

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7030701号
(P7030701)

(45)発行日 令和4年3月7日(2022.3.7)

(24)登録日 令和4年2月25日(2022.2.25)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/519 (2006.01)	F I	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)		A 6 1 P	35/00	Z N A
A 6 1 P	35/02 (2006.01)		A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)		A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/24 (2006.01)		A 6 1 P	25/24	

請求項の数 7 (全127頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2018-540011(P2018-540011)
(86)(22)出願日	平成29年1月30日(2017.1.30)
(65)公表番号	特表2019-511460(P2019-511460)
	A)
(43)公表日	平成31年4月25日(2019.4.25)
(86)国際出願番号	PCT/US2017/015608
(87)国際公開番号	WO2017/132661
(87)国際公開日	平成29年8月3日(2017.8.3)
審査請求日	令和2年1月22日(2020.1.22)
(31)優先権主張番号	PCT/US2016/015817
(32)優先日	平成28年1月29日(2016.1.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(31)優先権主張番号	62/308,325
(32)優先日	平成28年3月15日(2016.3.15)
	最終頁に続く

(73)特許権者	515252019 オンコシューティクス インコーポレイ テッド ONCOCEUTICS, INC. アメリカ合衆国ペンシルベニア州 191 04・フィラデルフィア・スイート 2 00・マーケットストリート 3675 110001379 特許業務法人 大島特許事務所
(74)代理人	アレン、ジョシュア・イー
(72)発明者	アメリカ合衆国マサチューセッツ州 02139・ケンブリッジ・トレモント ス トリート 129 ストグニュー、マーティン
(72)発明者	アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19441 最終頁に続く

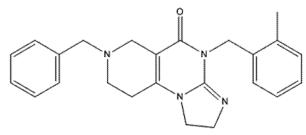
(54)【発明の名称】 イミプリドンによるGタンパク質共役受容体(GPCR)の調節

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒストンH3突然変異を有する中枢神経系癌を治療するための薬剤であって、下記の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む薬剤。

【化1】



(I)

【請求項2】

前記ヒストンH3突然変異が、H3.3K27Mである、請求項1に記載の薬剤。

【請求項3】

前記癌が、脳腫瘍である、請求項1または2に記載の薬剤。

【請求項4】

前記癌が、髓膜腫、上衣腫、神経膠腫、神経芽腫およびびまん性内在性橋膠腫からなる群より選択される、請求項1～3のいずれかに記載の薬剤。

【請求項5】

前記癌が、後成的に抑制された非メチル化O(6)-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ(MGMT)遺伝子を有する、請求項1～4のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 6】

ヒトに対して使用される、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 7】

前記薬学的に許容される塩が、二塩酸塩である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】**【背景技術】****【0001】**

ヒト細胞はその表面に種々の受容体を有する。Gタンパク質共役受容体（「GPCR」または「GPCRs」）は膜貫通受容体の最大のタンパク質ファミリーの1つを形成する。
ヒトゲノムには約30,000の遺伝子があり、そのうち1,000もの遺伝子がGPCRをコードしている。GPCRは5つのクラスに分類されてきた。最初のクラスはロドプシン受容体ファミリーまたは「クラスA GPCR」であり、670の受容体タンパク質がこれに含まれる。ロドプシン受容体ファミリーは、アミン（アルファグループ）、ペプチド（ベータグループ）、脂質様物質（ガンマグループ）、ヌクレオチドと糖タンパク質（デルタグループ）を含めた種々のリガンドと反応することができ、薬物標的受容体を多数含む。第二のクラスはセクレチン受容体ファミリーであり、ペプチドホルモンに対する結合ドメインを有する。このファミリーの受容体はホメオスタシスと関係があり、薬物開発の重要な標的として浮上してきている。第三のクラスは接着受容体ファミリーであり、GPCRタンパク質分解部位（GPS）を特徴とする。GPCRのこのファミリーには種々のN末端部分がみられ、そのリガンドについてリガンドほとんど明らかにされていないことから、同ファミリーを標的とする薬物の開発は未だ実施されていない。第四のクラスはグルタミン酸受容体ファミリーであり、現時点で22のGPCRメンバーが同定されている。各タンパク質の特異性について明らかにされていることは比較的少ない。最後のクラスはFrizzled/Taste2ファミリーであり、Wnt糖タンパク質がリガンドとしての役割を果たす10種類のFrizzled受容体、リガンドを必要としない5種類のSMO（smoothened）受容体および種々の味の感知に必要とされる25種類のTaste2受容体がこのファミリーに含まれる。GPCRを含めた受容体は、外因性リガンドの同定に基づいても分類される。受容体は、既知の内在性化合物と結合するか、あるいは内在性リガンドが未だ同定されていないオーファン受容体に分類される。

【0002】

GPCRは広範囲の組織および細胞型にみられ、多数の様々な生理学的機序と関連する。GPCRは種々のリガンド、例えば、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、副腎皮質刺激ホルモン、グルカゴンおよびバソプレッシンなどのホルモン、5-HT、アセチルコリン（ムスカリニン性AchR）およびヒスタミンなどのアミン、LPAおよびS1Pなどの脂質ならびにアミノ酸、Ca²⁺、核酸、ペプチドおよび光などのシグナル伝達因子によって活性化される。GPCRが果たす役割は分布が広く多様性に富むことは、種々の病理学的疾患におけるGPCRの重要性を示す証拠となる。実際、GPCRは、気管支収縮、高血圧症、糖尿病、炎症、細胞死、ホルモン障害、癌、神経伝達障害および行動障害を含めた種々の疾患に関与する。このため、GPCRは医薬品開発の重要な領域となっている。現時点で約360種類のGPCRが薬物開発に利用可能である。このうち、46種類が既に薬物開発に用いられている。推定約150種類のオーファンGPCR（oGPCR）が存在する。薬物開発の分野では、細胞膜受容体が薬物作用の選択的部位としての役割を果たし、薬物標的全体の50%に関与しており、GPCR活性を調節する薬物は、最も頻繁に使用される上位100種類の薬物の30%（400億ドル、医薬品市場全体の9%）を占めている。したがって、GPCRは新薬開発の最も重要な標的に含まれる。

【0003】

GPCRには共通の構造的特徴がある。GPCRは7つ疎水性膜貫通ドメインを有し、各ドメインは20~30個のアミノ酸からなり、種々の長さの親水性アミノ酸配列により連結されている。受容体には細胞外N末端があり、C末端は細胞質内に位置している。GTP結合タンパク質（Gタンパク質）は、GPCRを刺激するホルモンまたは他の化学的リ

10

20

30

40

50

ガンドと結合することによって発生するシグナルを細胞内エフェクターに伝達するメディエーターとしての役割を果たす。リガンド結合後、G P C R の細胞内ドメインにコンホメーション変化が起こることにより受容体がGタンパク質と相互作用し、次いで、これがアデニル酸シクラーゼ、ホスホリパーゼCまたはイオンチャネルなどの細胞内シグナル伝達因子を活性化する。この系では、1つのリガンドとG P C Rとの結合に応答して多数の二次伝達物質が作用するシグナル伝達カスケードが生じる。細胞はこの機序を用いて、細胞外環境の変化を検知し、その変化に応答して適切に反応する。全体として、内在性リガンドが受容体を活性化すると同時にコンホメーション変化が生じ、それにより受容体とGタンパク質との間の会合が可能になる。タンパク質間の相互作用に関する最近の研究では、G P C R がG R K またはS H 2 (S r c H o m o l o g y 2) ドメイン含有タンパク質およびアダプターG r b 2などの種々のタンパク質ならびにGタンパク質と会合してシグナル伝達に関与することが明らかにされている。

【 0 0 0 4 】

通常条件下では、シグナル伝達により細胞の活性化または抑制である最終結果がもたらされる。生理的環境中では、G P C R は細胞膜内で不活性状態と活性状態の間の平衡状態で存在する。不活性な受容体は、細胞内シグナル伝達経路と協働する生物学的応答をもたらすことができない。受容体は、その活性型に構造が変化したときに限り(Gタンパク質を介する)シグナル伝達経路を介して生物学的応答を示す。受容体は、内在性リガンドまたは薬物などの化合物によって活性型に安定化され得る。したがって、そのような遺伝子ファミリーのクローニングおよびその新規リガンドの同定などの機能的研究は、新たな薬剤候補、つまりs i R N A 、抗体、ポリペプチド、エフェクター、阻害剤、アゴニスト、アンタゴニストの開発と同じ意味を有する。

【 0 0 0 5 】

生体の発生、分化、ホメオスタシス、刺激に対する反応、細胞周期の制御ならびに加齢およびアポトーシスのほとんどは、細胞内にある特定の遺伝子の選択的発現によるものである。このことは疾患に関連する細胞内機序にも当てはまる。具体的には、発癌などの病理学的現象は、最終的に遺伝子発現の変化をもたらす遺伝子変異によって引き起こされる。

【 0 0 0 6 】

O N C 2 0 1 (7 - ベンジル - 4 - (2 - メチルベンジル) - 1 , 2 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリド [3 , 4 - e] ピリミジン - 5 (1 H) - オン) は、イミブリドンと呼ばれる抗癌化合物のクラスを確立したメンバーであり、多数の進行癌を対象とする第I I 相臨床試験の段階にある。O N C 2 0 1 は、p 5 3 非依存性のT R A I L 遺伝子転写誘導因子として発見されて以来、正常細胞ではなく広範囲にわたる腫瘍細胞に対して抗増殖性およびアポトーシス促進性作用を有することが前臨床試験で明らかにされてきた。O N C 2 0 1 の作用機序には、腫瘍のD R 5 アップレギュレーションを引き起こす統合ストレス応答のP E R K 非依存性活性化と、デスリガンドT R A I L のアップレギュレーションを引き起こすA k t / E R K 二重不活性化およびそれに続くF o x o 3 a 活性化の連動が含まれる。動物モデルでは、O N C 2 0 1 は低頻度の投与で経口的に活性であり、持続的な薬力学作用を引き起こし、遺伝毒性は示さない。進行性侵襲性治療抵抗性の固形腫瘍を対象とするファースト・イン・ヒューマンO N C 2 0 1 臨床試験では、O N C 2 0 1 が耐容性に優れていることが確認された。以上をまとめると、O N C 2 0 1 およびその化学的類似体を含むイミブリドンファミリーは、新たなクラスの治療剤となる。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

一態様では、下記の構造式(10)で表される化合物が本発明により提供される。

【 0 0 0 8 】

10

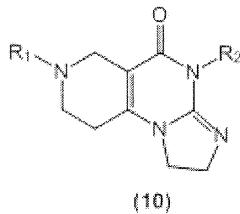
20

30

40

50

【化1】



【0009】

式中、R₁およびR₂は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオおよびアシリラジカルから独立的に選択される。一実施形態では、R₁がCH₂Phである場合、R₂はCH₂- (2 - CH₃ - Ph)ではない。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂- (2 - CH₃ - Ph)である（すなわち、ONC201）。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂- (2, 4 - ジF - Ph)である（すなわち、ONC206）。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂- (4 - CF₃ - Ph)である（すなわち、ONC212）。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂- (3, 4 - ジF - Ph)である（すなわち、ONC213）。一実施形態では、R₁はCH₂(3, 4 - ジ - C₁ - Ph)であり、R₂はCH₂- (4 - CF₃ - Ph)である（すなわち、ONC234）。一実施形態では、R₁はCH₂- 3 - チエニルであり、R₂はCH₂- (4 - CF₃ - Ph)である（すなわち、ONC236）。

10

20

【0010】

別の態様では、必要とする対象の疾患、障害または病態を治療または予防する方法であつて、このような治療を必要とする対象に治療有効量の構造式(10)の化合物もしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む、方法が本発明により提供される。一実施形態では、化合物は、ONC201、ONC206、ONC212、ONC213、ONC234およびONC236からなる群より選択される。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、癌は、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、末梢神経系腫瘍、褐色細胞腫、傍神経節腫、神経内分泌腫瘍、ユーイング肉腫、膵臓癌、前立腺癌、子宮内膜癌、血液系悪性腫瘍、骨癌およびリンパ系腫瘍から選択される。一実施形態では、癌は、髄膜腫、上衣腫、神経膠腫、神経芽腫またはびまん性内在性橋膠腫から選択される。一実施形態では、癌は、急性リンパ球性白血病、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群または骨髓増殖性疾患から選択される急性白血病である。一実施形態では、一実施形態では、癌は、ヒストンH3変異（例えば、変異H3.3 K27M）または後成的に抑制された非メチル化O(6)-メチルグルアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ(MGMT)遺伝子を有する。一実施形態では、対象は、精神障害を有するか、または精神障害を有するリスクがある。一実施形態では、精神障害は、精神病、統合失調症、双極性障害または大うつ病性障害から選択される。一実施形態では、対象は、感染症を有するか、または感染症を有するリスクがある。一実施形態では、感染症は細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陰性細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陽性細菌感染症である。一実施形態では、細菌感染症は、フェシウム菌(*Enterococcus faecium*)、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、アシнетバクター・バウマンニ(*Acinetobacter baumannii*)、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)およびエンテロバクター(*Enterobacter*)種からなる群より選択される細菌の感染症である。一実施形態では、細菌感染症はスタフィロコッカス(*Staphylococ-*

30

40

50

occus) 感染症である。一実施形態では、スタフィロコッカス (Staphylococcus) 感染症は、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症（例えば、メチシリソ耐性黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) (MRSA) 感染症）である。

【0011】

別の態様では、Gタンパク質共役受容体 (GPCR) またはGタンパク質共役受容体 (GPCR) シグナル伝達経路の活性の選択的調節を必要とする対象の疾患、障害または病態を治療または予防する方法が本発明により提供される。調節としては、限定はされないが、アゴニズム、部分的アゴニズム、逆アゴニズム、部分的拮抗作用、拮抗作用、二価性調節またはバイトピック調節が挙げられる。一実施形態では、この方法は、このような治療を必要とする対象に治療有効量の構造式 (10) の化合物もしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、対象は、精神障害を有するか、または精神障害を有するリスクがある。一実施形態では、精神障害は精神病である。一実施形態では、精神障害は統合失調症である。一実施形態では、対象は、感染症を有するか、または感染症を有するリスクがある。一実施形態では、感染症は細菌感染である。一実施形態では、感染症はグラム陰性細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陽性細菌感染症である。一実施形態では、細菌感染症は、フェシウム菌 (*Enterococcus faecium*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、アシнетバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) またはエンテロバクター (*Enterobacter*) 種から選択される細菌の感染症である。一実施形態では、細菌感染症はスタフィロコッカス (*Staphylococcus*) 感染症である。一実施形態では、スタフィロコッカス (*Staphylococcus*) 感染症は黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) (MRSA) 感染症）である。一実施形態では、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式 (10) の化合物、その薬学的に許容される塩またはその類似体などを投与することを含む。一実施形態では、GPCRはクラスA GPCRである。一実施形態では、GPCRは、GPR132、GPR91、MTNR1A、GPR162、GPR137、BAI3、LGR4、PTGIR、CXCR7またはその組合せである。一実施形態では、GPCRはGPR132 (G2Aとも呼ばれる) である。一実施形態では、GPCRはGPR91である。一実施形態では、GPCRはMTNR1Aである。一実施形態では、GPCRはCXCR7である。

【0012】

別の態様では、ドーパミン受容体またはドーパミン受容体シグナル伝達経路のメンバーの活性の選択的調節を必要とする対象の疾患、障害または病態を治療または予防する方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、このような治療を必要とする対象に治療有効量の構造式 (10) の化合物もしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、対象は、精神障害を有するか、または精神障害を有するリスクがある。一実施形態では、精神障害は精神病である。一実施形態では、精神障害は統合失調症である。一実施形態では、対象は、感染症を有するか、または感染症を有するリスクがある。一実施形態では、感染症は細菌感染である。一実施形態では、感染症はグラム陰性細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陽性細菌感染症である。一実施形態では、細菌感染症は、フェシウム菌 (*Enterococcus faecium*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、アシнетバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) およびエンテロバクター (*Enterobacter*) 種からなる群より選択される細菌の感染症である。一実施形態では、細菌感染症はス

10

20

30

40

50

タフィロコッカス (*Staphylococcus*) 感染症である。一実施形態では、スタフィロコッカス (*Staphylococcus*) 感染症は黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症 (例えば、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) (MRSA) 感染症) である。一実施形態では、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式 (10) の化合物、その薬学的に許容される塩またはその類似体を投与することを含む。一実施形態では、ドーパミン受容体は、ドーパミン受容体のD2様ファミリーのものである。

【0013】

別の態様では、肝線維症を治療もしくは予防する、または肝組織を再生する方法であって、このような治療を必要とする対象に治療有効量の構造式 (10) の化合物もしくは構造式 (100) の化合物 (例えば、TIC-10) もしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む方法が本発明により提供される。一実施形態では、化合物はCXCR7アゴニストである。

10

【0014】

別の態様では、必要とする対象の免疫系を刺激する (例えば、NK細胞を活性化する) 方法であって、対象に治療有効量の構造式 (10) の化合物もしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む方法が本発明により提供される。一実施形態では、化合物はGPR91アゴニストである。一実施形態では、化合物はONC213である。一実施形態では、対象は癌を有し、方法は癌免疫療法の方法である。一実施形態では、対象はウイルス感染症 (例えば、HIV) を有する。一実施形態では、対象は全身性エリテマトーデスを有する。一実施形態では、この方法は、対象にワクチン (例えば、癌ワクチン) を投与することをさらに含み、化合物をアジュバントとして投与する。

20

【0015】

別の態様では、病態を有する対象が本明細書に記載される治療計画に応答する可能性があるかどうかを明らかにする方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、(i) 対象から生体試料を採取すること；(ii) 試料中の少なくとも1つのドーパミン受容体またはGタンパク質共役受容体 (GPCR) の発現レベルを測定すること；(iii) 試料中で測定したレベルを所定の基準のものと比較すること；および(iv) 所定の基準のレベルに対して試料中で測定したレベルに基づき、対象が治療計画に応答する可能性があるかどうかを判定することを含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、対象は、精神障害を有するか、または精神障害を有するリスクがある。一実施形態では、対象は、感染症を有するか、または感染症を有するリスクがある。一実施形態では、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式 (10) の化合物、その薬学的に許容される塩またはその類似体などを投与することをさらに含む。一実施形態では、ドーパミン受容体はドーパミン受容体のD2様ファミリーのものである。一実施形態では、GPCRはクラスA GPCRである。一実施形態では、GPCRは、GPR132、GPR91、MTNR1A、GPR162、GPR137、BAI3、LGR4、PTGIR、CXCR7またはその組合せである。一実施形態では、GPCRは、GPR132、GPR91、MTNR1A、CXCR7またはその組合せである。一実施形態では、GPCRはGPR132である。

30

【0016】

別の態様では、本明細書に記載される治療計画の有効性を評価する、監視を実施する、または病態を有する対象の予後を予測する方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、(i) 対象から生体試料を採取すること；(ii) 試料中の少なくとも1つのドーパミン受容体またはGタンパク質共役受容体 (GPCR) の発現レベルを測定すること；(iii) 試料中で測定したレベルを所定の基準のものと比較すること；および(iv) 所定の基準のレベルに対して試料中で測定したレベルに基づき、予後を判定すること、または対象が治療計画に応答するかどうかを判定することを含む。一実施形態では、この方法は、(i) 対象から生体試料を採取すること；(ii) 試料中の少なくとも1つのドーパミン受容体の遺伝子コピー数または変異を測定すること；(iii) 試料中で

40

50

測定されたコピー数または見出された変異を所定の基準のものと比較すること；および(i v)所定の基準のものに対する測定されたコピー数または見出された変異に基づき、対象が治療計画に応答するかどうかを判定することを含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、対象は、精神障害を有するか、または精神障害を有するリスクがある。一実施形態では、対象は、感染症を有するか、または感染症を有するリスクがある。一実施形態では、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式(10)の化合物、その薬学的に許容される塩またはその類似体などを投与することを含む。一実施形態では、ドーパミン受容体は、DRD2、DRD2S、DRD2LおよびDRD3から選択される。一実施形態では、ドーパミン受容体は、ドーパミン受容体のD2様ファミリーのものである。一実施形態では、GPCRはクラスA GPCRである。一実施形態では、GPRは、GPR132、GPR91、MTNR1A、GPR162、GPR137、BAI3、LGR4、PTGIR、CXCR7またはその組合せである。

【0017】

別の態様では、病態に対する有望な治療剤をスクリーニングする方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、(i)少なくとも1つのGタンパク質共役受容体(GPCR)を病態に対する治療剤になると考えられる被験分子と接触させること；(ii)GPCRに対する被験化合物の結合親和性、相互作用またはGPCRシグナル伝達を測定すること；および(iii)被験分子の結合親和性、相互作用またはシグナル伝達を所定の閾値と比較することを含む。一実施形態では、被験分子による閾値と同等以上のGPCR調節またはGPCRシグナル伝達調節が、病態に対する治療剤の指標となる。一実施形態では、病態は癌である。一実施形態では、所定の閾値は、治療剤、例えば構造式(10)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはその類似体などのGPCR調節またはGPCRシグナル伝達調節である。一実施形態では、GPCRはクラスA GPCRである。一実施形態では、GPCRはGPR132である。一実施形態では、GPCRは、GPR132、GPR91、MTNR1A、GPR162、GPR137、BAI3、LGR4、PTGIR、CXCR7またはその組合せである。一実施形態では、GPCRはGPR91である。一実施形態では、GPCRはMTNR1Aである。一実施形態では、GPCRはCXCR7である。

【0018】

別の態様では、病態に対する有望な治療剤をスクリーニングする方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、(i)少なくとも1つのドーパミン受容体を病態に対する治療剤になるとと考えられる被験分子と接触させること；(ii)少なくとも1つのドーパミン受容体に対する被験分子の結合親和性、相互作用またはシグナル伝達を測定すること；および(iii)被験分子の結合親和性または相互作用を所定の閾値と比較することを含む。一実施形態では、被験分子による閾値と同等以上のドーパミン受容体の調節が、病態に対する治療剤の指標となる。一実施形態では、病態は癌である。一実施形態では、ドーパミン受容体は、ドーパミン受容体のD2様ファミリーのメンバーである。一実施形態では、所定の閾値は、治療剤、例えば構造式(10)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはその類似体などによるドーパミン受容体またはドーパミン受容体シグナル伝達の調節である。

【0019】

別の態様では、病態に対する有望な治療剤をスクリーニングする方法が本発明により提供される。プロセッサを用いる一実施形態では、この方法は、(i)計算によるドッキング法を用いて、病態に対する治療剤になるとと考えられる被験分子の1つまたは複数の3次元構造(コンホメーション)と、少なくとも1つのドーパミン受容体の3次元構造またはモデルとの結合または相互作用(存在する場合)をモデル化すること；(ii)計算法を用いて、被験分子構造と少なくとも1つのドーパミン受容体の構造またはモデルとの結合親和性または相互作用を推定すること；および(iii)計算法を用いて、被験分子の結合親和性または相互作用を所定の閾値と比較することを含み、被験分子による閾値と同等以

10

20

30

40

50

上のドーパミン受容体の調節が、病態に対する治療剤の指標となる。一実施形態では、病態は癌である。一実施形態では、ドーパミン受容体は、ドーパミン受容体のD₂様ファミリーのメンバーである。

【0020】

別の態様では、病態を有する対象を治療する方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、少なくとも1つのドーパミン受容体またはGタンパク質共役受容体(GPCR)を標的とする有効量の治療剤を投与することを含む。一実施形態では、治療剤は中和剤である。一実施形態では、治療剤は受容体のアンタゴニストである。一実施形態では、治療剤は、ドーパミンに関する受容体の競合阻害剤である。一実施形態では、治療剤は、ドーパミンに関する受容体の非競合阻害剤である。一実施形態では、治療剤は、ドーパミン受容体のD₁様ファミリーに関してドーパミン受容体のD₂様ファミリーに対して選択的である。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、対象は、精神障害を有するか、または精神障害を有するリスクがある。一実施形態では、対象は、感染症を有するか、または感染症を有するリスクがある。一実施形態では、ドーパミン受容体は、ドーパミン受容体のD₂様ファミリーのメンバーである。一実施形態では、GPCRはクラスA GPCRである。一実施形態では、GPCRはGPR132である。一実施形態では、GPCRはGPR91である。一実施形態では、GPCRはMTNR1Aである。一実施形態では、GPCRはCXCR7である。一実施形態では、GPCRは、GPR132、GPR91、MTNR1A、GPR162、GPR137、BAI3、LGR4、PTGIR、CXCR7またはその組合せである。一実施形態では、治療剤は、モノクローナル抗体(例えば、キメラ化またはヒト化モノクローナル抗体)、ポリクローナル抗体(例えば、キメラ化またはヒト化ポリクローナル抗体)または二重特異性抗体である。一実施形態では、治療剤は、抗体とコンジュゲートした抗癌剤などの薬物または活性薬剤である。一実施形態では、治療剤は、放射性物質コンジュゲート抗体または小分子コンジュゲート抗体である。一実施形態では、治療剤は、ドーパミン受容体またはGPCRに対する組換え抗体を発現するベクターである。一実施形態では、治療剤は、ドーパミン受容体またはGPCRを標的とする融合タンパク質またはペプチドである。一実施形態では、治療剤は、ドーパミン受容体またはGPCRを標的とするsiRNA、shRNAまたはアンチセンスオリゴヌクレオチドである。一実施形態では、ドーパミン受容体またはGPCRはCRISP-R干渉の標的となる。

