Фиг. 14

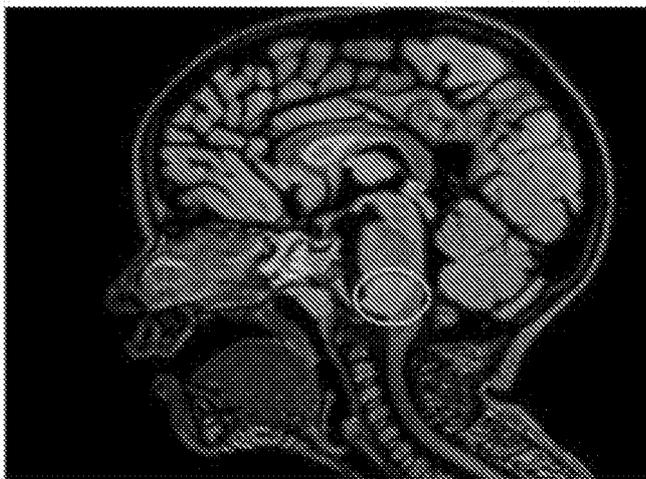


Фиг. 15

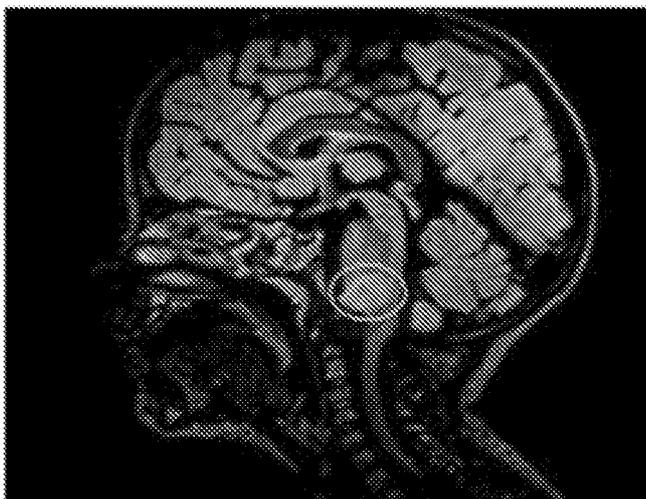


Фиг. 16

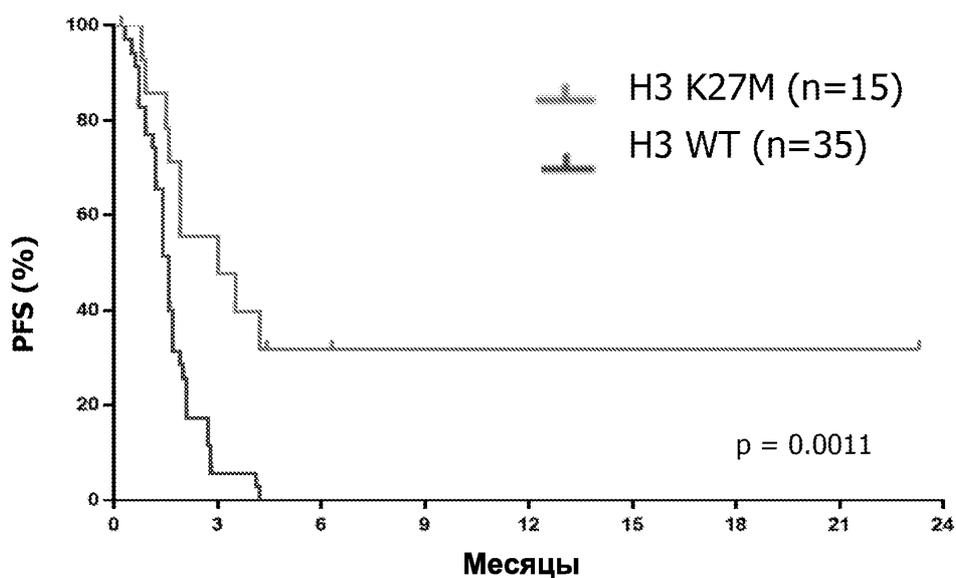
Исходный уровень согласно МРТ: до ONC201