【0021】

別の態様では、病態を有する対象を治療し治療の有効性を評価する方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、(i)本明細書に記載される治療方法により対象を治療すること、(ii)本明細書に記載されるように治療の有効性を評価することを含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式(10)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはその類似体などを投与することを含む。一実施形態では、測定された遺伝子発現のレベルもしくは遺伝子コピー数または見出された変異に基づき、投与する治療剤の用量、化合物(例えば、構造式(10)の化合物)の投与頻度またはその両方を選択または調節する。

【0022】

上記の概要および以下の本発明の実施形態の詳細な説明については、添付図面と併せて読むことで理解が深まるであろう。ただし、本発明は示される正確な配置および手段に限定されるものではないことが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】ONC201によるドーパミン受容体(DRD1、DRD2S、DRD2L、DRD3、DRD4およびDRD5)の拮抗作用を示す図である。

【図2】ベースライン時および単回ONC201投与(PO 125～625mg)後に

10

20

30

40

50

E L I S A により進行固形腫患者の末梢血中に検出された可溶性プロラクチンを示す図である。治療後のサンプリング時点には、治療の 6 時間後、1 日後、2 日後、7 日後および 21 日後が含まれる。

【図 3】Genomic of Drug Sensitivity in Cancer program (G D S C) 細胞系コレクションの腫瘍型の感受性を示す図である。治療 72 時間後に実施した細胞生存率アッセイから推定した平均 IC₅₀ 値により平均感受性を求めた。バーの上の数値は 1 腫瘍型当たりの細胞系の数を表す。

【図 4 A】O N C 2 0 1 が選択的 D R D 2 アンタゴニストであることを示す図であり、アレスチン動員レポーターアッセイ (10 μM O N C 2 0 1) を用いたオーファン G P C R もしくは既知 G P C R のアゴニズムまたは既知 G P C R の拮抗作用を示す。
10

【図 4 B】O N C 2 0 1 が選択的 D R D 2 アンタゴニストであることを示す図であり、アレスチン動員レポーターアッセイを用いた O N C 2 0 1 によるリガンド刺激ドーパミン受容体の拮抗作用を示す。

【図 4 C】O N C 2 0 1 が選択的 D R D 2 アンタゴニストであることを示す図であり、アレスチン動員レポーターを用いた O N C 2 0 1 による D R D 2 L 拮抗作用のシルド解析を示す。

【図 4 D】O N C 2 0 1 が選択的 D R D 2 アンタゴニストであることを示す図であり、cAMP 調節レポーターを用いた O N C 2 0 1 による D R D 2 L 拮抗作用のシルド解析を示す。

【図 5 A】G P C R およびその他の癌治療剤標的のなかで D R D 2 の O N C 2 0 1 拮抗作用が極めて特異的であることを示す図であり、アレスチン動員レポーターアッセイ (10 μM O N C 2 0 1) を用いた G P C R の拮抗作用を示す。
20

【図 5 B】G P C R およびその他の癌治療剤標的のなかで D R D 2 の O N C 2 0 1 拮抗作用が極めて特異的であることを示す図であり、アレスチン動員レポーターにおけるドーパミンによる D R D 2 L の O N C 2 0 1 媒介性拮抗作用の競合を示す。

【図 5 C】G P C R およびその他の癌治療剤標的のなかで D R D 2 の O N C 2 0 1 拮抗作用が極めて特異的であることを示す図であり、cAMP 調節レポーターにおけるドーパミンによる D R D 2 L の O N C 2 0 1 媒介性拮抗作用の競合を示す。

【図 5 D】G P C R およびその他の癌治療剤標的のなかで D R D 2 の O N C 2 0 1 拮抗作用が極めて特異的であることを示す図であり、核移行レポーターアッセイを用いた O N C 2 0 1 (2 μM または 20 μM) による核ホルモン受容体の拮抗作用またはアゴニズムを示す。
30

【図 5 E】G P C R およびその他の癌治療剤標的のなかで D R D 2 の O N C 2 0 1 拮抗作用が極めて特異的であることを示す図であり、O N C 2 0 1 (1 μM) によるキナーゼ酵素活性の in vitro 阻害を示す。

【図 5 F】G P C R およびその他の癌治療剤標的のなかで D R D 2 の O N C 2 0 1 拮抗作用が極めて特異的であることを示す図であり、アレスチン動員レポーターアッセイを用いた O N C 2 0 1 または生物活性を有さない O N C 2 0 1 直鎖異性体の D R D 2 L 拮抗活性を示す。

【図 6】D R D 2 発現の高い G B M 細胞系の方が O N C 2 0 1 に対する応答が高いことを示す図である。(A) O N C 2 0 1 濃度の関数としての N C I 6 0 G B M 細胞系の阻害。(B) 各 G B M 細胞系の Log O N C 2 0 1 G I₅₀ (M) 対 D R D 2 発現。R² = 0.8707.
40

【図 7】O N C 2 0 1 が G P C R のうちリスペリドンなどの他の D R D 2 アンタゴニストと比較して D R D 2 に対して優れた選択性を示すことを示す図である。

【図 8】O N C 2 0 1 は抗精神病 D R D 2 アンタゴニストのチオリダジンよりも腫瘍細胞に対する選択性が高いことを示す図である。

【図 9】D R D 2 カルシウム流動の O N C 2 0 1 阻害の最適化を示す図である。H E K - 2 9 3 T 細胞に野生型 D R D 2 (A) または対照 G P C R (B) の発現構築物をトランسفектした。100 pM ~ 100 μM の O N C 2 0 1 濃度について 0.1 nM および 1

nMのドーパミンでDRD2特異的カルシウム流動阻害を検討した。100 μMのONC201によりDRD2ドーパミン誘導性カルシウム流動が完全に阻害されたが、対照GPCRに対しては効果がみられなかった。

【図10】DRD2阻害剤の比較を示す図である。阻害剤のスピペロン(四角)、ドンペリドン(三角)およびONC201(丸)を種々の濃度で用いて、1nMのドーパミンでのDRD2特異的カルシウム流動阻害を検討した。無阻害剤での値(10-11Mとして示される)を100%の活性として用いて、個々のアッセイのデータを正規化した。

【図11】ドーパミン誘導性カルシウム流動に極めて重要なDRD2残基の特定を示す図である。(A) DRD2アラニンスキャンライブラリー全体にわたって、1nMのドーパミンでのドーパミン誘導性カルシウム流動を上記と同様にアッセイした。データは3回の実験の平均値を表す。変異体クローンが、ライブラリー全体の平均カルシウム流動値の下2標準偏差(AV-2SD)未満の流動値を示した場合、そのクローンにはカルシウム流動が欠損しているものと見なした。(B)特定された28の変異残基の位置がDRD3結晶構造(PDB id 3PBL; Chien, E. Y.ら(2010)Science 330:1091-5)上に示されている(緑色の球体)。D2R/D3Rアンタゴニストのエチクロプリドが青緑色で示されている。

【図12】ドーパミン誘導性カルシウム流動のONC201阻害に極めて重要なDRD2残基の特定を示す図である。(A) DRD2アラニンスキャンライブラリー全体にわたって、1nMのドーパミンでのドーパミン誘導性カルシウム流動を、100 μM ONC201が存在すること以外は上記と同様にアッセイした。データは、3回の実験の平均値を野生型DRD2の流動値に対して正規化したもの(%WT)を表す。変異体クローンが、ライブラリー全体の平均カルシウム流動値の上2標準偏差(AV+2SD)より大きい流動値を示した場合、そのクローンはONC201阻害に極めて重要であるものと見なした。(B)特定された8の変異残基の位置がDRD3結晶構造上に示されている(赤色の球体)。

【図13】基準化合物の(+)ブタクラモールと被験化合物のONC201二塩酸塩が[3H]メチルスピペロンに関して良好に競合したことを示す図であり、IC₅₀値はそれぞれ2.5nMおよび21 μMであった。

【図14】ONC201二塩酸塩とDRD2S受容体とのK_{on}およびK_{off}を求めた結合速度曲線を示す図である。

【図15】選択したGPCRおよびオーファンGPCRのバイオセンサーアッセイを用いた化合物活性を示す図である。所望のGPCRおよびオーファンGPCRのバイオセンサーアッセイを用いて、化合物をアンタゴニストおよびアゴニストモードで試験した。アゴニストアッセイでは、対照リガンドおよび媒体の存在下で観察された最大応答および最小応答に対してデータを正規化した。アンタゴニストアッセイでは、EC₈₀リガンドおよび媒体の存在下で観察された最大応答および最小応答に対してデータを正規化した。以下のEC₈₀濃度を用いた:CCR4アレスチン:0.0078 μM CCL22; CHR M2アレスチン:26 μMアセチルコリン; およびMC4Rアレスチン:0.0026 μMメラノタンII。

【図16】ONC206およびONC212がNCI60癌細胞系パネルの種々の腫瘍型に抗癌効果を示したことを示す図である。ONC203は不活性な陰性対照である。

【図17】ONC206はDRD2拮抗作用が改善されたイミプリドンであることを示す図である。ONC201の類似体であるONC206は、ハロペリドールなどの他の抗精神病薬と比較して、D2様ドーパミン受容体ファミリーに優れた拮抗作用を示し、D2様ドーパミン受容体に選択性の高い拮抗作用を保持している。

【図18】骨癌がONC201よりもONC206に対して応答性が高いことを示す図である。

【図19】ユーリング肉腫がONC206に対して最も応答性の高い骨癌サブタイプであることを示す図である。

【図20】ONC206の抗癌効果が16種類のユーリング肉腫細胞系のうち14種類で

10

20

30

40

50

ナノモル濃度の範囲内にあることを示す図である。ONC206は全細胞系でONC201よりも優れた効果を示した。

【図21】イミプリドンONC212がオーファンGPCRを標的とすることを示す図である。ONC212は、オーファンGPCR腫瘍抑制因子GPR132に高い選択性を示すアゴニストであり、DRD2とは結合しない。

【図22】ONC212がナノモル濃度で癌細胞(HCT116)に細胞死を誘導したが、正常細胞(MRC5)には誘導しなかったことを示す図である。

【図23】ONC212がナノモル濃度で、ONC201よりも早い時点での統合ストレス応答を誘導しAkt/ERKリン酸化を阻害することを示す図である。

【図24】ONC212が結腸直腸および乳癌の異種移植マウスモデルに経口およびIP抗腫瘍効果を示すことを示す図である。10

【図25】白血病がONC201よりもONC212に対して応答性が高いことを示す図である。

【図26】ONC212がサブタイプを問わず55種類の白血病細胞系にナノモル濃度範囲で抗腫瘍効果(およびONC201よりも優れた効果)を示すことを示す図である。

【図27-1】試験した9種類のイミプリドンによりGPCRが刺激または拮抗された(50%超)ことを示す図である。イミプリドンはロドプシン様クラスA GPCRを選択的に標的とする。

【図27-2】試験した9種類のイミプリドンによりGPCRが刺激または拮抗された(50%超)ことを示す図である。イミプリドンはロドプシン様クラスA GPCRを選択的に標的とする。20

【図28】再発性膠芽腫を有する対象の症例研究(実施例16)を示す図である。(A)対象の総腫瘍量のベースラインに対する腫瘍サイズ(%). 1サイクルは3週間である。(B)2つの悪性病変うち1つの病変のベースライン時、ONC201開始21週間後、27週間後および36週間後の造影MRIスキャン。

【図29A】ONC212が急性骨髓性白血病(AML)細胞系に抗腫瘍作用を示すことを示す図であり、ONC212またはシタラビンで処理したMV411 AML細胞の細胞生存率の比較を示す。

【図29B】ONC212が急性骨髓性白血病(AML)細胞系に抗腫瘍作用を示すことを示す図であり、ONC212で処理したMOLM14細胞、MV411 AML細胞、MRK5肺線維芽細胞およびHs27a骨髄細胞の細胞生存率の比較を示す。30

【図29C】ONC212が急性骨髓性白血病(AML)細胞系に抗腫瘍作用を示すことを示す図であり、ONC212(250nM)で4時間、8時間、24時間、48時間、72時間および96時間処理したMOLM14細胞およびMV411 AML細胞の細胞生存率を示す。

【図30A】ONC201抵抗性AML異種移植モデル(胸腺欠損ヌードマウス側腹部の皮下に移植したMV411 AML細胞(5×10^6 個))におけるONC212の効果を示す図である。図のようにONC212およびONC201を経口(PO)投与した。図示される日に腫瘍体積($n = 10$)を測定した。*は媒体に対して $p < 0.05$ であることを表す。

【図30B】ONC201抵抗性AML異種移植モデル(胸腺欠損ヌードマウス側腹部の皮下に移植したMV411 AML細胞(5×10^6 個))におけるONC212の効果を示す図である。図のようにONC212およびONC201を経口(PO)投与した。図示される日に腫瘍体積($n = 10$)を測定した。*は媒体に対して $p < 0.05$ であることを表す。40

【図30C】ONC201抵抗性AML異種移植モデル(胸腺欠損ヌードマウス側腹部の皮下に移植したMV411 AML細胞(5×10^6 個))におけるONC212の効果を示す図である。図のようにONC212およびONC201を経口(PO)投与した。図示される日に体重($n = 10$)を測定した。

【図31】ユーリング肉腫異種移植モデル(胸腺欠損ヌードマウス側腹部の皮下に移植し50

たMHH-ES-1ユーリング肉腫細胞(5×10^6 個))におけるONC206の効果を示す図である。図のようにONC206(PO)およびメトトレキサート(IV)を第1日および第13日に投与した。図示される日に腫瘍体積(A)および体重(B)(n=4)を測定した。

【図32】アレスチン動員レポーターアッセイを用いたONC213(10μM)のGPCRプロファイルを示す図である。

【図33】ONC213はin vitroでHCT116/RPMI8226癌細胞にONC212と同程度の抗癌効力を示したが、正常細胞に対するin vitro毒性がONC212よりも低かったことを示す図である。

【図34】アレスチン動員レポーターアッセイを用いたONC237(10μM)のGPCRプロファイルを示す図である。

10

【図35】アレスチン動員レポーターアッセイを用いたONC236(10μM)のGPCRプロファイルを示す図である。

【図36】アレスチン動員レポーターアッセイを用いたONC234(10μM)のGPCRプロファイルを示す図である。

【図37】アレスチン動員レポーターアッセイを用いたONC201直鎖異性体(TIC-10)(10μM)のGPCRプロファイルを示す図である。

【図38】数種類のイミプリドンのGPCRヒットの数を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本明細書で使用される科学用語および技術用語は、当業者により一般的に理解される意味を有するものとする。このような用語は、例としてJ. Sambrook and D.W. Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 3rd Ed., 2001; F.M. Ausubel, Ed., Short Protocols in Molecular Biology, Current Protocols; 5th Ed., 2002; B. Albertsら、Molecular Biology of the Cell, 4th Ed., Garland, 2002; D.L. Nelson and M.M. Cox, Lehninger Principles of Biochemistry, 4th Ed., W.H. Freeman & Company, 2004; Engelke, D.R., RNA Interference(RNAi): Nuts and Bolts of RNAi Technology, DNA Press LLC, Eagleville, PA., 2003; Herdewijnen, P. (Ed.), Oligonucleotide Synthesis: Methods and Applications, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2004; A. Nagy, M. Gertsenstein, K. Vintersten, R. Behringher, Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Dec. 15, 2002, ISBN-10: 0879695919; Kurstad Turkson (Ed.), Embryonic stem cells: methods and protocols in Methods Mol Biol. 2002; 185, Humana Press; Current Protocols in Stem Cell Biology, ISBN: 9780470151808および米国特許第8,673,923号を含めた種々の標準的参考文献の文脈中にみられ使用されているものである。上記の文献の内容はそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0025】

「置換」という用語は、指定原子の通常の原子価を超えず、置換により安定な化合物を生ずる限りにおいて、指定原子上のいずれか1個または複数個の水素を示された基から選択

30

40

50

される基で置き換えることを意味する。置換基がケト(すなわち、=O)である場合、原子上の2個の水素が置換される。ケト置換基は芳香族部分上には存在しない。環二重結合とは、2個の隣接する環原子(例えば、C=C、C=NまたはN=N)の間で形成される二重結合のことである。

【0026】

化合物の構成要素中または式中に変数(例えば、R⁴)が2回以上出現する場合、出現毎のその定義は、その他のすべての出現でのその定義とは独立したものである。したがって、例えば、ある基が0~3個のR⁴部分で置換されていることが示される場合、その基は任意選択で、最大3個のR⁴部分で置換されていてよく、出現毎のR⁴は、R⁴の定義からは独立的に選択される。置換基および/または変数の組合せも許容されるが、それはそのような組合せにより安定な化合物が得られる場合に限られる。

10

【0027】

原子または化学部分が下付き文字の数値範囲を伴う場合(例えば、C_{1~6})、その範囲内の各数値およびすべての中間範囲が包含されることが理解されよう。例えば、「C_{1~6}アルキル」は、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および5~6個の炭素を有するアルキル基を含むことを意味する。

【0028】

「アルキル」という用語は、明記される数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含む。例えば、C_{1~6}アルキルは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅およびC₆アルキル基を含むものとする。アルキル基の例としては、限定はされないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、s-ペンチル、ネオペンチルおよびn-ヘキシルが挙げられる。特定の場合には、直鎖または分枝鎖アルキルは、その主鎖内に6個以下の炭素原子を有し(例えば、直鎖ではC_{1~C6}、分枝鎖ではC_{3~C6})、別の場合には、直鎖または分枝鎖アルキルは、4個以下の炭素原子を有する。同様に、シクロアルキルは、その環構造内に3~8個の炭素原子を有し、他の場合には、シクロアルキルは、環構造内に5または6個の炭素を有する。最も好ましいのは、C_{1~6}アルキル、特にエチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルおよびシクロプロピルメチルである。

20

【0029】

「置換アルキル」という用語は、上で定義したアルキルであって、ハロゲン、-OH、アルコキシ、-NH₂、-N(CH₃)₂、-C(=O)OH、トリフルオロメチル、-CN、-C(=O)O(C_{1~C4})アルキル、-C(=O)NH₂、-SO₂NH₂、-C(=NH)NH₂および-NO₂から選択される1、2または3個の置換基により置換されており、好ましくは、ハロゲン、-OH、アルコキシ、-NH₂、トリフルオロメチル、-N(CH₃)₂および-C(=O)OHから選択される置換基、より好ましくはハロゲン、アルコキシおよび-OHから選択される置換基を1または2個含む、アルキルを意味する。置換アルキルの例としては、限定はされないが、2,2-ジフルオロプロピル、2-カルボキシシクロペンチルおよび3-クロロプロピルが挙げられる。

30

【0030】

「低級アルキル」とは、炭素数が別途明記されない限り、その主鎖構造中に1~6個の炭素原子、好ましくは1~4個の炭素原子を有する、上で定義されたアルキル基のことである。「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は、炭素原子2~6個、好ましくは炭素原子2~4個の鎖長を有する。

40

【0031】

「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を含むこと以外は上記のアルキル基と長さおよび可能な置換が類似している、不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルケニル」という用語は、直鎖アルケニル基(例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル)、分岐鎖アルケニル基、シ

50

クロアルケニル（例えば、脂環式）基（例えば、シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル）、アルキルまたはアルケニル置換シクロアルケニル基およびシクロアルキルまたはシクロアルケニル置換アルケニル基を含む。特定の場合には、直鎖または分枝鎖アルケニル基は、その主鎖内に6個以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖ではC₂～C₆、分枝鎖ではC₃～C₆）。同様に、シクロアルケニル基は、その環構造内に3～8個の炭素原子を有し、いくつかの実施形態では、シクロアルケニル基は、環構造内に5または6個の炭素を有する。「C₂～C₆」という用語は、2～6個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。「C₃～C₆」という用語は、3～6個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。

【0032】

10

「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を含むこと以外は上記のアルキル基と長さおよび可能な置換が類似している、不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルキニル」は、直鎖アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニル、デシニル）、分岐鎖アルキニル基およびシクロアルキルまたはシクロアルケニル置換アルキニル基を含む。特定の実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキニル基は、その主鎖内に6個以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖ではC₂～C₆、分岐鎖ではC₃～C₆）。「C₂～C₆」という用語は、2～6個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。「C₃～C₆」という用語は、3～6個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。

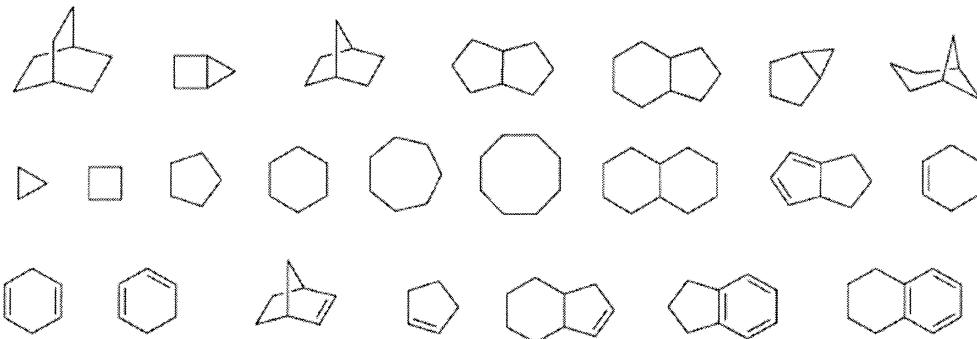
【0033】

20

「シクロアルキル」という用語は、環を形成する各原子（すなわち、骨格原子）が炭素原子である単環式または多環式の非芳香族ラジカルを指す。いくつかの場合には、シクロアルキル基は飽和または部分不飽和である。他の場合には、シクロアルキル基は芳香環と融合している。シクロアルキル基は、3～10個の環原子を有する基を含む。シクロアルキル基の例としては、限定はされないが、下記の部分が挙げられる。

【0034】

【化2】



30

【0035】

単環式シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。二環式シクロアルキルとしては、限定はされないが、テトラヒドロナフチル、インダニルおよびテトラヒドロペンタレンが挙げられる。多環式シクロアルキルとしては、アダマンタンおよびノルボルナンが挙げられる。シクロアルキルという用語は、「不飽和非芳香族カルボシクリル」または「非芳香族不飽和カルボシクリル」基を含み、これらはともに、本明細書で定義され少なくとも1つの炭素間二重結合または1つの炭素間三重結合を含む非芳香族炭素環を指す。

40

【0036】

「シクロアルキルアルキル」という用語は、シクロアルキル基で置換されたアルキル基を指す。シクロアルキルアルキル基の例としては、シクロプロピルアルキル、シクロヘキシルアルキルが挙げられる。

50

【 0 0 3 7 】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、1つまたは複数の環形成原子がO、NまたはS原子などのヘテロ原子である非芳香族複素環を指す。ヘテロシクロアルキル基は、単環式または多環式（例えば、2、3または4個の融合環）環系およびスピロ環を含む。ヘテロシクロアルキル基の例としては、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、1,3-ベンゾジオキソール、ベンゾ-1,4-ジオキサン、ピペリジニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニルおよびイミダゾリジニルが挙げられる。ヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族複素環と融合した（すなわち、非芳香族複素環と共に結合を有する）1つまたは複数の芳香環を有する部分、例えば、複素環のキノリル、イソキノリルおよびベンゾ誘導体も含まれ得る。1つまたは複数の融合芳香族環を有するヘテロシクロアルキル基は、芳香族または非芳香族部分を介して結合している。ヘテロシクロアルキルの定義には、1個または複数個の環形成原子が1つもしくは2つのオキソまたはスルフィド基により置換され得る部分も含まれる。いくつかの場合には、ヘテロシクロアルキル基は、1～約20個の炭素原子を有し、さらなる場合には、約3～約20個の炭素原子を有する。いくつかの場合には、ヘテロシクロアルキル基は、3～約20個、3～約14個、3～7個、または5～6個の環形成原子を含む。いくつかの場合には、ヘテロシクロアルキル基は、1～約4個、1～約3個、または1～2個のヘテロ原子を含む。いくつかの場合には、ヘテロシクロアルキル基は、0～3個の二重結合を含む。いくつかの場合には、ヘテロシクロアルキル基は、0～2個の三重結合を含む。

10

【 0 0 3 8 】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」という用語は、ヘテロシクロアルキルで置換されたアルキル基を指す。ヘテロシクロアルキルアルキルの例としては、モルホリノアルキルおよびピペラジニルアルキルなどが挙げられる。

20

【 0 0 3 9 】

「アリール」という用語は、単環式または多環式（例えば、2、3または4個の融合環）の芳香族炭化水素、例えばフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニルなどを指す。いくつかの場合には、アリール基は6～約20個の炭素原子を有する。

30

【 0 0 4 0 】

「アリールアルキル」という用語は、アリール基で置換されたアルキル基を指す。アリールアルキル基の例としては、ベンジルおよびフェニルエチルが挙げられる。

【 0 0 4 1 】

「ヘテロアリール」という用語は、O、SまたはNなどのヘテロ原子環員を少なくとも1つ有する芳香族複素環を指す。ヘテロアリール基は、単環または多環（例えば、2、3または4個の融合環）系を含む。ヘテロアリール基中の環形成N原子は、酸化されてN-Oキソ部分を形成していてもよい。ヘテロアリール基の例としては、ピリジル、N-Oキソピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、ブリニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリニルが挙げられる。いくつかの場合には、ヘテロアリール基は、1～約20個の炭素原子を有し、さらなる場合には、約3～約20個の炭素原子を有する。いくつかの場合には、ヘテロアリール基は、3～約14個、3～7個、または5～6個の環形成原子を含む。いくつかの場合には、ヘテロアリール基は、1～約4個、1～約3個または1～2個のヘテロ原子を含む。

40

【 0 0 4 2 】

「ヘテロアリールアルキル」基は、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を指す。ヘテロアリールアルキル基の例にはピリジルメチルがある。

50

【0043】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)またはヨウ素(I)原子、好ましくはF、ClまたはBr、より好ましくはFまたはClを指す。「過ハロゲン化」という用語は、水素がすべてハロゲンで置換されている部分を指す。「ハロアルキル」という用語は、ハロゲンが炭化水素主鎖の1個または複数個の炭素上の水素と置き換わっているアルキル部分を指す。C₁～C₆ハロアルキルは、6個以下の主鎖炭素原子および1個または複数個の主鎖炭素上の水素と置き換わっているハロゲンを有する直鎖または分岐鎖アルキルを含む。

【0044】

「アルコキシ」または「アルコキシリ」이라는 용어는, 산소 원자와共有 결합한 치환 또는 비치환 알코올, 알케닐 및 알킬릴 기를 포함합니다. C₁～C₆ 알코キ시는, 탄화수소 주쇄의 6개 이하의 탄소 원자를 포함하는 부분을 나타냅니다. 알코키시기(또는 알코키シリ라지칼)의 예로는, 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로포크시, 브로포크시 및 펜토크시기 등이 언급됩니다. 좋은 예는 (C₁～C₃) 알코키시, 특히 에톡시 및 메톡시입니다. 치환 알코키시기의 예로는, 화학 치환 알코키시기 등이 언급됩니다.

10

【0045】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシリ」という用語は、-OHまたは-O-を有する基を含む。

【0046】

「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物が既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換されることにより改変されている、化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、限定はされないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩が挙げられる。薬学的に許容される塩としては、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成された親化合物の従来の非毒性塩が挙げられる。薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含む親化合物から従来の化学的方法により合成され得る。一般に、このような塩は、遊離の酸または塩基形態のこれらの化合物を化学量論量の適切な塩基または酸と、水中もしくは有機溶媒中またはこの2つの混合物中で反応させることにより調製することができ、通常、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストは、それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれる Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., 1985, p. 1418, Journal of Pharmaceutical Science, 66: 2 (1977) および P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 2nd Revised edition, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA (2011) にみることができる。

20

30

【0047】

適切な無機酸の例としては、塩酸、硫酸、リン酸、または臭化水素酸が挙げられ、適切な有機酸の例としては、カルボン酸、スルホン酸またはスルホン酸、例えば酢酸、酒石酸、乳酸、プロピオン酸、グリコール酸、マロン酸、マレイン酸、フマル酸、タンニン酸、コハク酸、アルギン酸、安息香酸、2-フェノキシ安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、クエン酸、マレイン酸、サリチル酸、トリフルオロ酢酸、3-アミノサリチル酸、アスコルビン酸、エンボン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、シュウ酸、グルコン酸、アミノ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸またはナフタレン-2-スルホン酸などが挙げられる。適切な無機塩基の例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよびアンモニアが挙げられ、適切な有機塩基

40

50

の例としては、アミン、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、キノリン、イソキノリン、-ピコリン、-ピコリン、-ピコリン、キナルジンまたはピリミジンなどの第三級アミンが挙げられる。

【0048】

「抗体」という用語は、抗体の天然の生物学的形態を構成する構造を包含する。ヒトおよびマウスを含めた大部分の哺乳動物では、この形態は四量体であり、2つの免疫グロブリン鎖からなる同一2つの対で構成され、各対は1つの軽鎖と1つの重鎖を有し、各軽鎖は免疫グロブリンドメインV_LおよびC_Lを含み、各重鎖は免疫グロブリンドメインV_H、C₁、C₂およびC₃を含む。各対では、軽鎖および重鎖の可変領域(V_LおよびV_H)が一緒に抗原との結合を担い、定常領域(C_L、C₁、C₂およびC₃、特にC₂およびC₃)が抗体エフェクター機能を担っている。一部の哺乳動物、例えばラクダおよびラマでは、完全長抗体が2つの重鎖のみで構成されていることがあり、各重鎖は免疫グロブリンドメインV_H、C₂およびC₃を含む。本明細書では、「免疫グロブリン(Ig)」は、実質的に免疫グロブリン遺伝子によってコードされる1つまたは複数のポリペプチドからなるタンパク質を意味する。免疫グロブリンとしては、限定はされないが抗体が、挙げられる。免疫グロブリンは、完全長抗体、抗体フラグメントならびにV_H、C₁、C₂、C₃、V_LおよびC_Lを含めた個々の免疫グロブリンドメインを含めたいいくつかの構造形態を有し得る。

10

【0049】

重鎖定常ドメインのアミノ酸配列に基づき、インタクト抗体を様々な「クラス」に割り当てることができる。インタクト抗体にはIgA、IgD、IgE、IgGおよびIgMの5つの主要なクラス(アイソタイプ)があり、そのいくつかのものはさらに「サブクラス」、例えばIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgAおよびIgA2に分けることができる。様々な抗体クラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマおよびミューと呼ばれる。様々なクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造および3次元立体配置は当業者に周知である。

20

【0050】

「抗体」または「抗原結合フラグメント」という用語はそれぞれインタクト分子およびその機能的フラグメント、例えば所望の標的と特異的に相互作用することが可能なFab、scFv-Fc二価分子、F(ab')₂およびFvなどを指す。いくつかの場合には、抗原結合フラグメントは、

30

(1) 抗体分子の一価抗原結合フラグメントを含み、全抗体を酵素パパインで消化してインタクト軽鎖および1つの重鎖の一部分を得ることにより作製することができるフラグメントである、Fab；

(2) 全抗体をペプシンで処理し、次いで還元してインタクト軽鎖および重鎖の一部分を得ることにより得られる抗体分子のフラグメントである、Fab'；1抗体分子当たり2つのFab'フラグメントが得られる；

(3) 全抗体を酵素ペプシンで処理し、次いで還元を実施せずに得られる抗体のフラグメントである、(Fab')₂；Fab(ab')₂は、2つのジスルフィド結合により結合した2つのFab'フラグメントからなる二量体である；

40

(4) 2つの鎖として発現した軽鎖可変領域と重鎖可変領域とを含む遺伝子操作されたフラグメントである、Fv；

(5) 遺伝的に融合した一本鎖分子として適切なポリペプチドリンカーにより連結された軽鎖可変領域と重鎖可変領域とを含む遺伝子操作された分子である、一本鎖抗体(「SCA」)；ならびに

(6) 一本鎖Fv(scFv)と、IgGなどの免疫グロブリン(Ig)に由来するヒンジ領域およびFc領域とを融合することにより作製される、scFv-Fcを含む。

【0051】

一実施形態では、本発明により提供される抗体はモノクローナル抗体である。一実施形態

50

では、本発明により提供される抗原結合フラグメントは、一本鎖 F v (s c F v)、ダイアボディ、タンデム s c F v 、 s c F v - F c 二価分子、 F a b 、 F a b' 、 F v 、 F (a b')₂ または抗原結合足場（例えば、アフィボディ、モノボディ、アンチカリン、 D A R P i n 、 K n o t t i n ）である。

【 0 0 5 2 】

「結合する」、「結合」またはその文法的等価物という用語は、互いに直接的または間接的に親和性を有する組成物を指す。「特異的結合」とは、2分子間の結合が選択的なものである場合を指す。特異的結合の具体例は抗体と抗原との間に起こる。特異的結合は通常、解離定数 (K_D) が約 1×10^{-5} M 未満または約 1×10^{-6} M もしくは 1×10^{-7} M 未満である場合に非特異的結合と識別することができる。特異的結合は、例えば、化学的架橋の有無を問わない E L I S A 、免疫沈降、共沈殿およびツーハイブリッドアッセイにより検出することができる。適切な対照を用いて「特異的」結合と「非特異的」結合を識別することができる。「親和性」とは、2つの分子、例えば抗原とその抗体などの結合相互作用の強さのことであり、抗体と2つ以上の結合部位を有する他の分子について、リガンドと1つの特定の結合部位との結合の強さとして定義される。リガンドと抗体または他の分子との非共有結合は通常、共有結合ほど強くはないが、「高親和性」とは、阻害 E L I S A により求められる 10^4 M⁻¹ 超、通常 $10^5 \sim 10^{11}$ M⁻¹ の親和性定数 (K_a) またはスキヤッチャードプロットなどの同等の技術により、もしくは K_a の逆数である K_d / 解離定数を用いて求められるこれと同等の親和性を有する抗体または他の分子と結合するリガンドに対するものである。

10

【 0 0 5 3 】

結合、阻害、刺激または調節に関する「選択的」という用語は、それぞれ第一の活性が第二の活性よりも優先的に結合、阻害、刺激または調節する（例えば、ある受容体が別の受容体と優先的に結合する；他の受容体よりも優先的に阻害する；または野生型よりも優先的に変異体を阻害する、もしくはその逆）ことを意味する。いくつかの場合には、結合は、所望の分子標的または経路に対して所望しない分子標的または経路の2倍超選択的、5倍超選択的、10倍超選択的、50倍超選択的、100倍超選択的または1000倍超選択的である。いくつかの場合には、化合物は、同じ条件下で第二の標的または経路の少なくとも2倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、第一の分子標的と結合する、または経路に影響を及ぼす。好ましい実施形態では、ドーパミン受容体の D₂ 様ファミリーまたはそのメンバーとの結合は、ドーパミン受容体の D₁ 様ファミリーまたはそのメンバーよりも上記のいずれかの量だけ選択的なものとなることが理解されよう。分子標的または経路の i n v i t r o または i n v i v o の活性は、任意の適切な再現性のある手段により測定され得る。

20

【 0 0 5 4 】

「調節」という用語は、分子標的または経路の活性を「刺激」または「阻害」することを指す。例えば、ある組成物が分子標的または経路の活性を、その組成物が存在しないこと以外は同じ条件下でのその分子標的または経路の活性の少なくとも 10 % 、少なくとも約 20 % 、少なくとも約 25 % 、少なくとも約 30 % 、少なくとも約 40 % 、少なくとも約 50 % 、少なくとも約 60 % 、少なくとも約 70 % 、少なくとも約 75 % 、少なくとも約 80 % 、少なくとも約 90 % 、少なくとも約 95 % 、少なくとも約 98 % もしくは約 99 % またはそれ以上刺激または阻害する場合、その組成物はその標的または経路の活性を調節することになる。別の例では、ある組成物が分子標的または経路を、その組成物が存在しないこと以外は同じ条件下でのその分子標的または経路の活性の少なくとも 2 倍、少なくとも 5 倍、少なくとも 10 倍、少なくとも 20 倍、少なくとも 50 倍、少なくとも 100 倍刺激または阻害する場合、その組成物はその標的または経路の活性を調節することになる。分子標的または経路の活性は、任意の再現性のある手段により測定され得る。例えば、分子標的または経路の活性は、その活性を測定するのに適した当該技術分野で公知のアッセイにより i n v i t r o または i n v i v o で測定され得る。対照試料（組成物で処理していないもの）に相対活性値 100 % を割り当てることができる。

30

40

50

【 0 0 5 5 】

一実施形態では、抗体、抗原結合フラグメントまたはアフィニティータグは、0.1 nM ~ 10 mM、0.1 nM ~ 1 mMまたは0.1 nMの範囲内のK_Dでその標的と結合する。一実施形態では、抗体、抗原結合フラグメントまたはアフィニティータグは、0.1 ~ 2 nM、0.1 ~ 1 nM、0.05 ~ 1 nM、0.1 ~ 0.5 nMまたは0.1 ~ 0.2 nMのK_Dでその標的と結合する。一実施形態では、抗体、抗原結合フラグメントまたはアフィニティータグは直接その標的と結合する。一実施形態では、抗体、抗原結合フラグメントまたはアフィニティータグは間接的にその標的と結合し、例えば、標的に結合した抗体と結合する二次抗体として結合する。

【 0 0 5 6 】

「標識」という語は、核酸プローブまたは抗体などの試薬と直接的または間接的にコンジュゲートまたは融合し、それがコンジュゲートまたは融合した試薬の検出しやすくする化合物または組成物を指す。標識は、それ自体が検出可能なもの（例えば、放射性同位元素または蛍光標識）であっても、あるいは酵素標識の場合、検出可能な基質の化合物または組成物の化学変化を触媒するものであってもよい。

【 0 0 5 7 】

「プローブ」という用語は、ストリンジエントな条件下で標的核酸配列とハイブリダイズする特定のヌクレオチド配列を含む、合成の核酸または生物学的に生成した核酸を指す。「標識プローブ」、「検出可能な標識と作動可能に連結された核酸プローブ」または「検出可能な標識と作動可能に連結された核酸鎖」という用語は、検出用のマーカー部分または「検出可能な標識」を用いて調製されるプローブを指す。マーカー部分は、5'末端、3'末端、内部またはその組合せのいずれかに結合している。つまり、1つのプローブが複数のマーカー部分と結合し得る。好ましい部分としてフルオロフォアなどの識別標識がある。標識プローブは、1つまたは複数のマーカー部分で標識された複数の異なる核酸配列も含み得る。各マーカー部分は、同じであっても異なっていてもよい。異なるプローブ（例えば、核酸配列）をそれぞれ異なるマーカー部分で標識するのが有益であり得る。このことは、各プローブ上に単一の識別可能な部分を設けることにより達成することができる。例えば、プローブAを部分Xと結合させ、プローブBを部分Yと結合させる。あるいは、プローブAを部分XおよびYと結合させ、プローブBを部分ZおよびWと結合させる。あるいは、プローブAを部分XおよびYと結合させ、プローブBを部分YおよびZと結合させる。上記のプローブ「A」および「B」はいずれも、識別可能で固有に標識されたものとなる。

【 0 0 5 8 】

「組織試料」は、対象または患者の組織から採取され、好ましくは染色体物質を有する有核細胞を含む、類似した細胞の収集物を意味する。4つの主要なヒト組織には、(1)上皮；(2)血管、骨および軟骨を含めた結合組織；(3)筋肉組織；ならびに(4)神経組織がある。組織試料源は、新鮮な、凍結した、および／または保存した臓器または組織試料あるいは生検もしくは吸引から得られた固形組織；血液あるいは血液成分；脳脊髄液、羊水、腹水あるいは間質液などの体液；対象の妊娠あるいは発生時の細胞であり得る。組織試料は、初代の、または培養した細胞または細胞系であり得る。組織試料は、天然状態では本来組織と混ざることのない化合物、例えば、保存剤、抗凝固、緩衝剤、固定液、栄養素または抗生物質などを含有し得る。組織試料の「切片」は、組織試料の単一の部分または破片、例えば、組織試料から切り出した組織または細胞の薄片を意味する。組織試料の複数の切片を採取し、解析に供し得る。「細胞系」は、適切な新鮮な培地および空間を与えれば増殖する永久的に樹立された細胞培養を指す。

【 0 0 5 9 】

検出方法

【 0 0 6 0 】

種々の態様では、生体試料中の標的受容体（例えば、ドーパミン受容体またはG P C R）を検出または測定する方法が本発明により提供される。試料を標的検出試薬、例えば、抗

10

20

30

40

50

体またはそのフラグメントおよび標識試薬と接触させることにより標的を検出する。標的試薬の有無により標的の有無を検出する。いくつかの場合には、試料を標的検出試薬および標識試薬と同時に接触させ、例えば、検出試薬は一次抗体であり、標識試薬はそれとコンジュゲートした蛍光色素である。あるいは、生体試料を標的検出試薬および標識試薬と順次接触させ、例えば、検出試薬は一次抗体であり、標識試薬は二次抗体を含む。例えば、試料を検出試薬（および標識試薬）と標的との間で複合体が形成される条件下、いくつかの場合には標識試薬とともに、検出試薬とインキュベートする。複合体形成後、試料を任意選択で1回または複数回洗浄して未結合の検出試薬（および標識試薬）を除去する。試料をさらに、標的に結合した検出試薬と特異的に結合する試薬と接触させる場合、試料を任意選択で1回または複数回洗浄して未結合の標識試薬を除去し得る。次いで、標識試薬を検出することにより試料中の標的の有無を判定する。

【 0 0 6 1 】

本明細書に記載される方法により試料中の複数の標的が検出される。記載される方法を用いて、生体試料を追加の検出試薬、次いでその追加の検出試薬に特異的な追加の標識試薬と接触させることにより複数の標的が特定される。

【 0 0 6 2 】

検出部分、すなわち検出可能な標識は、標的の特定および／または定量化を容易にする物質である。検出部分は、直接観察または測定されるか、間接的に観察または測定される。検出部分としては、限定はされないが、放射線測定装置で測定することができる放射標識；分光光度計で視覚的に観察または測定することができる色素、染料またはその他の色原体；スピニン標識分析器で測定することができるスピニン標識；および適切な分子付加体の励起により出力シグナルが発生し、それを染料によって吸収される光による励起により可視化することができる、または標準的な蛍光光度計もしくは撮像システムで測定することができる、蛍光部分が挙げられる。検出部分は、蛍光体もしくは蛍光団などの発光物質；生物発光物質；シグナル化合物の化学修飾により出力シグナルが発生する化学発光物質；金属含有物質；または無色基質からの有色生成物の形成などの酵素依存性二次的シグナル発生が起こる酵素であり得る。検出部分は、コロイド金、マイクロスフェア、量子ドットまたはナノ結晶もしくは蛍光体などの無機結晶を含めた化学的もしくは生化学的粒子または不活性粒子の形態もとり得る。検出部分または検出可能な標識という用語は、標識分子と選択的に結合することができ、後から加えた標識分子を用いて検出可能なシグナルを発生させる、「タグ」またはハプテンも指し得る。例えば、ビオチン、イミノビオチンまたはデスチオビオチンをタグとして使用し、次いで西洋ワサビペルオキシダーゼ（H R P）のアビジンまたはストレプトアビジンコンジュゲートを用いてタグと結合させ、次いで発色基質（例えば、テトラメチルベンジジン）またはA m p l e x R e d もしくはA m p l e x G o l d（M o l e c u l a r P r o b e s社）などの蛍光発生基質を用いてH R Pの存在を検出することができる。同様に、タグはハプテンまたは抗原（例えば、ジゴキシゲニン）であってもよく、酵素、蛍光物質または放射性物質で標識した抗体を用いてタグと結合させることができる。多数の標識が当業者に知られており、限定はされないが、粒子、蛍光色素、ハプテン、酵素ならびにその発色基質、蛍光発生基質および化学発光基質がこれに含まれる。

【 0 0 6 3 】

フルオロフォアは、280 nm超の吸収最大値を示す化学的部分であり、標識試薬と共有結合してもそのスペクトル特性を保持する。フルオロフォアとしては、ピレン、アントラセン、ナフタレン、アクリジン、スチルベン、インドールまたはベンズインドール、オキサゾールまたはベンゾオキサゾール、チアゾールまたはベンゾチアゾール、ポルフィリン、シアニン、ペリレン、4 - アミノ - 7 - ニトロベンゾ - 2 - オキサ - 1 , 3 - ジアゾール（N B D）、カルボシアニン、カルボスチリル、サリチラート、アントラニラート、アズレン、ピリジン、キノリン、ボラポリアザインダセン、キサンテン、オキサジンまたはベンゾオキサジン、カルバジン、フェナレノン、クマリン、ベンゾフランおよびベンズフェナレノンならびにその誘導体が挙げられる。オキサジンとしては、レゾルフィン、アミ

10

20

30

40

50

ノオキサジノン、ジアミノオキサジンおよびそのベンゾ置換類似体が挙げられる。

【0064】

フルオロフォアがキサンテンである場合、フルオロフォアは、フルオレセイン、ロードールまたはローダミンであり得る。フルオレセインとしては、ベンゾフルオレセインもしくはジベンゾフルオレセイン、セミナフトフルオレセインまたはナフトフルオレセインが挙げられる。同様に、ロードールとしては、セミナフトローダフルオルが挙げられる。あるいは、フルオロフォアは、キサンテンの9位で単共有結合を介して結合したキサンテンである。好ましいキサンテンとしては、3H-キサンテン-6-オール-3-オンの誘導体、6-アミノ-3H-キサンテン-3-オンの誘導体または6-アミノ-3H-キサンテン-3-イミンの誘導体が挙げられる。フルオロフォアとしては、キサンテン(ロードール、ローダミン、フルオレセインおよびその誘導体)クマリン、シアニン、ビレン、オキサジンおよびボラポリアザインダセンが挙げられる。さらに、フルオロフォアは、スルホン化キサンテン、フッ素化キサンテン、スルホン化クマリン、フッ素化クマリンおよびスルホン化シアニンであり得る。標識試薬のフルオロフォアの選択によって、その標識試薬の吸収および蛍光放出特性が決まる。フルオロフォア標識の物理的特性としては、スペクトル特性(吸収、放出およびストークスシフト)、蛍光強度、寿命、偏光および光退色速度が挙げられ、これらはいずれも、あるフルオロフォアを別のフルオロフォアから区別するのに用いることができる。10

【0065】

フルオロフォアには通常、1つまたは複数の芳香族環または芳香族複素環が含まれており、これらの環は任意選択で、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アルキル、ペルフルオロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールアルキル、アシリル、アリールもしくはヘテロアリール環系、ベンゾまたはフルオロフォア上に通常存在する当該技術分野で公知のその他の置換基を含めた種々の置換基のうち1つまたは複数のものにより置換されている。20

【0066】

好ましくは、検出部分は蛍光色素である。蛍光色素としては、例えば、フルオレセイン、ローダミン、テキサスレッド、Cy 2、Cy 3、Cy 5、Cy 0、Cy 0.5、Cy 1、Cy 1.5、Cy 3.5、Cy 7、VECTOR Red、ELF(商標)(Enzyme-Labeled Fluorescence)、FluorX、Calcein、Calcinein-AM、CRYPTOFLUOR(商標)'S、Orange(42kDa)、Tangerine(35kDa)、Gold(31kDa)、Red(42kDa)、Crimson(40kDa)、BHMP、BHD MAP、Br-Oregon、Lucifer Yellow、Alexa色素ファミリー、N-(6-(7-ニトロベンゾ-2-オキサ-1,3-ジアゾール-4-イル)アミノ)カプロイル(NBD)、BDI PY(商標)、ボロンジピロメテンジフルオリド、Oregon Green、MITOTRACKER(商標)Red、DiOC7(3)、DiIC18、フィコエリトリン、フィコビリタンパク質BPE(240kDa)RPE(240kDa)CPC(264kDa)APC(104kDa)、Spectrum Blue、Spectrum Aquamarine、Spectrum Green、Spectrum Gold、Spectrum Orange、Spectrum Red、NADH、NADPH、FAD、Infrared-Red(IR)色素、環状GDPリボース(cGDP-R)、Calcofluor White、チロシンおよびトリプトファンが挙げられる。フルオロフォアも多くの発色団として機能することができ、したがって、これらも好ましい発色団である。30

【0067】

フルオロフォアに加え、酵素も検出可能部分として用いられる。酵素は検出可能なシグナルを増幅することによりアッセイ感度を増大させることができるために、望ましい検出可能部分である。酵素そのものは検出可能な応答を生じることはないが、適切な基質と接触すると基質を分解し、変換された基質から蛍光、発色または発光シグナルが発生する。ある標識試薬に対する1つの酵素により複数の基質が検出可能なシグナルに変換されるため、40

酵素は検出可能なシグナルを増幅する。このことは、試料中に存在する標的の量が少ない場合または酵素と同等以上の強いシグナルを生じるフルオロフォアが存在しない場合に有利である。しかし、フルオロフォアは追加のアッセイ段階を必要とせず、このため、アッセイを完了させるのにかかる時間全体が短縮されるため、フルオロフォアが好ましい。酵素基質は、好ましい測定可能な生成物、例えば発色、蛍光または化学発光が生じるように選択する。このような基質は当該技術分野で広く用いられている。