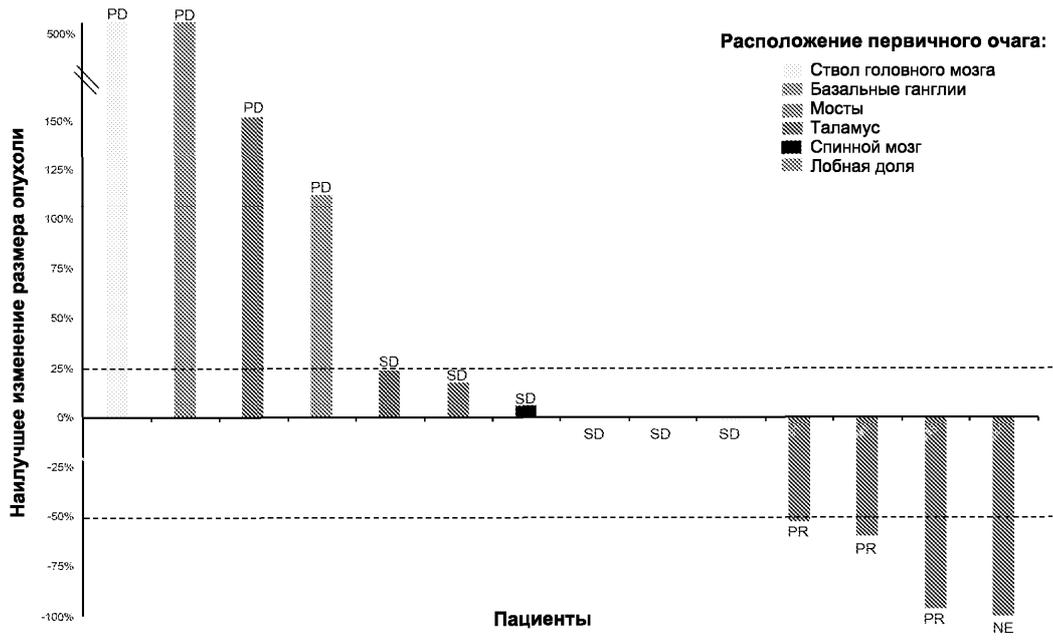
On-tx: 6 недель ONC201



Фиг. 17

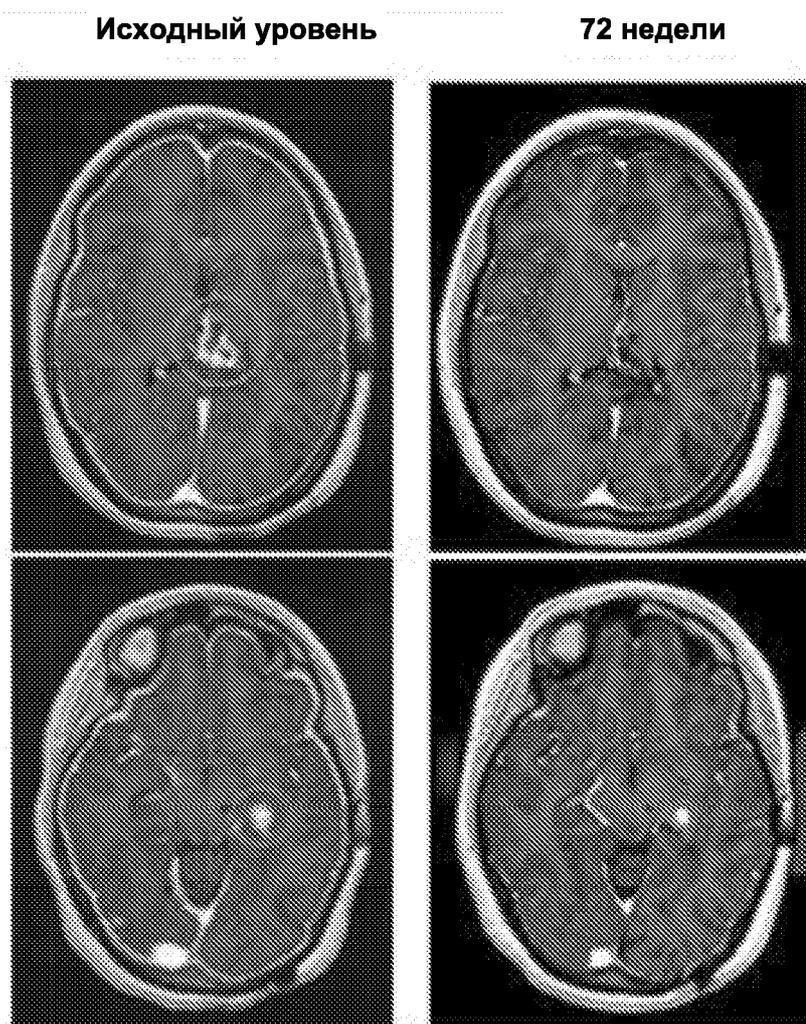


Фиг. 18

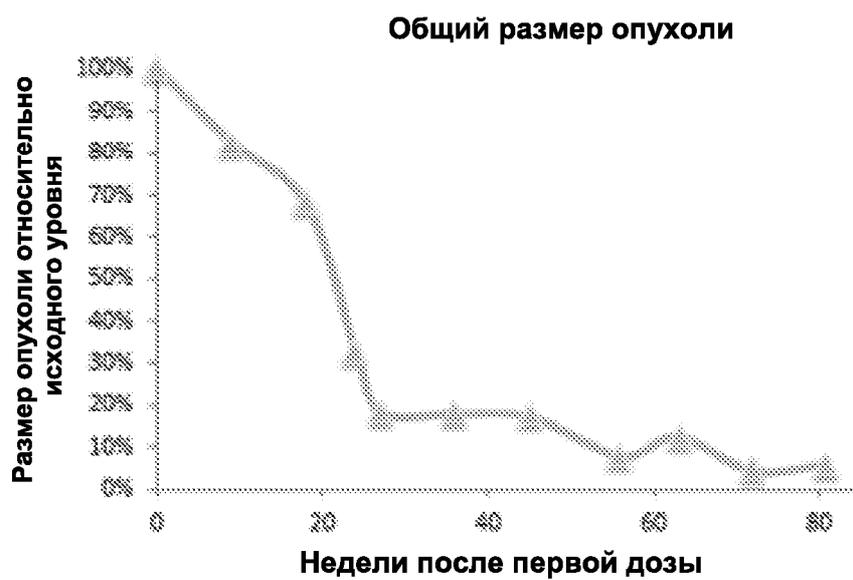


Пациенты
Фиг. 19

A