【0068】

好ましい発色または蛍光発生基質と酵素の組合せは、西洋ワサビペルオキシダーゼなどの酸化還元酵素と、特徴的な色（それぞれ茶色および赤色）を生じる3,3'-ジアミノベンジジン（DAB）および3-アミノ-9-エチルカルバゾール（AEC）などの基質とを用いるものである。検出可能な生成物を生じる他の発色酸化還元酵素基質としては、限定はされないが、2,2-アジノ-ビス（3-エチルベンゾチアゾリン-6-スルホン酸）（ABTS）、o-フェニレンジアミン（OPD）、3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン（TMB）、o-ジアニシジン、5-アミノサリチル酸、4-クロロ-1-ナフトールが挙げられる。蛍光発生基質としては、限定はされないが、ホモバニリン酸または4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル酢酸、Amp1exe Red試薬およびその変形物を含めた還元フェノキサジンおよび還元ベンゾチアジンならびにジヒドロフルオレセインおよびジヒドロローダミン123を含めたジヒドロローダミンを含めた還元ジヒドロキシキサンテンが挙げられる。チラミドであるペルオキシダーゼ基質は、酵素が作用する前から本来検出可能なものであり得るが、チラミドシグナル増幅（TSA）と呼ばれる過程でペルオキシダーゼの作用により「位置が固定される」という点で、独特のペルオキシダーゼ基質のクラスである。これらの基質は、細胞、組織またはアレイである試料中の標的を標識し、のちに顕微鏡観察、フローサイトメトリー、光学スキャンおよび蛍光測定により検出するのに広く用いられている。

10

20

30

【0069】

さらなる発色（およびいくつかの場合には蛍光発生）基質と酵素の組合せは、ホスファターゼ酵素、例えば酸ホスファターゼ、アルカリホスファターゼまたは組換え型のこのようなホスファターゼなどを、発色基質、例えば5-プロモ-6-クロロ-3-インドリルホスファート（BCIP）、6-クロロ-3-インドリルホスファート、5-プロモ-6-クロロ-3-インドリルホスファート、p-ニトロフェニルホスファートもしくはo-ニトロフェニルホスファートなどあるいは蛍光発生基質、例えば4-メチルウンベリフェリルホスファート、6,8-ジフルオロ-7-ヒドロキシ4-メチルクマリニルホスファート（DiFMUP）フルオレセインジホスファート、3-0-メチルフルオレセインホスファート、レゾルフィンホスファート、9H-(1,3-ジクロロ-9,9-ジメチルアクリジン-2-オン-7-イル)ホスファート（DDAOホスファート）またはELF97、ELF39もしくは関連ホスファートなどと組み合わせて用いるものである。

【0070】

グリコシダーゼ、特に-D-ガラクトシダーゼ、-D-グルクロニダーゼおよび-D-グルコシダーゼはさらなる適切な酵素である。適切な発色基質としては、限定はされないが、5-プロモ4-クロロ-3-インドリル-D-ガラクトピラノシド(X-gal)ならびにこれと類似したインドリルガラクトシド、グルコシドおよびグルクロニド、o-ニトロフェニル-D-ガラクトピラノシド(ONPG)ならびにp-ニトロフェニル-D-ガラクトピラノシドが挙げられる。好ましい蛍光発生基質としては、レゾルフィン-D-ガラクトピラノシド、フルオレセインジガラクトシド(FDG)、フルオレセインジグルクロニドおよびその構造変形物、4-メチルウンベリフェリル-D-ガラクトピラノシド、カルボキシウンベリフェリル-D-ガラクトピラノシドならびにフッ素化クマリン-D-ガラクトピラノシドが挙げられる。さらなる酵素としては、コリンエステラーゼおよびペプチダーゼなどの加水分解酵素、グルコースオキシダーゼおよびシトクロームオキシダーゼなどの酸化酵素ならびに適切な基質が知られている還元酵素が挙げられる。

40

【0071】

50

化学発光を生じる酵素およびそれに適した基質は、いくつかのアッセイに好ましいものである。このようなものとしては、限定はされないが、天然型および組換え型のルシフェラーゼおよびエクオリンが挙げられる。さらに、ホスファターゼ、グリコシダーゼおよび酸化酵素に対する化学発光発生基質、例えば安定なジオキセタン、ルミノール、イソルミノールおよびアクリジニウムエステルを含むものなどがある。例えば、酵素はルシフェラーゼまたはエクオリンである。基質はルシフェリン、ATP、Ca⁺⁺およびセレンテラジンである。

【0072】

酵素に加え、ビオチンなどのハプテンも有用な検出可能部分である。ビオチンは、検出可能なシグナルをさらに増幅することが可能な酵素系に存在し、単離を目的とするアフィニティーコロマトグラフィーのタグとしての役割を果たし得ることから、有用なものである。検出には、ビオチンに対する親和性を有する酵素コンジュゲート、例えばアビシン-HRPなどを用いる。次いで、ペルオキシダーゼ基質を加えて検出可能なシグナルを発生させる。ハプテンとしては、ホルモン、天然および合成の薬物、汚染物質、アレルゲン、アフェクター分子、増殖因子、ケモカイン、サイトカイン、リンホカイン、アミノ酸、ペプチド、化学的中間体またはヌクレオチドも挙げられる。

10

【0073】

いくつかの場合には、検出可能部分は蛍光タンパク質である。例示的蛍光タンパク質としては、緑色蛍光タンパク質(GFP)、フィコビリタンパク質およびその誘導体、ルシフェラーゼまたはエクオリンが挙げられる。蛍光タンパク質、特にフィコビリタンパク質は、タンデム染料で標識した標識試薬の作製に特に有用である。これらのタンデム染料は、放出スペクトルが蛍光タンパク質の吸収スペクトルからさらに離れてシフトする、より大きいストークスシフトを得るために、蛍光タンパク質とフルオロフォアとを含む。このことは、放出される蛍光が最大限に至適化されている場合、換言すれば、蛍光タンパク質が放出光をほとんどないし全く再吸収しない場合に試料中の少量の標的を検出するのに特に有利である。蛍光タンパク質とフルオロフォアはエネルギー移動対として機能し、この場合、フルオロフォアが吸収する波長を蛍光タンパク質が放出し、次いで、フルオルフォア(fluorophore)が、蛍光タンパク質から蛍光タンパク質のみで得られるよりも離れた波長で放出する。特に有用な組合せは、フィコビリタンパク質とスルホローダミンフルオロフォアもしくはスルホン化シアニンフルオロフォア；またはスルホン化キサンテン誘導体である。あるいは、フルオロフォアはエネルギー供与体であり、蛍光タンパク質はエネルギー受容体である。

20

【0074】

検出部分を可視化する方法は標識に依存する

【0075】

いくつかの場合には、試料に検出可能な光学的応答が得られるよう選択した光波長を当て、その応答を検出するための手段を用いて観察する。蛍光化合物を照らし出すのに有用な装置としては、携帯型紫外線ランプ、水銀アークランプ、キセノンランプ、レーザーおよびレーザーダイオードが挙げられる。これらの照明源は、レーザースキャナ、蛍光マイクロプレートリーダまたは標準もしくはマイクロフルオロメータに光学的に組み込まれている。基準となる応答または予測される応答と比較したシグナルの程度または位置は、試料が有する所与の特徴的なまたは所望の標的の有無および程度を表す。

30

【0076】

光学的応答は目視により、または以下の装置：CCDカメラ、ビデオカメラ、写真フィルム、レーザー走査装置、蛍光光度計、フォトダイオード、量子カウンター、落射蛍光顕微鏡、走査顕微鏡、フローサイトメータ、蛍光マイクロプレートリーダにより、または光電子増倍管などのシグナル増幅手段により検出する。フローサイトメータを用いて試料を検査する場合、その検査は任意選択で、蛍光応答に従って分取する部分を含む。

40

【0077】

間接的に検出可能な標識を用いる場合、照らし出すことは通常、発色酵素基質などの検出

50

可能なシグナルを発生させるための試薬を加えることを含む。放射性同位元素も間接的に検出可能なものであると考えられ、その場合、追加の試薬は必要なく、むしろ、放射性同位元素をX線フィルムまたは他の機序に感光させてシグナルを記録および測定する。このことは、フィルムに感光させてから観察する一部の化学発光シグナルにも当てはまる。

【 0 0 7 8 】

I . O N C 2 0 1 (化合物 (1)) 、その塩およびその合成

[0 0 7 9]

O N C 2 0 1 (化合物 (1))

【 0 0 8 0 】

【化 3】

The chemical structure shows a central pyrazole ring system. It features two nitrogen atoms at positions 1 and 4. The nitrogen at position 1 is bonded to a phenyl group and a dimethylaminobutyl chain. The nitrogen at position 4 is bonded to a carbonyl group (C=O) and a dimethylaminobutyl chain. This core is bisubstituted with two 4-phenylbutylamine groups at the 2 and 2' positions.

10

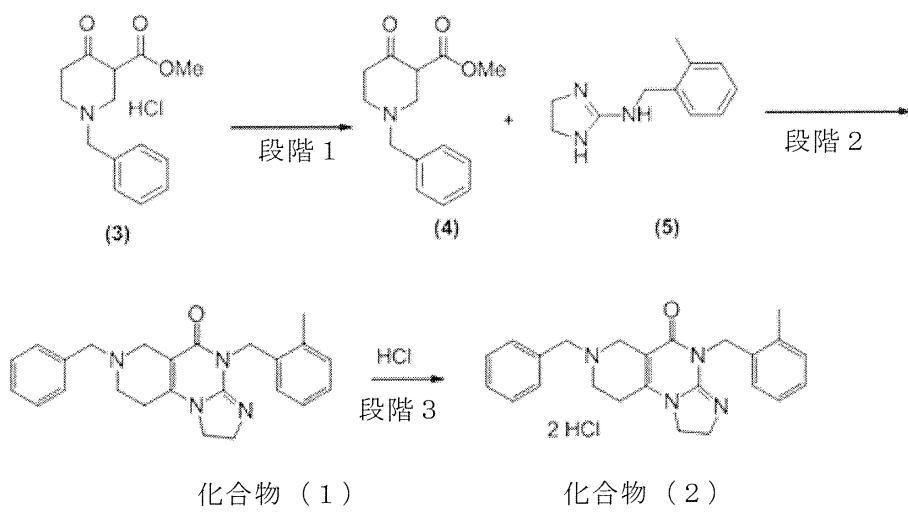
[0 0 8 1]

とその類似体およびその薬学的に許容される塩ならびにその合成が本発明により提供される。in vitroモデル、動物モデルおよびヒト臨床試験では、ONC201には広範囲にわたる抗癌活性があり、あるとしてもわずかな有害作用を含めた低毒性、低遺伝毒性および経口バイオアベイラビリティを含めた高バイオアベイラビリティを有することがわかっている。これらの特徴があるため、ONC201および種々の類似体は様々な用途に適している。ONC201は下記のスキーム1に示す合成により作製することができる。

20

[0 0 8 2]

【化 4】



30

【 0 0 8 3 】

O N C 2 0 1 二塩酸塩の合成は、市販の中間体N - ベンジル - 3 - カルボメトキシ - 4 - ピペリドン塩酸塩、化合物(3)から出発する。一実施形態では、合成は、化合物(3)を塩基で中和して(段階1)遊離塩基の化合物(4)を生成することを含む。一実施形態では、化合物(3)を無機塩基で中和して化合物(4)を生成する。一実施形態では、化合物(3)を有機塩基で中和して化合物(4)を生成する。一実施形態では、化合物(3)をアルコール、例えばn - ブタノールの存在下で中和する。一実施形態では、化合物(3)を少なくとも1つの有機溶媒、例えばn - ブタノールおよび/または酢酸エチルの存

50

在下で中和する。一実施形態では、化合物(3)を塩基と少なくとも1つの有機溶媒、例えばNaHCO₃とn-ブタノールの存在下で中和する。一実施形態では、化合物(3)をn-ブタノールとトリエチルアミン(Et₃N)の存在下で中和する。

【0084】

一実施形態では、合成は、化合物(4)を化合物(5)と反応させて(段階2)、中間化合物(1)を生成することを含む。一実施形態では、段階2の反応は、化合物(4)を化合物(5)とともに加熱することを含む。一実施形態では、段階2の反応は、化合物(4)と化合物(5)を溶媒の存在下で加熱還流することを含む。一実施形態では、段階2の反応は、反応中に形成される水および/またはメタノール(MeOH)を除去するためのディーン・スターク・トラップの使用を含む。

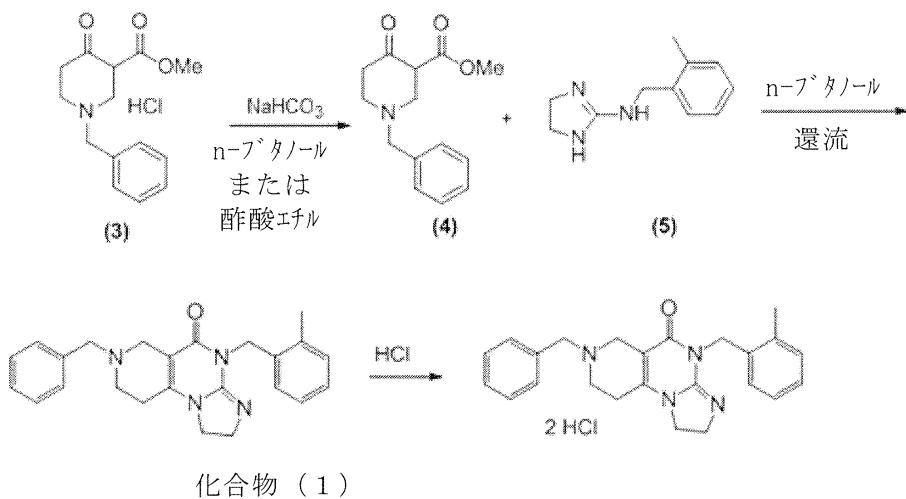
10

【0085】

一実施形態では、ONC201二塩酸塩を合成する(段階3)。一実施形態では、この反応(段階3)は、ジオキサン中、HClでONC201を処理することを含む。一実施形態では、段階3は、ジオキサン中、4N HClでONC20を処理することを含む。一実施形態では、合成は任意選択で、ONC201二塩の再結晶化を含む。好ましい実施形態では、ONC201二塩酸塩を下記のスキーム2に示す通りに合成する。

【0086】

【化5】



20

30

スキーム2

【0087】

I I . TNF関連アポトーシス誘導リガンド(「TRAIL」)

【0088】

対象から採取した試料中のTRAILタンパク質をアッセイして、本明細書に記載される化合物およびその塩により誘導されるTRAIL発現を検出することができる。酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、酵素結合免疫過濾測定法(ELIFA)、フローサイトメトリー、免疫プロット、免疫沈降、免疫組織化学、免疫細胞化学、発光免疫測定法(LIA)、蛍光免疫測定法(FIA)およびラジオイムノアッセイを含めた免疫アッセイ法を用いて、試料中のTRAILをアッセイすることができる。アッセイを用いて、定性的および/または定量的結果を得てもよい。定性的および定量的な試料アッセイに適した方法に関する具体的な詳細はともに、E. Harlow & D. Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling & S. Dibel, Recombinant Antibodies, John Wiley & Sons, New York, 1999; H. Zola, Monoclonal Antibodies: A Practical Guide, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002を参考とする。

40

50

odies: Preparation and Use of Monoclonal Antibodies and Engineered Antibody Derivatives, Basics: From Background to Bench, BIOS Scientific Publishers, 2000; B.K.C. Lo, Antibody Engineering: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2003; F.M. Ausubelら, 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、およびJ. Sambrook and D.W. Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd ed., 2001を含めた標準的な参考文献に記載されている。
10

【0089】

試料のTRAILをアッセイおよび分析して医薬組成物の効果を検出するためのプロトコルがWafik S. El-deirらの米国特許第8,673,923号に記載されており、上記特許はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0090】

一実施形態では、TRAILアッセイを用いて対象を監視する。例えば、医薬組成物で治療する前に、ならびに治療中および/または治療後に1つまたは複数の時点で対象から試料を採取して治療の有効性を評価する。別の例では、様々な時点で対象から試料を採取して疾患または治癒の経過または進行を評価する。一実施形態では、循環中腫瘍細胞の細胞死受容体をアッセイして、本明細書に記載される治療により細胞死受容体の量または種類が増大するかどうか確認する。
30

【0091】

本明細書に記載される方法および組成物を用いて治療される癌は、新生物過剰増殖前、in situの癌、新生物および転移を含めた異常な細胞増殖を特徴とするものである。本明細書に記載される方法および組成物は、癌の徵候および/または症状の予防および改善に使用することができる。対象の癌の「治療」は、対象の癌を予防、阻害または改善すること、例えば癌の進行を遅らせること、または癌の徵候もしくは症状を軽減もしくは改善することなどを含む。本明細書に記載される方法および組成物を用いて治療される癌の例としては、乳癌、CNS癌、結腸癌、卵巣癌、前立腺癌、白血病、肺癌およびリンパ腫が挙げられる。
40

【0092】

III. 構造式(10)の化合物およびその塩

【0093】

一態様では、構造式(10)の化合物および塩ならびにその製造方法が本発明により提供される。当業者であれば、ONC201(化合物(1))およびその塩とともに本明細書に記載される一般的原理および概念が、方法および医薬組成物に関連する原理および概念

10

20

20

30

40

50

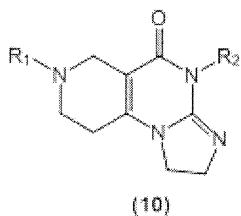
を含めて、構造式(10)の化合物およびその塩に対して同様に効力を発揮することを理解するであろう。

【0094】

一実施形態では、下記の構造式(10)で表される化合物が本発明により提供される。

【0095】

【化6】



10

【0096】

式中、R₁およびR₂は、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオおよびアシルラジカルから独立的に選択される。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂-(2-CH₃-Ph)(すなわち、ONC201)である。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂-(2,4-ジF-Ph)(すなわち、ONC206)である。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂-(4-CF₃-Ph)(すなわち、ONC212)である。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂-(3,4-ジF-Ph)(すなわち、ONC213)である。一実施形態では、R₁はCH₂(3,4-ジ-C1-Ph)であり、R₂はCH₂-(4-CF₃-Ph)(すなわち、ONC234)である。一実施形態では、R₁はCH₂-3-チエニルであり、R₂はCH₂-(4-CF₃-Ph)(すなわち、ONC236)である。

20

【0097】

一実施形態では、R₁およびR₂は、H、C₁~4アルキル、C₁~4アルキルフェニル、C₁~4アルキルフェニルケトン、C₁~4ベンジルピペラジン、C₁~4アルキルチエニル、C₁~4アルキルピリジニル、C₁~4アルキルイソオキサゾリジニル、C₁~4アルキルモルホリニル、C₁~4アルキルチアゾリルおよびC₁~4アルキルピラジニルからなる群より独立的に選択され、C₁~4アルキル、C₁~4アルキルフェニル、C₁~4アルキルフェニルケトン、C₁~4ベンジルピペラジン、C₁~4アルキルチエニル、C₁~4アルキルピリジニル、C₁~4アルキルイソオキサゾリジニル、C₁~4アルキルモルホリニル、C₁~4アルキルチアゾリルおよびC₁~4アルキルピラジニルは任意選択で、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシリル、ヒドロキシリル、過ハロゲン化C₁~4アルキルまたはハロで置換されていてよい。一実施形態では、R₁および/またはR₂は、置換または非置換のアリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである。一実施形態では、ヘテロアリールアルキルは、C₁~4アルキルピロリル、C₁~4アルキルフリル、C₁~4アルキルピリジル、C₁~4アルキル-1、2、4-チアジアゾリル、C₁~4アルキルピリミジル、C₁~4アルキルチエニル、C₁~4アルキルイソチアゾリル、C₁~4アルキルイミダゾリル、C₁~4アルキルテトラゾリル、C₁~4アルキルピラジニル、C₁~4アルキルピリミジル、C₁~4アルキルキノリル、C₁~4アルキルイソキノリル、C₁~4アルキルチオフェニル、C₁~4アルキルベンゾチエニル、C₁~4アルキルイソベンゾフリル、C₁~4アルキルピラゾリル、C₁~4アルキルインドリル、C₁~4アルキルブリニル、C₁~4アルキルカルバゾリル、C₁~4アルキルベンゾイミダゾリルおよびC₁~4アルキルイソオキサゾリルから選択される。

30

【0098】

40

50

一実施形態では、R₁および/またはR₂は、任意選択でベンジル環上で1つまたは複数の以下の置換基：X、-CH₃、-NO₂、-OCH₃、-CN、-CXH₂、-CX₂H、C₂～C₄アルキル、-CX₃、-CH₂(CX₃)、-CH(CX₃)₂、-C(CX₃)₃、-CpX₂p+1、-OCX₃、-OCPH₂p+1、-OCPX₂p+1、ORM、SRM、NRMRN、NRMC(O)Rn、SORM、SO₂Rm、C(O)RmおよびC(O)ORMで置換されているベンジルであり；RmおよびRnは、HまたはC₁～C₄アルキルから独立的に選択され；pは2～20の整数であり、Xは、F、Cl、BrまたはIを含めたハロゲン；好ましくはF、ClまたはBr；より好ましくはFまたはClである。

【0099】

10

一実施形態では、R₁は、H、CH₃、CH₂Ph、CH₂-(4-CF₃-Ph)、CH₂-(4-F-Ph)、CH₂-(4-Cl-Ph)、CH₂-(OCH₃-Ph)、CH₂-((2-Cl)-Ph)、CH₂-(2-チエニル)、CH₂-(3-チエニル)、CH₂-2-ピリジニル、CH₂-4-メチル-2-チアゾリル、CH₂-2-ピラジニル、CH₂CH₂Ph、CH₂CH₂(4-N-ベンジル-ピペラジン)、CH₂-(2,4-ジF-Ph)、CH₂-(3,4-ジCl-Ph)、CH₂-(3,4-ジF-Ph)、CH₂-(3,5-ジF-Ph)、CH₂-((2-CH₃)-Ph)、CH₂CH(OH)Ph、(4-F-Ph)-4-オキソブチル、CH₂CH₂NHC₂OOC(CH₃)₃、CH₂CH₂CH₂NH₂およびCD₂C₆D₅から選択される。一実施形態では、R₂は、H、CH₃、CH₂Ph、CH₂-(4-CF₃-Ph)、CH₂-((2-Cl)-Ph)、CH₂-((2-F)-Ph)、CH₂-(2-チエニル)、CH₂CH₂Ph、CH₂CH₂(4-N-ベンジル-ピペラジン)、CH₂-(2,4-ジF-Ph)、CH₂-(2,4-ジCl-Ph)、CH₂-(3,4-ジF-Ph)、CH₂-(3,4-ジCl-Ph)、CH₂-(3,5-ジF-Ph)、CH₂-((2-CH₃)-Ph)、CH₂(2-CH₃,4-F-Ph)、CH₂-((4-OCH₃)-Ph)、CH₂-(3-ピリジニル)、CH₂-(3-イソオキサゾリジニル)、CH₂CH₂-(4-モルホリニル)、CH₂-(2-F,4-CF₃-Ph)、CH₂CH(OH)Ph、(CH₂)₃CO-4F-Ph、(4-F-Ph)-4-オキソブチル、CH₂CH₂NHC₂OOC(CH₃)₃、CH₂CH₂CH₂NH₂およびCD₂C₆D₅から選択される。

20

【0100】

30

一実施形態では、R₁はHである。一実施形態では、R₁は、置換または非置換アリールアルキル、例えばベンジル(CH₂Ph)またはフェニルエチル基である。一実施形態では、アリールアルキルは、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。

【0101】

40

一実施形態では、R₂は、置換または非置換アリールアルキル、例えばベンジルまたはフェニルエチルである。一実施形態では、アリールアルキルは、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、アリールアルキルは、ハロ、CH₃、CF₃またはOCH₃から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。一実施形態では、R₂は、置換または非置換ヘテロシクロアルキルアルキル、例えばピペラジニルアルキルまたはモルホリノアルキルである。一実施形態では、R₂は、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、例えばピリジルメチルまたはイソオキサゾリジニルメチルである。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、ハロ、CH₃、CF₃またはOCH₃から選択される少なくとも1つの置換基で置換されている。

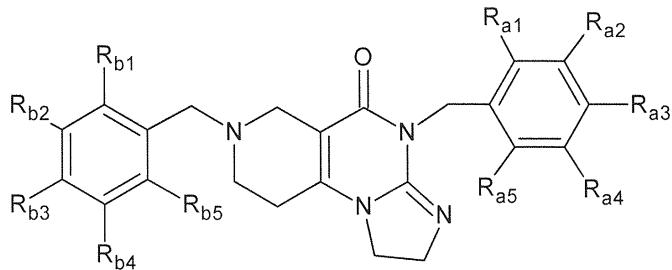
【0102】

50

一実施形態では、化合物(10)は、下記の構造式(80)で表される構造を有する。

【0103】

【化7】



(80)

10

【0104】

式中、Ra1、Ra2、Ra3、Ra4、Ra5、Rb1、Rb2、Rb3、Rb4およびRb5は、H、X、-CH₃、-NO₂、-OCH₃、-CN、-CXH₂、-CX₂H、C₂～C₄アルキル、-CX₃、-CH₂(CX₃)、-CH(CX₃)₂、-C(CX₃)₃、-CpX₂p+1、-OCX₃、-OCPH₂p+1、-OCPX₂p+1、ORm、SRm、NRmRn、NRmC(O)Rn、SORm、SO₂Rm、C(O)RmおよびC(O)ORmからなる群よりそれぞれ独立的に選択され；RmおよびRnはHまたはC₁～C₄アルキルから独立的に選択され；pは2～20の整数であり、Xはハロゲンである。

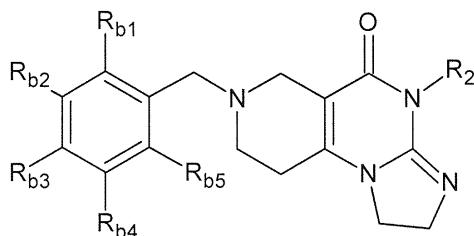
20

【0105】

一実施形態では、化合物(10)は、下記の構造式(90)で表される構造を有する。

【0106】

【化8】



(90)

30

【0107】

式中、R₂は上で定義される通りであり、R_{b1}、R_{b2}、R_{b3}、R_{b4}およびR_{b5}は、H、X、-CH₃、-NO₂、-OCH₃、-CN、-CXH₂、-CX₂H、C₂～4アルキル、-CX₃、-CH₂(CX₃)、-CH(CX₃)₂、-C(CX₃)₃、-CpX₂p+1、-OCX₃、-OCPH₂p+1、-OCPX₂p+1、ORm、SRm、NRmRn、NRmC(O)Rn、SORm、SO₂Rm、C(O)RmおよびC(O)ORmからなる群よりそれぞれ独立的に選択され；RmおよびRnはHまたはC₁～4アルキルから独立的に選択され；pは2～20の整数であり、Xはハロゲンである。

40

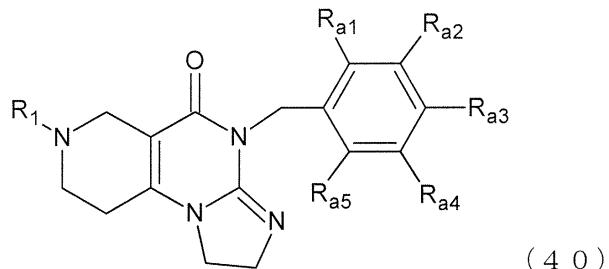
【0108】

一実施形態では、化合物(10)は、下記の構造式(40)で表される構造を有する。

【0109】

50

【化9】



10

【0110】

式中、R₁は上で定義される通りであり、R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}およびR_{a5}は、H、X、-CH₃、-NO₂、-OCH₃、-CN、-CXH₂、-CX₂H、C₂～4アルキル、-CX₃、-CH₂(CX₃)、-CH(CX₃)₂、-C(CX₃)₃、-CpX₂p+1、-OCX₃、-OCPH₂p+1、-OCPX₂p+1、ORM、SRM、NRMRn、NRMC(O)Rn、SORM、SO₂RM、C(O)RMおよびC(O)ORMからなる群よりそれぞれ独立的に選択され；RmおよびRnはHまたはC₁～4アルキルから独立的に選択され；pは2～20の整数であり；Xはハロゲンである。一実施形態では、R₁はHである。一実施形態では、R₁は、ベンジルまたはフェニルエチルなどの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、ベンジルは1つまたは複数のハロで置換されている。一実施形態では、ベンジルは、ハロ、CH₃、CF₃およびOC₂H₃から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。一実施形態では、ベンジルは、1つのハロで置換されている、例えばオルトまたはパラ位でFで置換されている。一実施形態では、ベンジルは、2つのハロゲンで置換されている、例えば両方のメタ位でFで置換されている。

20

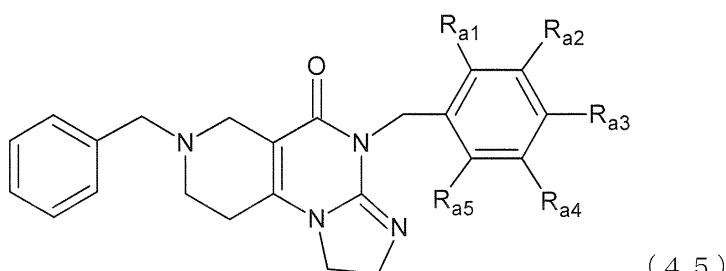
【0111】

一実施形態では、化合物(40)は、下記の構造式(45)で表される構造を有する。

【0112】

30

【化10】



40

【0113】

式中、R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}およびR_{a5}は、上で定義される通りである。一実施形態では、ベンジルは1つまたは複数のハロゲンで置換されている。一実施形態では、ベンジルは、ハロ、CH₃、CF₃およびOC₂H₃から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。一実施形態では、R_{a1}またはR_{a5}はハロ、例えばFである。一実施形態では、R_{a2}およびR_{a3}はともにハロ、例えばFである。

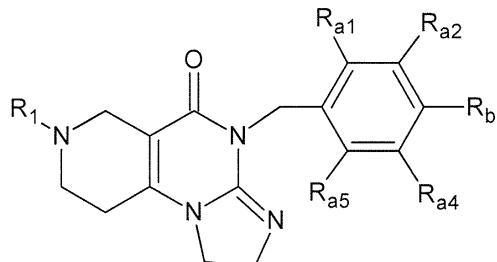
【0114】

一実施形態では、化合物(10)は、下記の構造式(50)で表される構造を有する。

【0115】

50

【化11】



10

【0116】

式中、R₁は上で定義される通りであり、R_bは、H、X、-CH₃、-NO₂、-OC
H₃、-CN、-CXH₂、-CX₂H、C₂～4アルキル、-CX₃、-CH₂(CX
3)、-CH(CX₃)₂、-C(CX₃)₃、-CpX₂p+1、-OCX₃、-OC
pH₂p+1、-OCpX₂p+1、ORM、SRM、NRMRN、NRM_mC(O)Rn
、SORM、SO₂RM、C(O)RMおよびC(O)ORMからなる群より選択され；
RMおよびRnはHまたはC₁～4アルキルから独立的に選択され；pは2～20の整数
であり、Xはハロゲンであり、Ra1、Ra2、Ra4およびRa5は、H、X、-CH
3、-NO₂、-OCH₃、-CN、-CXH₂、-CX₂H、C₂～4アルキル、-C
X₃、-CH₂(CX₃)₂、-C(CX₃)₃、-CpX₂p+1
、-OCX₃、-OCpH₂p+1、-OCpX₂p+1、ORM、SRM、NRMRN
、NRM_mC(O)Rn、SORM、SO₂RM、C(O)RMおよびC(O)ORMから
なる群よりそれぞれ独立的に選択され；RmおよびRnはHまたはC₁～4アルキルから
独立的に選択され；pは2～20の整数であり、Xはハロゲンである。一実施形態では、
R₁はHである。一実施形態では、R₁は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換
または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、C₁～4
アルキル、C₁～4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたは
ハロで置換されている。一実施形態では、R_bは、ハロ、CH₃、CF₃およびOCH₃
から選択される。一実施形態では、Ra1、Ra2、Ra4およびRa5のうち1つまたは複数のものが、ハロ、CH₃、CF₃およびOCH₃から選択される。一実施形態では
、Ra1、Ra2、Ra4およびRa5はHであり、R_bは、ハロ、CH₃、CF₃およびOCH₃から
選択される。一実施形態では、R_bはハロゲン、例えばFであり、Ra1
はCH₃である。一実施形態では、R_bはFまたはC₁であり、Ra2はFまたはC₁で
ある。一実施形態では、R_bはCF₃である。一実施形態では、R_bはOCH₃である。
一実施形態では、R_bおよびRa1はC₁である。

20

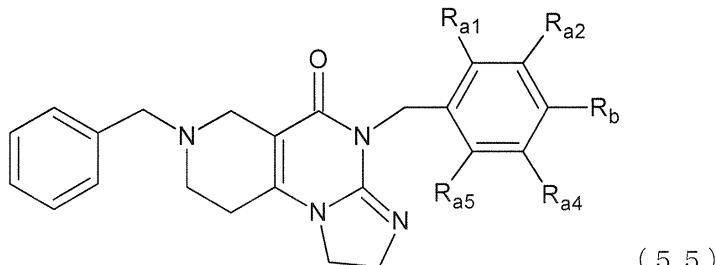
30

【0117】

一実施形態では、化合物(50)は、下記の構造式(55)で表される構造を有する。

【0118】

【化12】



40

【0119】

式中、Ra1、Ra2、Ra4、Ra5およびRbは上で定義される通りである。一実施

50

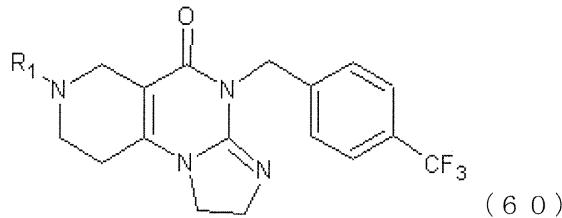
形態では、R_bは、ハロ、CH₃、CF₃およびOCH₃から選択される。一実施形態では、Ra₁、Ra₂、Ra₄およびRa₅のうち1つまたは複数のものが、ハロ、CH₃、CF₃およびOCH₃から選択される。一実施形態では、Ra₁、Ra₂、Ra₄およびRa₅はHであり、R_bは、ハロ、CH₃、CF₃およびOCH₃から選択される。一実施形態では、R_bはハロ、例えばFであり、Ra₁はCH₃である。一実施形態では、R_bはFまたはC₁であり、Ra₂はFまたはC₁である。一実施形態では、R_bはCF₃である。一実施形態では、R_bはOCH₃である。一実施形態では、R_bおよびRa₁はC₁である。

【0120】

一実施形態では、化合物(10)は、下記の構造式(60)で表される構造を有する。

【0121】

【化13】



【0122】

一実施形態では、R₁はHである。一実施形態では、R₁は、ベンジルまたはフェニルエチルなどの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、R₁は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキル、例えばCH₂- (2-チエニル)、CH₂- (3-チエニル)、CH₂- 4-メチル-2-チアゾリル、CH₂- 2-ピラジニル、CH₂CH₂ (4-N-ベンジル-ピペラジン)、CH₂- (3-イソオキサゾリジニル)、CH₂- 2-ピリジニル、CH₂- 3-ピリジニルおよびCH₂CH₂- (4-モルホリニル)などである。一実施形態では、アリールアルキルは、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシリル、ヒドロキシリル、過ハロゲン化C₁~4アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、ベンジルは1つまたは複数のハロゲンで置換されている。一実施形態では、ベンジルは、ハロ(例えば、F)、CH₃、CF₃およびOCH₃から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。一実施形態では、ベンジルは、パラ位でハロ、CH₃、CF₃またはOCH₃置換基で置換されている。一実施形態では、R₁はフルオロフェニルオキソブチルまたはヒドロキシフェニルエチルである。

【0123】

下記のスキーム3に構造式(10)の化合物の合成を示す。

【0124】

10

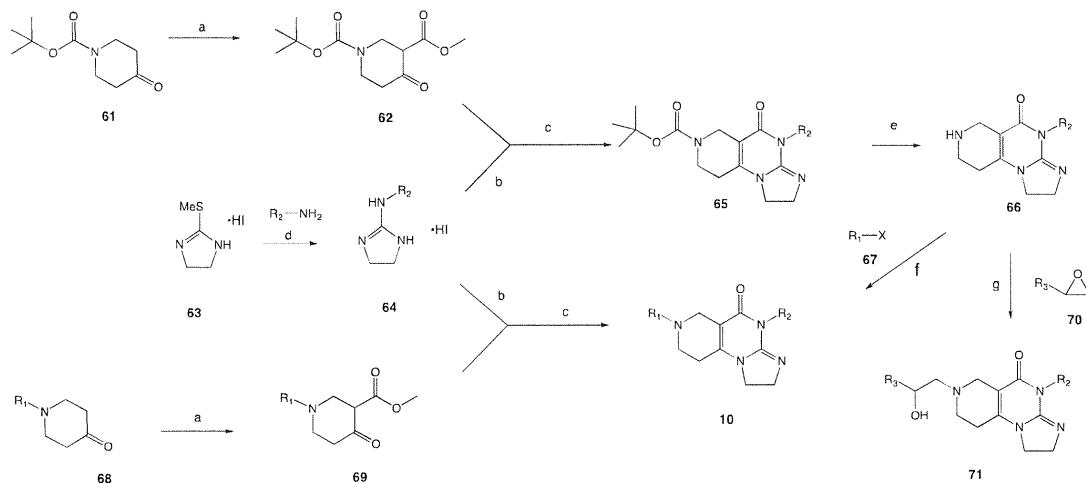
20

30

40

50

【化14】



スキーム3

【0125】

方法：a . N a H、炭酸ジメチル、トルエン、80℃、4時間；b . 1 N N a O H / C H₂C l₂で遊離塩基に変換した後、70のジオキサン中で加熱する；c . 1 - ブタノール / 還流（ディーン・スターク・トラップ）P P T S；d . ジオキサン70；e . ジオキサン中 - 25℃～室温で H C l を H C l 塩にする；f . N a₂ C O₃、D I E A 80；g . N a O H / C H₂C l₂で遊離塩基にした後、M e O H 還流、3.5時間

【0126】

置換ピペリドンから出発して構造式(10)の化合物（すなわち、イミプリドン）を合成し、置換ピペリドンが置換アミノイミダゾリンとの反応により変換されてコア化合物(10)が得られる。2つの経路があり、その内の1つでは、R₁置換基がピペリドン中に存在する（例えば、68）。その経路では、(68)を80のトルエン中、水素化ナトリウムを用いて炭酸ジメチルでアシル化し、ピペリドンエステル(69)を形成する。市販のメチルチオイミダゾリンH I 塩(63)を70のジオキサン中でアミンと反応させて、R₂置換アミノイミダゾリン(64)をそのH I 塩として得る。還流下、ディーン・スターク・トラップによる水除去を実施しながら3～6時間、1-ブタノール中で(64)とピペリドンエステル(69)とを直接反応させることにより、三環式化合物(10)が得られる。このスキームの変形形態では、同じ方法でN-BOC保護ピペリドン(61)をB O C保護化合物(65)に変換し、これをジオキサン中、H C l で処理してB O C基を除去し、次いで、1 N のN a O H を用い、塩化メチレンで抽出して(66)の遊離塩基に変換する。次いで、(66)をハロゲン化物(67)またはエポキシド(70)で処理することにより所望の化合物(10)を得る。

【0127】

塩化メチレン：メタノールで溶離するカラムクロマトグラフィーまたはアセトニトリル：T F A : H₂Oを用いるH P L Cにより粗生成物を精製して、最終生成物を遊離塩基またはT F A 塩として得ることができる。遊離塩基をジオキサン中、H C l で処理するか、またはT F A 塩を凍結乾燥することにより、生成物(10)をH C l またはT F A 塩として得られる。あるいは、遊離塩基を別の無機酸または有機酸で処理して、一般に薬学的に許容される塩であることがわかっているものから選択される、その他の塩を形成してもよい。化合物(10)の塩は通常、固体であり、いくつかの例がエタノールまたはその他の溶媒から結晶化され、高品質の結晶が得られている。化合物(1)の場合、三環式構造がX線結晶構造およびN M Rにより最終的に確認されている。

【0128】

アミノアルキルリンカー（例えば、化合物（33））とともに、またはそれなしで本明細書に記載される化合物を使用して、特定の細胞状況でそれらと相互作用する分子（例えば、タンパク質）を特定することができる。これらの結合標的の発現を用いて、イミプリドンまたはその類似体に対する応答を予測し得る（すなわち、バイオマーカーとして機能する）。これらの化合物を使用し、当該技術分野で公知の競合アッセイを用いて構造的に無関係な分子をスクリーニングし、より高い親和性で標的相互作用に打ち勝つことができる薬物を特定することもできる。さらに、これらの分子は、安全性、効力、薬物動態、体内内分布または代謝を含めた薬物特性を変化させることにより、改善された薬物特性を有し得る、またはさらなる用途を可能にし得る。

【0129】

10

20

30

40

50

【表1】

式(10)の化合物の例

番号	ONC番号	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-エニル)-)
16	ONC204	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph
17	ONC205	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ (4-N-ベンジル-ビペラジン)
18	ONC206	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-ジ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-ベンジル-ビペラジン))	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-ジF-Ph)
51	ONC211	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-ジCl-Ph)
52	ONC212	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
53	ONC213	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-ジ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-ジCl-Ph)
57	ONC220	CH ₂ Ph	CH ₂ -((4-OCH ₃)-Ph)
34	ONC226	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-ビリジニル)
35	ONC222	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-イソオキサゾリジニル)
36	ONC224	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ -(4-モルホリニル)
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-オキソブチル	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
77	ONC231	CH ₂ -3-ビリジル	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
78	ONC232	CH ₂ -4-メチル-2-チアゾリル	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
79	ONC233	CH ₂ -2-ビラジニル	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
81	ONC234	CH ₂ -(3,4-ジ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-エニル	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
84	ONC237	CH ₂ CH(OH)Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)

10

20

30

40

【0130】

IV. 治療計画の感受性および有効性の評価

【0131】

ドーパミン受容体または別のGタンパク質共役受容体(GPCR)の発現、遺伝子変異または遺伝子コピー数の測定を用いて、本明細書に記載される治療方法に対する応答または感受性を予測し、本明細書に記載される治療方法、例えば構造式(10)の化合物、その薬学的に許容される塩またはその類似体による治療などに応答する可能性のある対象を特定し得る。一態様では、病態を有する対象が本明細書に記載される治療計画に応答する可能性があるかどうかを明らかにする方法が本発明により提供される。一実施形態では、こ

50

の方法は、(i) 対象から生体試料を採取すること；(ii) 試料中の少なくとも1つのドーパミン受容体またはGタンパク質共役受容体(GPCR)の発現レベルを測定すること；(iii) 試料中で測定したレベルを所定の基準のものと比較すること；および(iv) 所定の基準のレベルに対する試料中で測定されたレベルに基づき、対象が治療計画に応答する可能性があるかどうかを判定することを含む。一実施形態では、試料中のドーパミン受容体またはGPCRの発現レベルを測定する段階は、(i) 試料を受容体と特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントと接触させて、抗体または抗原結合フラグメントと受容体との複合体を形成させる段階；および(ii) 複合体の量を測定する段階を含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、癌は神経腫瘍学的疾患である。一実施形態では、癌は神経内分泌腫瘍である。
 10
 一実施形態では、癌は、髄膜腫、上衣腫、神経膠腫、神経芽腫およびびまん性内在性橋膠腫からなる群より選択される。一実施形態では、対象は、精神障害を有するか、または精神障害を有するリスクがある。一実施形態では、精神障害は、精神病、双極性障害および大うつ病性障害からなる群より選択される。一実施形態では、対象は、感染症を有するか、または感染症を有するリスクがある。一実施形態では、感染症は細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陰性細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陽性細菌感染症である。一実施形態では、細菌感染症は、フェシウム菌(*Enterococcus faecium*)、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、アシネトバクター・バウマンニ(*Acinetobacter baumannii*)、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)およびエンテロバクター(*Enterobacter*)種からなる群より選択される細菌の感染症である。一実施形態では、グラム陽性細菌感染症はスタフィロコッカス(*Staphylococcus*)感染症である。一実施形態では、スタフィロコッカス(*Staphylococcus*)感染症は黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) (*MRSA*) 感染症である。一実施形態では、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式(10)の化合物、その薬学的に許容される塩またはその類似体などを投与することを含む。一実施形態では、ドーパミン受容体は、ドーパミン受容体のD2様ファミリーのものである。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD2である。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD3である。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD4である。一実施形態では、ドーパミン受容体は、DRD2、DRD3またはその両方である。一実施形態では、GPCRはクラスA GPCRである。一実施形態では、GPCRはGPR132である。一実施形態では、GPCRは、GPR132、GPR91、MTNR1A、GPR162、GPR137、BAI3、LGR4、PTGIR、CXC-R7およびその組合せからなる群より選択される。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD5であり、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式(10)の化合物またはその薬学的に許容される塩などを投与することを含み、試料中で測定したDRD5発現レベルが所定の基準よりも増大していることは、対象が治療計画に応答する可能性がある、またはその可能性がないことを表す。

【0132】

別の態様では、本明細書に記載される治療計画の有効性を評価する、監視を実施する、または病態を有する対象の予後を予測する方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、(i) 対象から生体試料を採取すること；(ii) 試料中の少なくとも1つのドーパミン受容体またはGタンパク質共役受容体(GPCR)の発現レベルを測定すること；(iii) 試料中で測定したレベルを所定の基準のものと比較すること；および(iv) 所定の基準のレベルに対する試料中で測定したレベルに基づき、予後を判定すること、または対象が治療計画に応答するかどうかを判定することを含む。一実施形態では、試料中のドーパミン受容体またはGPCRの発現レベルを測定する段階は、(i) 試料を受容体と特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントと接触させて、抗体または抗原結合フラグメントと受容体との複合体を形成させる段階；および(ii) 複合体の量を測定する段階を含む。

10

20

30

40

50

を測定する段階を含む。一実施形態では、この方法は、(i) 対象から生体試料を採取すること；(i i) 試料中の少なくとも 1 つのドーパミン受容体の遺伝子コピー数または変異を測定すること；(i i i) 試料中で測定されたコピー数または見出された変異を所定の基準のものと比較すること；および(i v) 所定の基準のものに対する測定されたコピー数または見出された変異に基づき、対象が治療計画に応答するかどうかを判定することを含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、癌は神経腫瘍学的疾患である。一実施形態では、癌は神経内分泌腫瘍である。一実施形態では、癌は、髄膜腫、上衣腫、神経膠腫、神経芽腫およびびまん性内在性橋膠腫からなる群より選択される。一実施形態では、対象は、精神障害を有するか、または精神障害を有するリスクがある。一実施形態では、精神障害は、精神病、双極性障害および大うつ病性障害からなる群より選択される。一実施形態では、対象は、感染症を有するか、または感染症を有するリスクがある。一実施形態では、感染症は細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陰性細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陽性細菌感染症である。一実施形態では、細菌感染症は、フェシウム菌(*Enterococcus faecium*)、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、アシнетバクター・バウマンニ(*Acinetobacter baumannii*)、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)およびエンテロバクター(*Enterobacter*)種からなる群より選択される細菌の感染症である。一実施形態では、グラム陽性細菌感染症はスタフィロコッカス(*Staphylococcus*)感染症である。一実施形態では、スタフィロコッカス(*Staphylococcus*)感染症は黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)感染症(例えば、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) (*MRSA*)感染症)である。一実施形態では、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式(10)の化合物、その薬学的に許容される塩またはその類似体などを投与することを含む。一実施形態では、ドーパミン受容体は、D R D 2、D R D 2 S、D R D 2 L およびD R D 3 から選択される。一実施形態では、ドーパミン受容体は、ドーパミン受容体のD 2 様ファミリーのものである。一実施形態では、ドーパミン受容体は、ドーパミン受容体のD 1 様ファミリーのものである。一実施形態では、ドーパミン受容体はD R D 1 である。一実施形態では、ドーパミン受容体はD R D 2 である。一実施形態では、ドーパミン受容体はD R D 3 である。一実施形態では、ドーパミン受容体はD R D 4 である。一実施形態では、ドーパミン受容体はD R D 5 である。一実施形態では、ドーパミン受容体は、D R D 2、D R D 3 またはその両方である。一実施形態では、G P C R はクラスA G P C Rである。一実施形態では、G P C R はG P R 1 3 2である。一実施形態では、G P C R は、G P R 1 3 2、G P R 9 1、M T N R 1 A、G P R 1 6 2、G P R 1 3 7、B A I 3、L G R 4、P T G I R、C X C R 7 およびその組合せからなる群より選択される。

【0133】

一実施形態では、ドーパミン受容体はD R D 5 であり、治療計画は、有効量の構造式(10)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、試料中で測定された発現レベルが所定の基準よりも増大していることは、治療計画が有効である、または有効でないことを表す。一実施形態では、ドーパミン受容体はD R D 5 であり、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式(10)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、試料中で測定されたD R D 5 遺伝子の変異は、治療計画が有効である、または有効でないことを表す。一実施形態では、ドーパミン受容体はD R D 5 であり、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式(10)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、試料中で測定されたD R D 5 遺伝子のミセンス(misense)変異Q 3 6 6 Rは、治療計画が有効である、または有効でないことを表す。

【0134】

別の態様では、病態を有する対象が本明細書に記載される治療計画に応答する可能性があるかどうかを明らかにする方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は