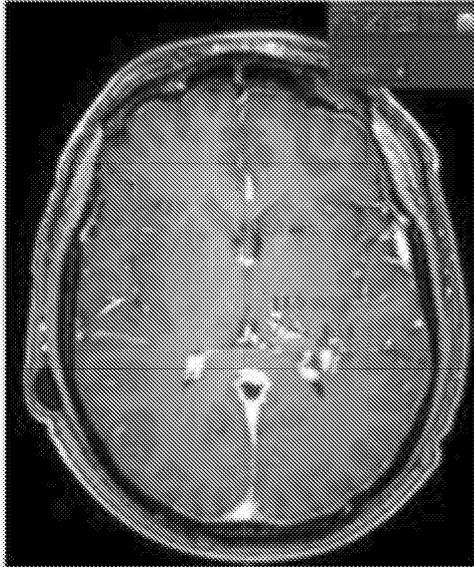


B

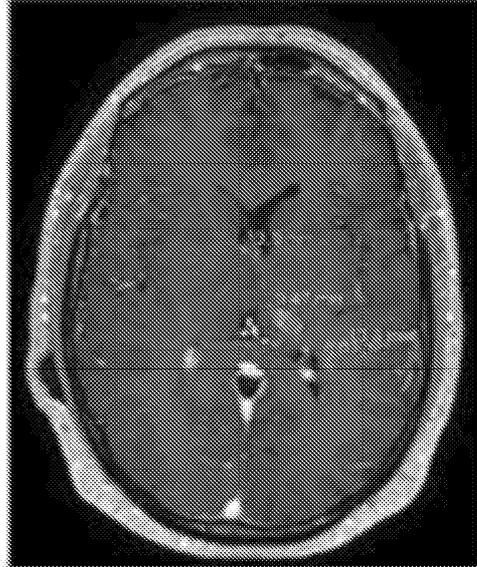


Фиг. 20

Исходный уровень



8 недель

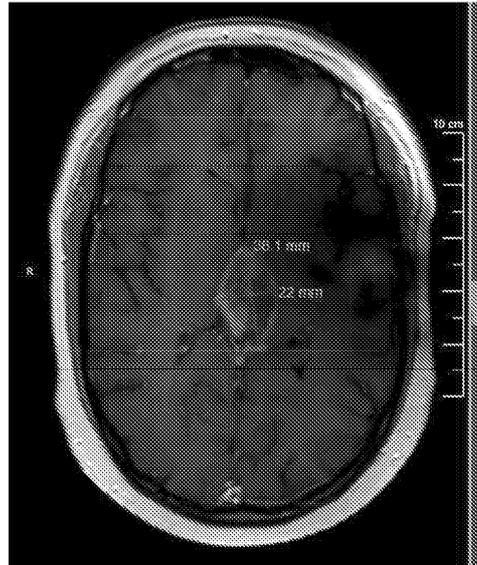


Фиг. 21

Исходный уровень



15 недель



Фиг. 22