10

20

30

40

50

、(i) 対象から生体試料を採取すること；(ii) 試料中の少なくとも1つのドーパミン受容体の遺伝子コピー数または変異を測定すること；(iii) 試料中で測定されたコピー数または見出された変異を所定の基準のものと比較すること；および(iv) 所定の基準のものに対する測定されたコピー数または見出された変異に基づき、対象が治療計画に応答する可能性があるかどうかを判定することを含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、癌は神経腫瘍学的疾患である。一実施形態では、癌は神経内分泌腫瘍である。一実施形態では、癌は、髄膜腫、上衣腫、神経膠腫、神経芽腫およびびまん性内在性橋膠腫からなる群より選択される。一実施形態では、対象は、精神障害を有するか、または精神障害を有するリスクがある。一実施形態では、精神障害は、精神病、統合失調症、双極性障害および大うつ病性障害からなる群より選択される。一実施形態では、対象は、感染症を有するか、または感染症を有するリスクがある。一実施形態では、感染症は細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陰性細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陽性細菌感染症である。一実施形態では、細菌感染症は、フェシウム菌(*Enterococcus faecium*)、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、アシネットバクター・バウマンニ(*Acinetobacter baumannii*)、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)およびエンテロバクター(*Enterobacter*)種からなる群より選択される細菌の感染症である。一実施形態では、グラム陽性細菌感染症はスタフィロコッカス(*Staphylococcus*)感染症である。一実施形態では、スタフィロコッカス(*Staphylococcus*)感染症は黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)感染症(例えば、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)(*MRSA*)感染症)である。一実施形態では、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式(10)の化合物、その薬学的に許容される塩またはその類似体などを投与することを含む。一実施形態では、ドーパミン受容体は、ドーパミン受容体のD2様ファミリーのものである。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD1である。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD2である。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD3である。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD4である。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD5である。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD2、DRD3またはその両方である。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD5であり、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式(10)の化合物またはその薬学的に許容される塩などを投与することを含み、試料中で測定されたDRD5遺伝子の変異は、対象が治療計画に応答する可能性がある、またはその可能性がないことを表す。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD5であり、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式(10)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、試料中に測定されたDRD5遺伝子のミセンス(*missense*)変異Q366Rは、対象が治療計画に応答する可能性がある、またはその可能性がないことを表す。

【0135】

さらに、eIF2-、ATF4、CHOP、DR5または切断もしくは完全サイトケラチン18の発現、翻訳後修飾、活性レベルまたは変異の測定を用いて、本明細書に記載される治療方法に対する応答または感受性を予測し、本明細書に記載される治療方法、例えば構造式(10)の化合物、その薬学的に許容される塩またはその類似体による治療などに応答する可能性がある対象を特定し得る。さらに、eIF2-、ATF4、CHOP、DR5または切断もしくは完全サイトケラチン18の発現、翻訳後修飾、活性レベルまたは変異の測定を用いて、本明細書に記載される治療方法の有効性を評価する、または同治療方法を監視することができる。さらに、eIF2-、ATF4、CHOP、DR5または切断もしくは完全サイトケラチン18の発現、翻訳後修飾、活性レベルまたは変異の測定を用いて、構造的に無関係な抗癌分子に関する*in vivo*、*in vitro*または*in silico*のスクリーニングを実施することができる。例えば、当該技術分野で公知の競合アッセイおよびその他のアッセイを用いて、より高い親和性で標的相互作用

10

20

30

40

50

用に打ち勝つことができる薬物を特定し、そのレベルの変化を構造式(10)の化合物またはその類似体によって生じるそれぞれの変化と比較し得る。アッセイを生きた哺乳動物細胞で実施し、それにより特定の血清中レベルの薬物の体内での効果をさらに厳密に概算する、あるいはアッセイを培養細胞系から調製したミクロソーム抽出物で実施することもできる。

【0136】

一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、治療計画は、有効量のO N C 2 0 1などのイミブリドンまたはその類似体を投与することを含む。一実施形態では、治療計画は、有効量のO N C 2 0 1を投与することを含む。一実施形態では、治療計画は、有効量の構造式(10)の化合物を投与することを含む。一実施形態では、構造式(10)の化合物は、構造式(40)の化合物、例えば構造式(45)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は、構造式(50)の化合物、例えば構造式(55)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(80)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(60)の化合物である。一実施形態では、化合物(1)の類似体は、構造式(25)、構造式(26)、構造式(27)、構造式(28)、構造式(29)、構造式(30)または構造式(31)の構造から選択される構造を有する。

10

【0137】

所定の基準のレベルは、例えば、対象由来の試料で測定されたレベルの平均値または中央値とすることができます。所定の基準のレベルは、対象由来の試料で測定する場合と同じまたは実質的に類似した実験条件下で測定することができます。所定の基準のレベルは、O N C 2 0 1などのイミブリドンまたはその類似体による治療に応答する対象から取得され得る。一実施形態では、所定の基準は、化合物による治療に応答する対象から取得され、対象由来の試料中のレベルが基準のものと同程度である場合、対象は治療に応答する可能性がある者に分類され得る。所定の基準のレベルは、化合物による治療に応答しない対象から取得され得る。一実施形態では、所定の基準は、化合物による治療に応答しない対象から取得され、対象由来の試料中のレベルが所定の基準とは異なる（例えば、アップレギュレートまたはダウンレギュレートされている）場合、対象は治療に応答する可能性がある者に分類され得る。所定の基準のレベルは、正常な健常対象から取得してもよい。

20

【0138】

酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、酵素結合免疫過測定法(ELIFA)、フローサイトメトリー、免疫プロット、免疫沈降、免疫組織化学、免疫細胞化学、発光免疫測定法(LIA)、蛍光免疫測定法(FIA)およびラジオイムノアッセイを含めた免疫アッセイ法を用いて、試料中のタンパク質またはメチル化のレベルをアッセイすることができます。 m^6A $mRNA$ メチル化のレベルは、メチル化RNA免疫沈殿(Me-RIP)またはその他の当該技術分野で公知の定量的生化学的アッセイにより取得することができる。

30

【0139】

核酸変異は、いくつかの既知の方法のいずれかにより明らかにすることができます。例えば、最初に個体由来の生体試料を採取することができる。このような生体試料としては、限定はされないが、体液（例えば、尿、唾液、血漿または血清）または組織試料（口腔組織試料または口腔細胞など）が含まれる。次いで、既知の方法を用いて生体試料のシーケンシングまたはスキャンを実施することができる。例えば、DNAアレイを用いて、対象のゲノム配列の少なくとも一部を解析することができる。さらに、全体または一部のゲノム配列情報を用いることができる。このような配列は、チェーンターミネーション法（サンガジデオキシヌクレオチド法）、ダイターミネーターシーケンシング法およびS O L I D（商標）シーケンシング法（Applied Biosystems社）を含めた標準的なシーケンシング法を用いて決定することができる。全ゲノム配列を制限酵素により切断するか、または（機械的に）剪断して、より短い断片にし、シーケンシングに供するこ

40

50

とができる。PCRおよびベクターベースのクローニング法（例えば、大腸菌）などの既知の方法を用いてDNA配列を増幅することもできる。一実施形態では、例えば従来のDNAシーケンサまたはチップベースの技術を用いて対象の遺伝物質（例えば、DNA、RNA、mRNA、cDNA、その他のヌクレオチド塩基またはその誘導体）の少なくとも一部をスキャンまたは配列決定し、変異の有無またはコピー数の変化を明らかにする。

【0140】

一態様では、病態を有し、本明細書に記載される治療計画に応答する可能性がある対象を特定し、治療する方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、(i) 病態を有する対象が本明細書に記載される治療計画に応答する可能性があるかを明らかにすること；および(ii) 治療計画に応答する可能性があると判定した対象をその治療計画で治療することを含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、治療計画は、有効量のONC201などのイミブリドンまたはその類似体を投与することを含む。一実施形態では、治療計画は、有効量の化合物(1)を投与することを含む。一実施形態では、治療計画は、有効量の構造式(10)の化合物を投与することを含む。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(40)の化合物、例えば構造式(45)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(50)の化合物、例えば構造式(55)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(80)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(90)の化合物である。一実施形態では、化合物(1)の類似体は、構造式(25)、構造式(26)、構造式(27)、構造式(28)、構造式(29)、構造式(30)、または構造式(31)の構造から選択される構造を有する。

10

【0141】

所定の基準のレベルは、例えば、対象由来の試料で測定されたレベルの平均値または中央値とすることができる。所定の基準のレベルは、対象由来の試料で測定する場合と同じまたは実質的に類似した実験条件下で測定することができる。所定の基準のレベルは、ONC201などのイミブリドンまたはその類似体による治療に応答する対象から取得され得る。一実施形態では、所定の基準は、化合物による治療に応答する対象から取得され、対象由来の試料中のレベルが基準のものと同程度である場合、対象は治療に応答する可能性がある者に分類され得る。所定の基準のレベルは、化合物による治療に応答しない対象から取得され得る。一実施形態では、所定の基準は、化合物による治療に応答しない対象から取得され、対象由来の試料中のレベルが所定の基準のものとは異なる（例えば、アップレギュレートまたはダウンレギュレートされている）場合、対象は治療に応答する可能性がある者に分類され得る。所定の基準のレベルは、正常な健常対象から取得してもよい。イムノアッセイを用いて試料中のタンパク質レベルをアッセイすることができる。

20

【0142】

一態様では、病態を有する対象を治療する方法および治療の有効性を評価する方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、(i) 本明細書に記載される治疗方法により対象を治療すること、(ii) 本明細書に記載されるように治療の有効性を評価することを含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、治療計画は、有効量のONC201などのイミブリドンまたはその類似体を投与することを含む。一実施形態では、治療計画は、有効量の化合物(1)を投与することを含む。一実施形態では、治療計画は、有効量の構造式(10)の化合物を投与することを含む。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(40)の化合物、例えば構造式(45)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(50)の化合物、例えば構造式(55)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(80)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(90)の化合物である。一実施形態では、化合物(1)の類似体は、構造式(25)、構造式(26)、構造式(27)、構造式(28)、構造式(29)、構造式(30)

30

40

50

)、または構造式(31)の構造から選択される構造を有する。

【0143】

本明細書に記載の方法に適し得るその他の病態としては、注意欠陥障害；嗜癖；癲癇；ウイルス感染症；炎症；アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患；心臓血管疾患、例えば冠動脈疾患、心筋症、高血圧性心疾患、心不全、肺心症、不整脈、炎症性心疾患、心内膜炎、炎症性心肥大、心筋炎、心臓弁膜症、脳血管疾患、末梢動脈疾患、先天性心疾患、リウマチ性心疾患など；糖尿病；および軽鎖アミロイドーシスが挙げられる。

【0144】

V. 組成物

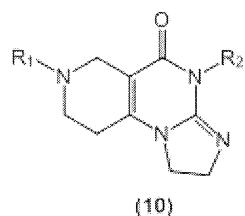
10

【0145】

一態様では、下記の構造式(10)で表される化合物、または下記の構造式(1)で表される化合物、およびそれらの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物が本発明により提供される。

【0146】

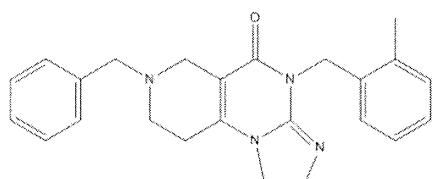
【化15】



20

【0147】

【化16】



30

【0148】

一実施形態では、塩は、化合物の薬学的に許容される一塩である。一実施形態では、塩は、化合物の薬学的に許容される二塩である。一実施形態では、塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸水素塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩および乳酸塩、硫酸水素塩、水酸塩、酒石酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、酒石酸水素塩、炭酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、スルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩ならびにカルボン酸塩からなる群より選択される薬学的に許容されるその一塩または複数塩（例えば、二塩、三塩）である。一実施形態では、塩は、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩およびマレイン酸塩からなる群より選択される塩である。一実施形態では、塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、リチウムからなる群より選択され、かつ/またはメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノおよびトリエチルアミノの対イオンなどの対イオンを有する塩である。一実施形態では、塩は、二塩酸塩または二臭化水素酸塩である。

40

【0149】

化合物(1)(ONC201)は、米国国立癌研究所のDevelopmental Therapeutics Program Repositoryから入手可能な化合物N

50

S C 3 5 0 6 2 5 の構造解析（例えば、N M R 、X線回折）により明らかにされるものと同じ化学構造を有する。

【 0 1 5 0 】

一実施形態では、医薬組成物は、O N C 2 0 1 またはその類似体（例えば、イミブリドン）の二塩（例えば、二塩酸塩）を含む。O N C 2 0 1 類似体の塩（例えば、二塩または三塩）は、O N C 2 0 1 類似体から調製することができ、O N C 2 0 1 類似体は、本明細書に記載される通りに、または当業者に公知の標準的な化学合成法を用いて合成することができる。

【 0 1 5 1 】

一実施形態では、医薬組成物は少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む。適切な薬学的に許容される担体としては、限定はされないが、Raymond C. Roweら編集のHandbook of Pharmaceutical Excipients、第7版、American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press、Londonおよびこれ以前の版のものが挙げられる。例示的な薬学的に許容される担体、医薬組成物および様々な剤形の製造法ならびに投与様式は、例えば、Larry L. AugsburgerおよびStephen W. Hoag. 編集のPharmaceutical Dosage Forms: Tablets, London: Informa Healthcare, 2008; L. V. Allen, Jr. ら, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems、第8版、Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; A. R. Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins、第21版、2005, particularly chapter 89;ならびにJ. G. Hardmanら, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill Professional、第10版、2001に詳述されているように、当該技術分野で周知である。

10

20

【 0 1 5 2 】

一実施形態では、医薬組成物を眼内投与用に製剤化する。一実施形態では、医薬組成物を局所投与用に製剤化する。一実施形態では、医薬組成物を滴剤、軟膏剤または液剤として製剤化する。一実施形態では、医薬組成物を水性、粉末状または油性の基剤、増粘剤などの従来の医薬担体を含む。

30

【 0 1 5 3 】

一実施形態では、医薬組成物は静脈内投与用の製剤である。一実施形態では、静脈内製剤は、溶媒に溶解した構造式(10)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態では、溶媒は水を含む。一実施形態では、静脈内製剤は、約0.05、約0.25、約0.5、約2.5、約5、約25または約50mg/mLの濃度の化合物またはその塩を含む。一実施形態では、静脈内製剤は、約0.05、0.5または5mg/mL～約1、10、または100mg/mLの濃度の化合物またはその塩を含む。一実施形態では、静脈内製剤は、約0.005%、0.05%または0.5%～約0.1%、1%または10%の化合物またはその塩を含む。一実施形態では、静脈内製剤は、約0.05%、0.5%または5%の化合物またはその塩を含む。一実施形態では、静脈内製剤は、さらに高いまたは低い濃度の化合物またはその塩を含む。

40

【 0 1 5 4 】

一実施形態では、静脈内製剤は約3のpHを有する。一実施形態では、静脈内製剤をリン酸緩衝液でpH3に調整する。一実施形態では、静脈内製剤は、デキストロースまたは塩化ナトリウムを含む。一実施形態では、静脈内製剤は、濃度約5mg/mLおよびpH3で化合物またはその塩を含み、安定な溶液を形成する。一実施形態では、静脈内製剤は、濃度約5mg/mLおよびpH5未満で濃度の化合物またはその塩を含み、安定な溶液を

50

形成する。一実施形態では、静脈内製剤は、化合物またはその塩と、1つまたは複数の抗酸化剤とを含む。一実施形態では、静脈内製剤は、化合物の一塩酸塩と二塩酸塩の混合物を含む。一実施形態では、静脈内製剤は、化合物またはその塩を濃度約10mg/mLの1%溶液として含む。例えば、静脈内製剤は、pHが約3.3の溶液である。一実施形態では、pHは4.0未満である。

【0155】

一実施形態では、医薬組成物は薬学的に許容される担体をさらに含む。一実施形態では、適切な薬学的に許容される担体は水性担体を含む。一実施形態では、水性担体は滅菌水を含む。一実施形態では、製剤はデキストロースおよび/またはナトリウムを含む。一実施形態では、薬学的に許容される担体は油を含む。

10

【0156】

一実施形態では、静脈内製剤は、25mg/mLで水に溶解したONC201もしくはその類似体またはその二塩酸塩を含む。一実施形態では、製剤をリン酸緩衝液でpH3に調整する。一実施形態では、製剤は、デキストロース、塩化ナトリウムまたはその両方を含む。一実施形態では、製剤は、さらに高いまたは低い濃度のONC201またはその類似体の二塩酸塩を含む。一実施形態では、製剤は、約5mg/mLの濃度のONC201もしくはその類似体またはその二塩酸塩を含む。一実施形態では、約5mg/mLの製剤は、安定な溶液およびpH3を形成する。一実施形態では、約5mg/mLの製剤は、5未満のpHを有し、安定な溶液を形成する。一実施形態では、静脈内製剤は、ONC201もしくはその類似体またはその二塩酸塩と、1つまたは複数の抗酸化剤とを含む。一実施形態では、静脈内製剤は、ONC201またはその類似体の一塩酸塩と二塩酸塩の混合物を含む。一実施形態では、静脈内製剤は、ONC201またはその類似体またはそれらの二塩酸塩を濃度約10mg/mLの1%溶液として含む。例えば、静脈内製剤は、約3.3のpHを有する溶液である。一実施形態では、pHは4.0未満である。

20

【0157】

一実施形態では、静脈内製剤は、約0.5%～約10%（または約5mg/mL～約100mg/mL）のONC201もしくはその類似体またはその二塩を含む。一実施形態では、製剤は、約5%（または約50mg/mL）のONC201もしくはその類似体またはその二塩を含む。一実施形態では、ONC201もしくはその類似体またはその二塩の副作用を軽減するため、静脈内注入速度を低下させ得る。

30

【0158】

一実施形態では、医薬組成物は、約0.1～99%のONC201塩またはその類似体と、薬学的に許容される担体、例えば、油または滅菌水もしくはその他の水性担体とを含む。一実施形態では、医薬組成物は、経口剤形用に約5%～約50%の範囲内のONC201またはその類似体の一塩または二塩を含む。

【0159】

一実施形態では、医薬組成物は抗酸化剤を含む。適切な抗酸化剤としては、アスコルビン酸誘導体、例えばアスコルビン酸、エリソルビン酸、アスコルビン酸ナトリウムなど、チオール誘導体、例えばチオグリセロール、システイン、アセチルシステイン、シスチン、ジチオエリスリトール、ジチオスレイトール、グルタチオンなど、トコフェロール、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、亜硫酸塩、例えば硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、アセトン亜硫酸水素ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウムおよびチオ硫酸ナトリウムなど、ノルジヒドログアイアレチン酸が挙げられる。水性製剤に使用する抗酸化剤としては通常、亜硫酸ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウムおよびアスコルビン酸ならびにその組合せが挙げられるのに對し、油性溶液、有機溶媒に使用する抗酸化剤としては、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）および没食子酸プロピルならびにその組合せが挙げられることに留意するべきである。また別の実施形態では、抗酸化剤は、フラバノイド、イソフラボン、モノチオグリセロール、L-システイン、チオグリコール

40

50

酸、 - トコフェロール、アスコルビン酸 6 - パルミタート、ジヒドロリポ酸、ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール (BHA)、ビタミンE、没食子酸プロピル、 - カロテン、アスコルビン酸のうちの1つまたは複数のものであり得る。抗酸化剤は通常、約0.1重量% ~ 1.0重量%、より通常には約0.2%で使用され得る。

【0160】

一実施形態では、医薬組成物は、ONC201などのイミブリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの他の治療剤とを含む。例えば、他の治療剤は、ホルモン類似体および抗ホルモン剤、アロマターゼ阻害剤、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト、増殖因子阻害剤、増殖因子抗体、増殖因子受容体抗体、チロシンキナーゼ阻害剤；代謝拮抗剤；抗腫瘍抗生物質；白金誘導体；アルキル化剤；抗有糸分裂剤；チューブリン阻害剤；PARP阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、タンパク質間相互作用阻害剤、RAF阻害剤、MEK阻害剤、ERK阻害剤、IGF-1R阻害剤、Erbb受容体阻害剤、ラバマイシン類似体、BTK阻害剤、CRM1阻害剤（例えば、KPT185）、P53モジュレーター（例えば、ヌトリン）、抗血管新生剤（例えば、アキシチニブ、アフリベルセプト、ソラフェニブおよびレゴラフェニブ）、アミフォスチン、アナグレリド、クロドロナート、フィルグラスチン（filgrastin）、インターフェロン、インターフェロン、ロイコボリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミソール、メスナ、ミトタン、パミドロナートおよびポルフィマー、2-クロロデスオキシアデノシン、2-フルオロデスオキシ-シチジン、2-メトキシエストラジオール、2C4,3-アレチン、131-1-TM-601、3CPA、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン、16-アザ-エポチロンB、A105972、A204197、アビラテロン、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アロベクチン-7、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナファイド、アントラビラゾール、AG-2037、AP-5280、アパジコン、アポミン、アラノース、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アウリスタチンPE、ABT-199（ベネトクラックス）、ABT-263（ナビトクラックス）、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、AMG-479（ガニツマブ）、ARRY162、ARRY438162、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244（セルメチニブ）、ARRY-704/AZD-8330、AR-12、AR-42、AS-703988、AXL-1717、AZD-8055、AZD-5363、AZD-6244、ARQ-736、ARQ680、AS-703026（プリマセルチブ（primasertib））、アバスチン、AZD-2014、アザシチジン、アザエポチロンB、アゾナファイド、BAY-43-9006、BAY80-6946、BBR-3464、BBR-3576、ベバシズマブ、BEZ-235、ニクエン酸ビルコダル、BCX-1777、BKM-120、ブレオシン、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BMS-663513、BMS-754807、BNP-1350、BNP-7787、BIBW2992（アファチニブ、トムトボク）、BIBF1120（バルガテフ）、BI836845、BI2536、BI6727、BI836845、BI847325、BI853520、BUB-022、ブレオマイシン酸、ブレオマイシンA、ブレオマイシンB、ブリバニブ、ブリオシタチン-1、ボルテゾミブ、プロスタリシン、ブスルファン、BYL-719、CA-4プロドラッグ、CA-4、CapCe11、カルシリオリール、カネルチニブ、カンホスファミド、カペシタビン、カルボキシフラトプラチン、CC1-779、CC-1115、CC-223、CEP-701、CEP-751、CBT-1セフィキシム、セフラトニン、セフトリアキソン、セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチン、CH4987655/RO-4987655、クロロトリニアニセン、シレンジタード、シクロスボリン、CDA-II、CDC-394、CKD-602、CKI-27、クロファラビン、コルヒチン、コンプレタスタチンA4、COT阻害剤、CHS-828、CH-5132799、CLL-Thera、CMT-3クリプトフィシン52

10

20

30

40

50

、 C T P - 3 7 、 C T L A - 4 モノクローナル抗体、 C P - 4 6 1 、 C V - 2 4 7 、 シアノモルホリノドキソルビシン、シタラビン、D 2 4 8 5 1 、デシタビン、デオキソルビシン、デオキシリビシン、デオキシコホルマイシン、デプシペプチド、デスオキシエポチロンB、デキサメタゾン、デクスラゾキサネット(d e x r a z o x a n e t)、ジエチルスチルベストロール、ジフロモテカン、ジドックス、D M D C 、ドラスタチン1 0 、ドラニダゾール、D S - 7 4 2 3 、E 7 0 1 0 、E - 6 2 0 1 、エダトレキサート、エドトレオチド、エファプロキシラル、エフロルニチン、E G F R 阻害剤、E K B - 5 6 9 、E K B - 5 0 9 、エンザスタウリン、エンザルタミド、エルサミトルシン、エポチロンB、エプラツズマブ、E R - 8 6 5 2 6 、エルロチニブ、E T - 1 8 - 0 C H 3 、エチニルシチジン、エチニルエストラジオール、エクサテカン、エクサテカンメシラート、エキセメスタン、エクシスリンド、フェンレチニド、フィギツムマブ、フロクスウリジン、葉酸、F O L F O X 、F O L F O X 4 、F O L F I R I 、ホルメスタン、フォテムスチン、ガラルビシン、ガリウムマルトラート、ゲフィニチブ(g e f i n i t i b)、ゲムツズマブ、ギマテカン、グルフォスファミド、G C S - 1 0 0 、G D C - 0 6 2 3 、G D C - 0 9 4 1 (ピクトレリシブ)、G D C - 0 9 8 0 、G D C - 0 0 3 2 、G D C - 0 0 6 8 、G D C - 0 3 4 9 、G D C - 0 8 7 9 、G 1 7 D T 免疫原、G M K 、G P X - 1 0 0 、g p 1 0 0 - ペプチドワクチン、G S K - 5 1 2 6 7 6 6 、G S K - 6 9 0 6 9 3 、G S K - 1 1 2 0 2 1 2 (トラメチニブ)、G S K - 2 1 1 8 4 3 6 (ダブラフェニブ)、G S K - 2 1 2 6 4 5 8 、G S K - 2 1 3 2 2 3 1 A 、G S K - 2 3 3 4 4 7 0 、G S K - 2 1 1 0 1 8 3 、G S K - 2 1 4 1 7 9 5 、G W 2 0 1 6 、グラニセトロン、ハーセブチン、ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン、ホモハリントニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシウレア、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、イバンドロン酸、イブルチニブ、イブリツモマブ、イダトレキサート(i d a t r e x a t e)、イデネストロール(i d e n e s t r o l)、I D N - 5 1 0 9 、I G F - 1 R 阻害剤、I M C - 1 C 1 1 、I M C - A 1 2 (シクスツムマブ)、イムノール、インジスラム、インターフェロン - 2 a 、インターフェロン - 2 b 、ペグ化インターフェロン - 2 b 、インターロイキン - 2 、I N K - 1 1 1 7 、I N K - 1 2 8 、I N S M - 1 8 、イオナファルニブ、イピリムマブ、イプロプラチン、イロフルベン、イソホモハリコンドリン - B 、イソフラボン、イソトレチノイン、イクサベピロン、J R X - 2 、J S F - 1 5 4 、J - 1 0 7 0 8 8 、コンジュゲートエストロゲン、カハリドF、ケトコナゾール、K W - 2 1 7 0 、K W - 2 4 5 0 、ロバプラチン、レフルノミド、レノグラスチム、ロイプロリド、ロイポレリン(l e u p o r e l i n)、レキシドロナム、L G D - 1 5 5 0 、リネゾリド、ルテチウムテキサフィリン、ロメトレキソール、ロソキサントロン、L U 2 2 3 6 5 1 、ルルトテカン、L Y - S 6 A K T 1 、L Y - 2 7 8 0 3 0 1 、マホスファミド、マリマstattt、メクロロエタミン、M E K 阻害剤、M E K - 1 6 2 、メチルテストステロン、メチルプレドニゾロン、M E D I - 5 7 3 、M E N - 1 0 7 5 5 、M D X - H 2 1 0 、M D X - 4 4 7 、M D X - 1 3 7 9 、M G V 、ミドスタウリン、ミノドロン酸、マイトイマイシン、ミボブリン、M K - 2 2 0 6 、M K - 0 6 4 6 (ダロツズマブ)、M L N 5 1 8 、モテクサфинガドリニウム、M S - 2 0 9 、M S - 2 7 5 、M X 6 、ネリドロン酸、ネラチニブ、ネクサバール、ネオバstattt、ニロチニブ、ニメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキセド、ノレリン、N - アセチルシスティン、O 6 - ベンジルグアニン、オブリメルセン、オメプラゾール、オンコファージ、オンコV E X G M - C S F 、オルミプラチン、オルタタキセル、O X 4 4 抗体、O S I - 0 2 7 、O S I - 9 0 6 (リンシチニブ)、4 - 1 B B 抗体、オキサントラゾール、エストロゲン、パニツムマブ、パツピロン、ペグフィルグラスチム、P C K - 3 1 4 5 、ペグフィルグラスチム、P B I - 1 4 0 2 、P B I - 0 5 2 0 4 、P D O 3 2 5 9 0 1 、P D - 1 抗体、P E G - パクリタキセル、アルブミン安定化パクリタキセル、P E P - 0 0 5 、P F - 0 5 1 9 7 2 8 1 、P F - 0 5 2 1 2 3 8 4 、P F - 0 4 6 9 1 5 0 2 、P H T - 4 2 7 、P - 0 4 、P K C 4 1 2 、P 5 4 、P I - 8 8 、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントリクス、ペリフォシン、ペリリルアルコール、ペルツズマブ、P I 3 K 阻害剤、P I 3 K / m T O R 阻害剤、P G - T X L 、P G 2 、P L X - 4

10

20

30

40

50

032 / RO - 5185426 (ベムラフェニブ)、PLX - 3603 / RO - 5212
 054、PT - 100、PWT - 33597、PX - 866、ピコプラチン、ピバロイル
 オキシメチルブチラート、ピクサントロン、フェノキソジオールO、PKI166、プレ
 ビトレキセド、プリカマイシン、ポリブレン酸、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、ブ
 レドニゾロン、キナメド、キヌプリスチン、R115777、RAF - 265、ラモセト
 ロン、ランピルナーゼ、RDEA - 119 / BAY869766、RDEA - 436、レ
 ベッカマイシン類似体、受容体チロシンキナーゼ(RTK)阻害剤、レゴラフェニブ、レ
 ビミド、RG - 7167、RG - 7304、RG - 7421、RG - 7321、RG74
 40、リゾキシン、rh u - MAb、リンファパート、リセドロン酸、リツキシマブ、ロ
 バツムマブ、ロフェコキシブ、RO - 31 - 7453、RO - 5126766、RO - 5
 068760、RPR109881A、ルビダゾン、ルビテカン、R - フルルビプロフェ
 ン、RX - 0201、S - 9788、サバルビシン、SAHA、サルグラモスチム、サト
 ラプラチン、SB408075、Se - 015 / Ve - 015、SU5416、SU66
 68、SDX - 101、セムスチン、セオカルシトール、SM - 11355、SN - 38
 、SN - 4071、SR - 27897、SR - 31747、SR - 13668、SRL -
 172、ソラフェニブ、スピロプラチン、スクアラミン、スペラニロヒドロキサム酸、ス
 ーテント、T900607、T138067、TAK - 733、TAS - 103、タセジ
 ナリン、タラポルフィン、タルセバ、タリキタル(tariquiatar)、タシスラム
 、タキソテール、タキソプレキシン、タザロテン、テガフル、テモゾラミド、テスミリ
 フエン、テストステロン、テストステロンプロピオン酸エステル、テスミリフェン、テト
 ラプラチン、テトロドトキシン、テザシタピン、サリドマイド、テラルクス、テラルビシ
 ン、サイマルファシン、チメクタシン、チアゾフリン、ティピファニブ、チラバザミン、
 トクラデシン、トムデックス、トレモフィン(toremofin)、トラベクテジン、
 TransMID - 107、トランスレチン酸(transretinic acid)
 、トラスズツマブ(traszutumab)、トレメリムマブ、トレチノイン、トリア
 セチルウリジン、トリアピン、トリシリбин、トリメトレキサート、TLK - 286TX
 D258、タイカーブ/タイバーブ、ウロシジン、バルルビシン、バタラニブ、ビンクリ
 スチン、ビンフルニン、ビルリジン、WX - UK1、WX - 554、ベクティビックス、
 ゼローダ、XELOX、XL - 147、XL - 228、XL - 281、XL - 518 / R
 - 7420 / GDC - 0973、XL - 765、YM - 511、YM - 598、ZD - 4
 190、ZD - 6474、ZD - 4054、ZD - 0473、ZD - 6126、ZD - 9
 331、ZD1839、ZSTK - 474、ゾレドロナート、ゾスキダルならびにその組
 合せからなる群より選択される。
 10 20 30 40 50

【0161】

一実施形態では、他の治療剤は、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フル
 ベストラント、酢酸メゲストロール、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、アミノグル
 ルテチミド、酢酸シプロテロン、フィナステリド、ブセレリン酢酸塩、フルドロコルチゾン、
 フルオキシメステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチドおよびその組合
 せから選択されるホルモン類似体、抗ホルモン剤またはその両方を含む。一実施形態では
 、他の治療剤は、ゴセレリン酢酸塩、ルプロリド酢酸塩(luprolide acet
 ate)、トリプトレリンパモ酸塩およびその組合せから選択される1つまたは複数のL
 H R Hアゴニストおよび/またはアンタゴニストを含み、L H R Hアンタゴニストは、デ
 ガレリクス、セトロレリクス、アバレリクス、オザレリクス、デガレリクス、その組合せ
 から選択される。一実施形態では、他の治療剤は、血小板由来増殖因子(P D G F)、線
 維芽細胞増殖因子(F G F)、血管内皮増殖因子(V E G F)、上皮増殖因子(E G F)
 、インスリン様増殖因子(I G F)、ヒト上皮増殖因子(H E R)および肝細胞増殖因子
 (H G F)の阻害剤から選択される1つまたは複数の増殖因子阻害剤を含む。一実施形態
 では、他の治療剤は、H E R 2、H E R 3およびH E R 4から選択されるヒト上皮増殖因子
 の1つまたは複数の阻害剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、セツキシマブ、ゲ
 フィチニブ、イマチニブ、ラパチニブおよびトラスツズマブならびにその組合せから選択
 50

される 1 つまたは複数のチロシンキナーゼ阻害剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、アナストロゾール、レトロゾール、リアロゾール、ボロゾール、エキセメスタン、アタメスタンおよびその組合せから選択される 1 つまたは複数のアロマターゼ阻害剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、メトトレキサート、ラルチトレキセドおよびピリミジン類似体から選択される葉酸代謝拮抗剤である 1 つまたは複数の代謝拮抗剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、5 フルオロウラシル、カペシタビンおよびゲムシタビンから選択されるピリミジン類似体である 1 つまたは複数の代謝拮抗剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、メルカブトプリン、チオグアニン、クラドリビンおよびペントスタチン、シタラビン、フルダラビンならびにその組合せから選択されるプリンおよび / またはアデノシン類似体である 1 つまたは複数の代謝拮抗剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、アントラサイクリン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシンおよびイダルビシン、マイトイシン - C、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシンならびにその組合せから選択される 1 つまたは複数の抗腫瘍抗生物質を含む。一実施形態では、他の治療剤は、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチンおよびその組合せから選択される 1 つまたは複数の白金誘導体を含む。一実施形態では、他の治療剤は、エストラムスチン、メクロレタミン、メルファラン、クロラムブシリ、ブルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミド、ニトロソウレアおよびその組合せから選択される 1 つまたは複数のアルキル化剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、カルムスチン、ロムスチン、チオテパおよびその組合せから選択されるニトロソウレアを含む。一実施形態では、他の治療剤は、ビンカアルカロイドおよびタキサンから選択される抗有糸分裂剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、パクリタキセル、ドセタキセルおよびその組合せから選択される 1 つまたは複数のタキサンを含む。一実施形態では、他の治療剤は、ビンプラスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ビンクリスチンおよびその組合せから選択される 1 つまたは複数のビンカアルカロイドを含む。一実施形態では、他の治療剤は、エビポドフィロトキシンである 1 つまたは複数のトポイソメラーゼ阻害剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、エトポシドおよびエトポフォス、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロンならびにその組合せから選択される 1 つまたは複数のエビポドフィロトキシンを含む。一実施形態では、他の治療剤は、PDK1 阻害剤、B-Raf 阻害剤、mTOR 阻害剤、mTORC1 阻害剤、PI3K 阻害剤、mTOR / PI3K 二重阻害剤、STK33 阻害剤、AKT 阻害剤、PLK1 阻害剤、CDK 阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤およびその組合せから選択される 1 つまたは複数のセリン / トレオニンキナーゼ阻害剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、PTK2 / FAK 阻害剤である 1 つまたは複数のチロシンキナーゼ阻害剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、IAP、McL-1、MDM2 / MDMX およびその組合せから選択される 1 つまたは複数のタンパク質間相互作用阻害剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、エベロリムス、テムシロリムス、リダフォリムス、シロリムスおよびその組合せから選択される 1 つまたは複数のラバマイシン類似体を含む。一実施形態では、他の治療剤は、アミフォスチン、アナグレリド、クロドロナート、フィルグラスチン (filgrastin)、インターフェロン、インターフェロン、ロイコボリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミソール、メスナ、ミトタン、パミドロン酸およびポルフィマーならびにその組合せから選択される 1 つまたは複数の治療剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、2-クロロデスオキシアデノシン、2-フルオロデスオキシ - シチジン、2-メトキシエストラジオール、2C4, 3-アレチン、131-1-TM-601、3CPA、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン、16-アザ-エポチロン B、A105972、A204197、アビラテロン、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アロベクチン - 7、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナフアイド、アントラピラゾール、AG-2037、AP-5280、アバジコン、アポミン、アラノース、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アウリスタチン PE、ABT-199 (ベネトクラックス)、ABT-263 (ナビトクラックス)、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、AMG-479 (ガニツマブ)、

10

20

30

40

50

ARRY 162、ARRY 438162、ARRY - 300、ARRY - 142886 / AZD - 6244 (セルメチニブ)、ARRY - 704 / AZD - 8330、AR - 12、AR - 42、AS - 703988、AXL - 1717、AZD - 8055、AZD - 5363、AZD - 6244、ARQ - 736、ARQ 680、AS - 703026 (プリマセルチブ (primasertib))、アバスチン、AZD - 2014、アザシチジン、アザエポチロンB、アゾナフィド、BAY - 43 - 9006、BAY 80 - 6946、BBR - 3464、BBR - 3576、ベバシズマブ、BEZ - 235、ニクエン酸ビリコダル、BCX - 1777、BKM - 120、ブレオシン、BLP - 25、BMS - 184476、BMS - 247550、BMS - 188797、BMS - 275291、BMS - 663513、BMS - 754807、BNP - 1350、BNP - 7787、BI BW2992 (アファチニブ、トムトボク)、BIBF 1120 (バルガテフ)、BI 836845、BI 2536、BI 6727、BI 836845、BI 847325、BI 853520、BUB - 022、ブレオマイシン酸、ブレオマイシンA、ブレオマイシンB、ブリバニブ、ブリオシタチン - 1、ボルテゾミブ、プロスタリシン、ブルファン、BYL - 719、CA - 4 プロドラッグ、CA - 4、CapCell、カルシリトリオール、カネルチニブ、カンホスファミド、カペシタビン、カルボキシフラトプラチン、CC 1 - 779、CC - 115、CC - 223、CEP - 701、CEP - 751、CBT - 1セフィキシム、セフラトニン、セフトリアキソン、セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチン、CH 4987655 / RO - 4987655、クロロトリニアセン、シレンジタード、シクロスボリン、CDA - II、CDC - 394、CKD - 602、CKI - 27、クロファラビン、コルヒチン、コンプレタスタチンA4、COT 阻害剤、CHS - 828、CH - 5132799、CLL - Thera、CMT - 3クリプトフィシン52、CTP - 37、CTL A - 4モノクローナル抗体、CP - 461、CV - 247、シアノモルホリノドキソルビシン、シタラビン、D 24851、デシタビン、デオキソルビシン、デオキシルビシン、デオキシコホルマイシン、デブシペプチド、デスオキシエポチロンB、デキサメタゾン、デクスラゾキサネット (dexrazoxane t)、ジエチルスチルベストロール、ジフロモテカン、ジドックス、DMDC、ドラスタチン10、ドランダゾール、DS - 7423、E 7010、E - 6201、エダトレキサート、エドトレオチド、エファプロキシラル、エフロルニチン、EGFR 阻害剤、EKB - 569、EKB - 509、エンザスタウリン、エンザルタミド、エルサミトルシン、エポチロンB、エプラツズマブ、ER - 86526、エルロチニブ、ET - 18 - 0CH3、エチニルシチジン、エチニルエストラジオール、エクサテカン、エクサテカンメシラート、エキセメスタン、エクシスリンド、フェンレチニド、フィギツムマブ、フロクスウリジン、葉酸、FOLFOX、FOLFOX4、FOLFIRI、ホルメスタン、フォテムスチン、ガラルビシン、ガリウムマルトラート、ゲフィニチブ (gefitinib)、ゲムツズマブ、ギマテカン、グルフォスファミド、GCS - 100、GDC - 0623、GDC - 0941 (ピクトレリシブ)、GDC - 0980、GDC - 0032、GDC - 0068、GDC - 0349、GDC - 0879、G17DT 免疫原、GMK、GPX - 100、gp 100 - ペプチドワクチン、GSK - 5126766、GSK - 690693、GSK - 1120212 (トラメチニブ)、GSK - 2118436 (ダブラフェニブ)、GSK - 2126458、GSK - 2132231A、GSK - 2334470、GSK - 2110183、GSK - 2141795、GW2016、グラニセトロン、ハーセプチン、ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン、ホモハリントニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシウレア、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、イバンドロン酸、イブルチニブ、イブリツモマブ、イダトレキサート (idatrexate)、イデネストロール (idene strol)、IDN - 5109、IGF - 1R 阻害剤、IMC - 1C11、IMC - A12 (シクスツムマブ)、イムノール、インジスラム、インターフェロン - 2a、インターフェロン - 2b、ペグ化インターフェロン - 2b、インターロイキン - 2、INK - 1117、INK - 128、INSM - 18、イオナファルニブ、イピリムマブ、イプロプラチニブ、イロフルベン、イソホモハリコンドリン - B、イソフラボン、イソトレチ
10
20
30
40
50

ノイン、イクサベピロン、J R X - 2、J S F - 1 5 4、J - 1 0 7 0 8 8、コンジュゲートエストロゲン、カハリドF、ケトコナゾール、K W - 2 1 7 0、K W - 2 4 5 0、ロバプラチン、レフルノミド、レノグラスチム、ロイプロリド、ロイポレリン (leuprorelin)、レキシドロナム、L G D - 1 5 5 0、リネゾリド、ルテチウムテキサフィリン、ロメトレキソール、ロソキサントロン、L U 2 2 3 6 5 1、ルルトテカン、L Y - S 6 A K T 1、L Y - 2 7 8 0 3 0 1、マホスファミド、マリマstattt、メクロロエタミン、M E K 阻害剤、M E K - 1 6 2、メチルテストステロン、メチルプレドニゾロン、M E D I - 5 7 3、M E N - 1 0 7 5 5、M D X - H 2 1 0、M D X - 4 4 7、M D X - 1 3 7 9、M G V、ミドスタウリン、ミノドロン酸、マイトイマイシン、ミボブリン、M K - 2 2 0 6、M K - 0 6 4 6 (ダロツズマブ)、M L N 5 1 8、モテクサフィンガドリニウム、M S - 2 0 9、M S - 2 7 5、M X 6、ネリドロン酸、ネラチニブ、ネクサバール、ネオバスタット、ニロチニブ、ニメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキセド、ノレリン、N - アセチルシステイン、O 6 - ベンジルグアニン、オブリメルセン、オメプラゾール、オンコファージ、オンコV E X G M - C S F、オルミプラチン、オルタタキセル、O X 4 4 抗体、O S I - 0 2 7、O S I - 9 0 6 (リンシチニブ)、4 - 1 B B 抗体、オキサントラゾール、エストロゲン、パニツムマブ、パツピロン、ペグフィルグラスチム、P C K - 3 1 4 5、ペグフィルグラスチム、P B I - 1 4 0 2、P B I - 0 5 2 0 4、P D O 3 2 5 9 0 1、P D - 1 抗体、P E G - パクリタキセル、アルブミン安定化パクリタキセル、P E P - 0 0 5、P F - 0 5 1 9 7 2 8 1、P F - 0 5 2 1 2 3 8 4、P F - 0 4 6 9 1 5 0 2、P H T - 4 2 7、P - 0 4、P K C 4 1 2、P 5 4、P I - 8 8、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントリクス、ペリフォシン、ペリリルアルコール、ペルツズマブ、P I 3 K 阻害剤、P I 3 K / m T O R 阻害剤、P G - T X L、P G 2、P L X - 4 0 3 2 / R O - 5 1 8 5 4 2 6 (ベムラフェニブ)、P L X - 3 6 0 3 / R O - 5 2 1 2 0 5 4、P T - 1 0 0、P W T - 3 3 5 9 7、P X - 8 6 6、ピコプラチン、ビバロイルオキシメチルブチラート、ピクサントロン、フェノキソジオールO、P K I 1 6 6、プレビトレキセド、プリカマイシン、ポリブレン酸、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プレドニゾロン、キナメド、キヌプリスチン、R 1 1 5 7 7 7、R A F - 2 6 5、ラモセトロン、ランピルナーゼ、R D E A - 1 1 9 / B A Y 8 6 9 7 6 6、R D E A - 4 3 6、レベッカマイシン類似体、受容体チロシンキナーゼ (R T K) 阻害剤、レビミド、R G - 7 1 6 7、R G - 7 3 0 4、R G - 7 4 2 1、R G - 7 3 2 1、R G 7 4 4 0、リゾキシン、r h u - M A b、リンファバート、リセドロン酸、リツキシマブ、ロバツムマブ、ロフエコキシブ、R O - 3 1 - 7 4 5 3、R O - 5 1 2 6 7 6 6、R O - 5 0 6 8 7 6 0、R P R 1 0 9 8 8 1 A、ルビダゾン、ルビテカン、R - フルルビプロフェン、R X - 0 2 0 1、S - 9 7 8 8、サバルビシン、S A H A、サルグラモスチム、サトラプラチン、S B 4 0 8 0 7 5、S e - 0 1 5 / V e - 0 1 5、S U 5 4 1 6、S U 6 6 6 8、S D X - 1 0 1、セムスチン、セオカルシトール、S M - 1 1 3 5 5、S N - 3 8、S N - 4 0 7 1、S R - 2 7 8 9 7、S R - 3 1 7 4 7、S R - 1 3 6 6 8、S R L - 1 7 2、ソラフェニブ、スピロプラチン、スクアラミン、スペラニロヒドロキサム酸、ステント、T 9 0 0 6 0 7、T 1 3 8 0 6 7、T A K - 7 3 3、T A S - 1 0 3、タセジナリン、タラポルフィン、タルセバ、タリキタル (tariquid tar)、タシスラム、タキソテール、タキソブレキシン、タザロテン、テガフル、テモゾラミド、テスミリフェン、テストステロン、テストステロンプロピオン酸エステル、テスミリフェン、テトラプラチン、テトロドトキシン、テザシタピン、サリドマイド、テラルクス、テラルビシン、サイマルファシン、チメクタシン、チアゾフリン、ティピファニブ、チラパザミン、トクラデシン、トムデックス、トレモフィン (toremofin)、トラベクテジン、トランスM I D - 1 0 7、トランスレチン酸 (transretinic acid)、トラスズツマブ (traszutumab)、トレメリムマブ、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリシリビン、トリメトレキサート、T L K - 2 8 6 T X D 2 5 8、タイカーブ / タイバープ、ウロシジン、バルルビシン、バタラニブ、ビンクリスチソ、ビンフルニン、ビルリジン、W X - U K 1、W X - 5 5 4、ベクティビックス、ゼローダ、X E L O

10

20

30

40

50

X、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、ゾレドロナート、ゾスキダルおよびその組合せから選択される1つまたは複数の治療剤を含む。

【0162】

一実施形態では、他の治療剤は、デキサメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾンおよびコルチバゾールを含めたステロイドを含む。一実施形態では、他の治療剤は制吐剤を含む。制吐剤としては、限定はされないが、5-HT3受容体アゴニスト（例えば、ドラセトロン、グラニセトロン、オンドンセトロン、トロピセトロン、パロノセトロンおよびミルタザピン）、ドーパミンアゴニスト（例えば、ドンペリドン、オランザピン、ドロペリドール、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロクロルペラジン、アリザブリド、プロクロルペラジンおよびメトクロプラミド）、NK1受容体アンタゴニスト（例えば、アプレビタントおよびカソピタント）、抗ヒスタミン剤（シクリジン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、ドキシラミン、メクリジン、プロメタジン、ヒドロキシジンなど）、カンナビノイド（例えば、カンナビス、ドロナビノール、ナビロンおよびサティベックス）、ベンゾジアゼピン（例えば、ミダゾラムおよびロラゼパム）、抗コリン剤（例えば、ヒヨスチン）、トリメトベンズアミド、ショウキョウ、エメトロール、プロポフォール、ペパーミント、ムシモールおよびアジヨワンが挙げられる。

10

【0163】

一実施形態では、他の治療剤は抗癌剤を含み、これには有糸分裂阻害剤が含まれる。一実施形態では、有糸分裂阻害剤はタキサンを含む。一実施形態では、有糸分裂阻害剤は、パクリタキセルおよびドセタキセルから選択されるタキサンを含む。

20

【0164】

一実施形態では、医薬組成物は、ONC201などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの抗癌剤とを含み、抗癌剤には、アシビシン、アクラルビシン、アコダゾール、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アロブリノール、アルトレタミン、アンボマイシン、アメタントロン、アミフォスチン、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、亜ヒ酸、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテバ、アゾトマイシン、バチマstatt、ベンゾデパ、ベバシズマブ、ビカルタミド、ビサントレン、ビスナフィドジメシラート、ビゼレシン、ブレオマイシン、ブレキナル、プロピリミン、ブルスファン、カクチノマイシン、カルステロン、カペシタбин、カラセミド、カルベチマー、カルボプラチニン、カルムスチン、カルビシン、カルゼレシン、セデфинゴール、セレコキシブ、クロラムブシリ、シロレマイシン、シスプラチニン、クラドリビン、メシル酸クリスナトール、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、デキソルマプラチニン、デザグアニン、メシル酸デザグアニン、ジアジクオン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドロロキシフェン、ドロモスタンロン、デュアゾマイシン、エダトレキサート、エフロミチン（eflomithine）、エルサミトルシン、エンロプラチニン、エンプロマート、エピプロピジン、エビルビシン、エルブロゾール、エソルビシン、エストラムスチン、エタニダゾール、エトポシド、エトプリン、ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フルクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルロシタビン、ホスキドン、ホストリエシン、フルベストラント、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イルモホシン、インターロイキンII（組換えインターロイキンIIまたはrIL-2を含めたIL-2）、インターフェロン-2a、インターフェロン-2b、インターフェロン-n1、インターフェロン-n3、インターフェロン-Ia、インターフェロンガンマ-Ib、イプロプラチニン、イリノテカン、ランレオチド、レトロゾール、ロイプロリド、リアロゾール、ロメトレキソール、ロムスチン、ロソキサントロン、マソプロコール、マイ

30

40

50

タンシン、メクロレタミン塩酸塩、メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、メルファン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトプリン、メツレデパ、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリン、ミトマルシン、マイトイシン、ミトスペル、ミトタン、ミトキサントロン、ミコフェノール酸、ネララビン、ノコダゾール、ノガラマイシン、オルムナプラチン、オキシスラン、パクリタキセル、ペガスパルガーゼ、ペリオマイシン、ペントムスチン、ペプロマイシン、ペルホスファミド、ピポブロマン、ピポスルファン、ピロキサントロン塩酸塩、プリカマイシン、プロメスタン、ポルフィマー、ポルフィロマイシン、プレドニムスチン、プロカルバジン、ピューロマイシン、ピラゾフリン、リボプリン、ログレチミド、サフィンゴール、セムスチン、シムトラゼン、スバルホサート、スバルソマイシン、スピロゲルマニウム、スピロムスチン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェヌル、タリソマイシン、タモキシフェン、テコガラン、テガフル、テロキサントロン、テモポルフィン、テニポシド、テロキシロン、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾフリン、チラバザミン、トポテカン、トレミフェン、トレストロン、トリシリビン、トリメトレキサート、トリプトレリン、ツブロゾール、ウラシルマスター、ウレデパ、バブレオチド、ベルテポルフィン、ビンプラスチン、ビンクリスチン硫酸塩、ビンデシン、ビネピジン、ビングリシナート、ビンロイロシン、ビノレルビン、ビンロシジン、ビンゾリジン、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、ゾレドロン酸、ゾルビシンおよびその組合せのうち1つまたは複数のものが含まれる。

【0165】

適切な抗癌剤の例としては、Laurence Brunton Bruce Chabner, Bjorn Knollmann編集によるGoodmanおよびGillmanのThe Pharmacological Basis of Therapeutics、第12版、McGraw Hill Professional、2010に記載されているものが挙げられる。

【0166】

いくつかの例示的な実施形態では、医薬組成物は、イミプリドン、例えばONC201またはその類似体の塩（例えば、一塩または二塩）と、少なくとも1つの他の治療剤とを含み、他の治療剤は抗血管新生剤、例えばベバシズマブを含む。一実施形態では、抗血管新生剤は、アフリベルセプト、アキシチニブ、アンジオスタチン、エンドスタチン、16kDaプロラクチンフラグメント、ラミニンペプチド、フィプロネクチンペプチド、組織メタロプロテイナーゼ阻害剤（TIMP1、2、3、4）、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤（PAI-1、-2）、腫瘍壊死因子（高用量、in vitro）、TGF-1、インターフェロン（IFN-1、-2、-3）、ELR-CXCケモカイン、IL-12；SDF-1；MIG；血小板因子4（PF-4）；IP-10、トロンボスポンジン（TSP）、SPARC、2メトキシエストラジオール、プロリフェリン関連タンパク質、スラミン、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、サリドマイド、コルチゾン、リノマイド、フマギリン（AGM-1470；TNP-470）、タモキシフェン、レチノイド、CM101、デキサメタゾン、白血病抑制因子（LIF）、ヘッジホッグ阻害剤およびその組合せから選択される。

【0167】

組合せ医薬は、相乗効果または協同効果が依然として生じる限り、第一の治療剤と第二の治療剤を任意の所望の割合で含み得る。相乗的な組合せ医薬は、第一の治療剤と第二の治療剤を約1：9～約9：1の比で含有するのが好ましい。一実施形態では、相乗的組合せは、第一の治療剤と第二の治療剤を約1：8～約8：1、約1：7～約7：1、約1：6～約6：1、約1：5～約5：1、約1：4～約4：1、約1：3～約3：1または約1：2～約2：1の比で含有する。一実施形態では、相乗的組合せは、治療剤を約1：1の比で含有する。

【0168】

一実施形態では、第二の治療剤は、アロブリノール、亜ヒ酸、アザシチジン、ボルテゾミ

10

20

30

40

50

ブ、ベバシズマブ、カペシタビン、カルボプラチニン、セレコキシブ、クロラムブシリ、クロファラビン、シタラビン、ダカルバジン、ダウノルビシンHC1、ドセタキセル、ドキソルビシンHC1、フロクスウリジン、ゲムシタビンHC1、ヒドロキシウレア、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、イクサベピロン、レナリドマイド、酢酸メゲストロール、メトトレキサート、ミトタン、ミトキサンtronHC1、オキサリプラチニン、パクリタキセル、プララトレキサート、ロミデプシン、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、タモキシフェンクエン酸塩、トポテカンHC1、トレチノイン、バンデタニブ、ビスマデギブ、ボリノstattおよびその組合せから選択される。

【0169】

一実施形態では、第二の治療剤は、小分子マルチキナーゼ阻害剤、例えばソラフェニブまたはレゴラフェニブを含む。一実施形態では、第二の治療剤は、ヘッジホッグ経路阻害剤、例えばビスマデギブを含む。一実施形態では、第二の治療剤は、下の表2から選択される薬物を含む。

【0170】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

薬物のクラス

薬物のクラス	例
プリン類似体	アロプリノール、オキシプリノール、クロファラビンおよびチソプリン
ピリミジン類似体	5-フルオロウラシル、フロクスウリジン(FUDR)、カペシタビン、シタラビン、6-アザウラシル(6-AU)およびゲムシタビン(ジェムザール)
プロテアソーム阻害剤	ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、セディラニブ、ジスルフィラム、エピガロカテキン-3-ガラート、サリノスマラミドA、ONC X 0912、CEP-18770、MLN9708、エポキソミシンおよびMG132。
抗血管新生剤	ベバシズマブ、アフリベルセプト、スニチニブ、ソラフェニブ、ペゾパニブ、パンデタニブ、カボザンチニブ、アキシチニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ラニビズマブ、ラパチニブおよびバンデタニブ。
白金系抗悪性腫瘍薬	シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチンおよびトリプラチン。
Cox-2阻害剤	セレコキシブ、バルデコキシブ(ベクストラ)、パレコキシブ(ダイナstatt)、ルミラコキシブ、エトリコキシブおよびロフェコキシブ。
ナイトロジエンマスター	シクロホスファミド、クロラムブシル、ウラムスチン、イホスファミド、メルファラン、ベンダムスチンおよびムスチン。
アルキル化剤	シクロホスファミド、メクロレタミンまたはムスチン(HN2)(商品名Mustardgen)、ウラムスチンまたはウラシルマスター、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、ベンダムスチン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシンおよびブスルファン。
アントラサイクリン	ダウノルビシン(ダウノマイシン)、ダウノルビシン(リポソーム製剤)、ドキソルビシン(アドリアマイシン)、ドキソルビシン(リポソーム製剤)、エピルビシン、イダルビシン、バルルビシンおよびミトキサンtron。
タキサン	パクリタキセル(タキソール)、ドセタキセル(タキソテール)およびアルブミン結合パクリタキセル(アブラキサン)。
ヌクレオチド合成阻害剤	メトレキサート、プララトレキサート、ヒドロキシウレアおよび5-フルオロデオキシリジン、3,4-ジヒドロキシベンジルアミン。
Bcr-abl阻害剤	イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブおよびポナチニブ。
その他	亜ヒ酸、サリドマイド、レブラミドおよびミトタン。
トポイソメラーゼ阻害剤	アムサクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、ドキソルビシン、トポテカン(ハイカムチン)、イリノテカン(CPT-11、カシプトサ)、エクサテカン、ルルトテカン、ST1481、

10

20

30

40

【0171】

50

【表2-2】

	CKD602、ICRF-193およびゲニステイン。
HDAC阻害剤	ボリノスタッフ (SAHA)、ロミデプシン (イストダックス)、パノビノスタッフ (LBH589)、バルプロ酸 (Mgバルプロ酸塩として)、ベリノスタッフ (PXD101)、モセチノスタッフ (MGCD0103)、アベキシノスタッフ (PCI-24781)、エンチノスタッフ (MS-275)、SB939、レスミノスタッフ (4SC-201)、ギビノスタッフ、キシノスタッフ (JNJ-26481585)、CUDC-101、AR-42、CHR-2845、CHR-3996、4SC-202、CG200745、ACY-1215、ME-344、スルフォラファン、ケベトリンおよびATRA。
マルチキナーゼ阻害剤	ソラフェニブ、レゴラフェニブおよびバンデタニブ。
ホルモン療法剤	タモキシフェン、トレミフェン、アリミデックス (アナストロゾール)、アロマシン (エキセメスタン)、フェマーラ (レトロゾール) およびフルベストラント (フェソロデックス)。
ヘッジホッギングナル伝達阻害剤	ビスマデギブ、BMS-833923、IPI-926、LDE-225、PF-04449913、LEQ506 およびTAK-441。
チェックポイント阻害剤	オプジー (ニボルマブ)、デュルバルマブ (Medi4736)、キイトルーダ (ペムブロリズマブ、MK3475)、BGB-A317、AMP-224、PDR001、REGN281、アテゾリズマブ (MPDL3280A)、ピジリズマブ (BMS-936559、CT-011、ONO-4538)、アベルマブ (MSB0010718C)、ヤボイ (イピリムマブ)、トレメリムマブ
BCL2阻害剤	AT-101、Bcl-2/xL阻害剤、ナビトクラックス (ABT-263)、ベネトクラックス (ABT-199)、アポゴッシポール、PTN1258、オバトクラックス、G3139

【0172】

一実施形態では、第二の治療剤は、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド (TRA IL) 受容体を標的とする薬物を含む。一実施形態では、第二の治療剤は、1つまたは複数のTRA IL受容体を活性化する組換えTRA ILまたはアゴニスト抗体を含む。一実施形態では、第二の治療剤は、DR4、DR5またはその両方によるシグナル伝達を活性化する1つまたは複数の抗体または組換えTRA ILを含む。一実施形態では、第二の治療剤は、AMG-655、LBRY-135、マバツムマブ、レクサツムマブ、アボマブおよびrhAPO2L/TRA ILのうち1つまたは複数のものを含む。一実施形態では、第二の治療剤は、カンプトテシン、5-FU、カペシタбин、シスプラチン、ドキソルビシン、イリノテカン、パクリタキセル、シスプラチン、ボルテゾミブ、BH3I-2、リツキシマブ、放射線、トリテルペノイド、ソラフェニブ、ゲムシタбин、HDAC阻害剤、カルボプラチン、T-101 (ゴッシポール誘導体)、ABT-263、ABT-737 およびGX-15-070 (オバトクラックス)、ボリノスタッフ、セツキシマブ、パニツムマブ、ベバシズマブ、ガニツマブ、インターフェロンガンマ、ソラフェニブ、XI

10

20

30

40

50

A P アンタゴニスト、B c 1 - 2 アンタゴニストおよびS m a c 模倣物から選択される活性薬剤を含む。

【0173】

V I . 用量

【0174】

一実施形態では、医薬組成物は、O N C 2 0 1などのイミブリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を約40、50、60もしくは100m g～約2000m g；約4、5、6もしくは10m g～約200m g；または約0.4、0.5、0.6もしくは1m g～約20m gの範囲の用量で含み、その重量は遊離塩基形態の化合物を基準とするものであり得る。一実施形態では、医薬組成物は、O N C 2 0 1などのイミブリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を約50m g～約200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900もしくは2000m g；約5m g～約20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190および200m g；または約0.5m g～約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19および20m gの範囲の用量レベルで含む。一実施形態では、医薬組成物は、O N C 2 0 1などのイミブリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を約40m g～約200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900もしくは2000m g；約4m g～約20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190もしくは200m g；または約0.4m g～約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19および20m gの範囲の用量レベルで含む。一実施形態では、医薬組成物は、O N C 2 0 1などのイミブリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を約60m g～約200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900もしくは2000m g；約6m g～約20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190もしくは200m g；または約0.6m g～約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19もしくは20m gの範囲の用量レベルで含む。一実施形態では、医薬組成物は、O N C 2 0 1などのイミブリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を約100m g～約200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900m gもしくは2000m g；約10m g～約20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190もしくは200m g；または約1m g～約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19もしくは20m gの範囲の用量レベルで含む。一実施形態では、医薬組成物は、O N C 2 0 1などのイミブリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を遊離塩基形態の化合物を基準として約200m g～約300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900もしくは2000m g；約20m g～約30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190もしくは200m g；または約2m g～約3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19もしくは20m gの範囲の用量レベルで含む。一実施形態では、医薬組成物は、O N C 2 0 1などのイミブリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を遊離塩基形態の化合物を基準として約4

10

20

30

40

50

0 0 m g ~ 約 5 0 0 、 6 0 0 、 7 0 0 、 8 0 0 、 9 0 0 、 1 0 0 0 、 1 1 0 0 、 1 2 0 0
 、 1 3 0 0 、 1 4 0 0 、 1 5 0 0 、 1 6 0 0 、 1 7 0 0 、 1 8 0 0 、 1 9 0 0 もしくは 2
 0 0 0 m g ; 約 4 0 m g ~ 約 5 0 、 6 0 、 7 0 、 8 0 、 9 0 、 1 0 0 、 1 1 0 、 1 2 0 、
 1 3 0 、 1 4 0 、 1 5 0 、 1 6 0 、 1 7 0 、 1 8 0 、 1 9 0 もしくは 2 0 0 m g ; または
 約 4 m g ~ 約 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1 1 、 1 2 、 1 3 、 1 4 、 1 5 、 1 6 、 1 7 、
 1 8 、 1 9 もしくは 2 0 m g の範囲の用量レベルで含む。一実施形態では、医薬組成物は
 、 O N C 2 0 1 などのイミブリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩
 を約 5 0 m g ~ 約 6 0 、 7 0 、 8 0 、 9 0 もしくは 1 0 0 m g ; 約 6 0 m g ~ 約 7 0 、 8
 0 、 9 0 もしくは 1 0 0 m g ; 約 7 0 m g ~ 約 8 0 、 9 0 もしくは 1 0 0 m g 、 約 8 0 m
 g ~ 約 9 0 もしくは 1 0 0 m g ; 約 9 0 m g ~ 約 1 0 0 m g ; 約 5 m g ~ 約 6 、 7 、 8 、
 9 もしくは 1 0 m g ; 約 6 m g ~ 約 7 、 8 、 9 もしくは 1 0 m g ; 約 7 m g ~ 約 8 、 9 も
 しくは 1 0 m g 、 約 8 m g ~ 約 9 もしくは 1 0 m g ; 約 9 m g ~ 約 1 0 m g ; 約 0 . 5 m
 g ~ 約 0 . 6 、 0 . 7 、 0 . 8 、 0 . 9 もしくは 1 m g ; 約 0 . 6 m g ~ 約 0 . 7 、 0 .
 8 、 0 . 9 もしくは 1 m g ; 約 0 . 7 m g ~ 約 0 . 8 、 0 . 9 もしくは 1 m g 、 約 0 . 8
 m g ~ 約 0 . 9 もしくは 1 m g ; または約 0 . 9 m g ~ 約 1 m g の範囲の用量レベルで含
 む。

【 0 1 7 5 】

一実施形態では、医薬組成物は、 O N C 2 0 1 などのイミブリドンもしくはその類似体ま
 たはその薬学的に許容される塩を約 1 m g / k g ~ 約 4 0 m g / k g ; 0 . 1 m g / k g
 ~ 約 4 m g / k g ; または 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 0 . 4 0 m g / k g の範囲の用量で含
 む。一実施形態では、医薬組成物は、 O N C 2 0 1 などのイミブリドンもしくはその類似
 体またはその薬学的に許容される塩を約 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 もしくは 9 m g
 / k g ~ 約 1 0 、 2 0 、 3 0 もしくは 4 0 m g / k g ; 約 1 0 、 1 1 、 1 2 、 1 3 、 1 4
 、 1 5 、 1 6 、 1 7 、 1 8 もしくは 1 9 m g / k g ~ 約 2 0 、 3 0 もしくは 4 0 m g / k
 g ; 約 2 0 、 2 1 、 2 2 、 2 3 、 2 4 、 2 5 、 2 6 、 2 7 、 2 8 もしくは 2 9 m g / k g
 ~ 約 3 0 もしくは 4 0 m g / k g ; 約 3 0 、 3 1 、 3 2 、 3 3 、 3 4 、 3 5 、 3 6 、 3 7
 、 3 8 もしくは 3 9 m g / k g ~ 約 4 0 m g / k g ; 約 0 . 1 、 0 . 2 、 0 . 3 、 0 . 4
 、 0 . 5 、 0 . 6 、 0 . 7 、 0 . 8 もしくは 0 . 9 m g / k g ~ 約 1 、 2 、 3 もしくは 4
 m g / k g ; 約 1 . 0 、 1 . 1 、 1 . 2 、 1 . 3 、 1 . 4 、 1 . 5 、 1 . 6 、 1 . 7 、 1
 . 8 もしくは 1 . 9 m g / k g ~ 約 2 、 3 もしくは 4 m g / k g ; 約 2 . 0 、 2 . 1 、 2
 . 2 、 2 . 3 、 2 . 4 、 2 . 5 、 2 . 6 、 2 . 7 、 2 . 8 もしくは 2 . 9 m g / k g ~ 約
 3 もしくは 4 m g / k g ; または約 3 . 0 、 3 . 1 、 3 . 2 、 3 . 3 、 3 . 4 、 3 . 5 、
 3 . 6 、 3 . 7 、 3 . 8 もしくは 3 . 9 m g / k g ~ 約 4 m g / k g ; 約 0 . 0 1 、 0 .
 0 2 、 0 . 0 3 、 0 . 0 4 、 0 . 0 5 、 0 . 0 6 、 0 . 0 7 、 0 . 0 8 、 0 . 0 9 m g /
 k g ~ 約 0 . 1 0 、 0 . 2 0 、 0 . 3 0 もしくは 0 . 4 0 m g / k g ; 約 0 . 1 0 、 0 .
 1 1 、 0 . 1 2 、 0 . 1 3 、 0 . 1 4 、 0 . 1 5 、 0 . 1 6 、 0 . 1 7 、 0 . 1 8 もしく
 は 0 . 1 9 m g / k g ~ 約 0 . 2 0 、 0 . 3 0 もしくは 0 . 4 0 m g / k g ; 約 0 . 2 0
 、 0 . 2 1 、 0 . 2 2 、 0 . 2 3 、 0 . 2 4 、 0 . 2 5 、 0 . 2 6 、 0 . 2 7 、 0 . 2 8
 もしくは 0 . 2 9 m g / k g ~ 約 0 . 3 0 もしくは 0 . 4 0 0 . m g / k g ; または約 0
 . 3 0 、 0 . 3 1 、 0 . 3 2 、 0 . 3 3 、 0 . 3 4 、 0 . 3 5 、 0 . 3 6 、 0 . 3 7 、 0
 . 3 8 もしくは 0 . 3 9 m g / k g ~ 約 0 . 4 0 m g / k g の範囲の用量レベルで含む。

【 0 1 7 6 】

一実施形態では、医薬組成物は、 O N C 2 0 1 などのイミブリドンもしくはその類似体ま
 たはその薬学的に許容される塩を約 3 7 . 5 m g / m 2 ~ 約 1 5 0 0 m g / m 2 ; 約 3 .
 7 5 m g / m 2 ~ 約 1 5 0 m g / m 2 ; または約 0 . 4 m g / m 2 ~ 約 1 5 m g / m 2 の
 範囲の用量で含む。一実施形態では、医薬組成物は、 O N C 2 0 1 などのイミブリドンも
 しくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を約 4 0 、 4 5 、 5 0 、 5 5 、 6 0 、
 6 5 、 7 0 、 7 5 、 8 0 、 8 5 、 9 0 、 9 5 、 1 0 0 、 1 0 5 、 1 1 0 、 1 1 5 、 1 2 0
 、 1 2 5 、 1 3 0 、 1 3 5 、 1 4 0 、 1 4 5 、 1 5 0 、 1 5 5 、 1 6 0 、 1 6 5 、 1 7 0
 、 1 7 5 、 1 8 0 、 1 8 5 、 1 9 0 、 1 9 5 、 2 0 0 、 2 0 5 、 2 1 0 、 2 1 5 、 2 2 0

10

20

30

40

50

、 2 2 5 、 2 3 0 、 2 3 5 、 2 4 0 、 2 4 5 、 2 5 0 、 2 5 5 、 2 6 0 、 2 6 5 、 2 7 0
 、 2 7 5 、 2 8 0 、 2 8 5 、 2 9 0 、 2 9 5 、 3 0 0 、 3 0 5 、 3 1 0 、 3 1 5 、 3 2 0
 、 3 2 5 、 3 3 0 、 3 3 5 、 3 4 0 、 3 4 5 、 3 5 0 、 3 5 5 、 3 6 0 、 3 6 5 、 3 7 0
 、 3 7 5 、 3 8 0 、 3 8 5 、 3 9 0 、 3 9 5 、 4 0 0 、 4 0 5 、 4 1 0 、 4 1 5 、 4 2 0
 、 4 2 5 、 4 3 0 、 4 3 5 、 4 4 0 、 4 4 5 、 4 5 0 、 4 5 5 、 4 6 0 、 4 6 5 、 4 7 0
 、 4 7 5 、 4 8 0 、 4 8 5 、 4 9 0 、 4 9 5 、 5 0 0 、 5 0 5 、 5 1 0 、 5 1 5 、 5 2 0
 、 5 2 5 、 5 3 0 、 5 3 5 、 5 4 0 、 5 4 5 、 5 5 0 、 5 5 5 、 5 6 0 、 5 6 5 、 5 7 0
 、 5 7 5 、 5 8 0 、 5 8 5 、 5 9 0 、 5 9 5 、 6 0 0 、 6 0 5 、 6 1 0 、 6 1 5 、 6 2 0
 、 6 2 5 、 6 3 0 、 6 3 5 、 6 4 0 、 6 4 5 、 6 5 0 、 6 5 5 、 6 6 0 、 6 6 5 、 6 7 0
 、 6 7 5 、 6 8 0 、 6 8 5 、 6 9 0 、 6 9 5 、 7 0 0 、 7 0 5 、 7 1 0 、 7 1 5 、 7 2 0 10
 、 7 2 5 、 7 3 0 、 7 3 5 、 7 4 0 、 7 4 5 、 7 5 0 、 7 5 5 、 7 6 0 、 7 6 5 、 7 7 0
 、 7 7 5 、 7 8 0 、 7 8 5 、 7 9 0 、 7 9 5 、 8 0 0 、 8 0 5 、 8 1 0 、 8 1 5 、 8 2 0
 、 8 2 5 、 8 3 0 、 8 3 5 、 8 4 0 、 8 4 5 、 8 5 0 、 8 5 5 、 8 6 0 、 8 6 5 、 8 7 0
 、 8 7 5 、 8 8 0 、 8 8 5 、 8 9 0 、 8 9 5 、 9 0 0 、 9 0 5 、 9 1 0 、 9 1 5 、 9 2 0
 、 9 2 5 、 9 3 0 、 9 3 5 、 9 4 0 、 9 4 5 、 9 5 0 、 9 5 5 、 9 6 0 、 9 6 5 、 9 7 0
 、 9 7 5 、 9 8 0 、 9 8 5 、 9 9 0 、 9 9 5 、 1 0 0 0 、 1 0 0 5 、 1 0 1 0 、 1 0 1 5
 、 1 0 2 0 、 1 0 2 5 、 1 0 3 0 、 1 0 3 5 、 1 0 4 0 、 1 0 4 5 、 1 0 5 0 、 1 0 5 5
 、 1 0 6 0 、 1 0 6 5 、 1 0 7 0 、 1 0 7 5 、 1 0 8 0 、 1 0 8 5 、 1 0 9 0 、 1 0 9 5
 、 1 1 0 0 、 1 1 0 5 、 1 1 1 0 、 1 1 1 5 、 1 1 2 0 、 1 1 2 5 、 1 1 3 0 、 1 1 3 5
 、 1 1 4 0 、 1 1 4 5 、 1 1 5 0 、 1 1 5 5 、 1 1 6 0 、 1 1 6 5 、 1 1 7 0 、 1 1 7 5 20
 、 1 1 8 0 、 1 1 8 5 、 1 1 9 0 、 1 1 9 5 、 1 2 0 0 、 1 2 0 5 、 1 2 1 0 、 1 2 1 5
 、 1 2 2 0 、 1 2 2 5 、 1 2 3 0 、 1 2 3 5 、 1 2 4 0 、 1 2 4 5 、 1 2 5 0 、 1 2 5 5
 、 1 2 6 0 、 1 2 6 5 、 1 2 7 0 、 1 2 7 5 、 1 2 8 0 、 1 2 8 5 、 1 2 9 0 、 1 2 9 5
 、 1 3 0 0 、 1 3 0 5 、 1 3 1 0 、 1 3 1 5 、 1 3 2 0 、 1 3 2 5 、 1 3 3 0 、 1 3 3 5
 、 1 3 4 0 、 1 3 4 5 、 1 3 5 0 、 1 3 5 5 、 1 3 6 0 、 1 3 6 5 、 1 3 7 0 、 1 3 7 5
 、 1 3 8 0 、 1 3 8 5 、 1 3 9 0 、 1 3 9 5 、 1 4 0 0 、 1 4 0 5 、 1 4 1 0 、 1 4 1 5
 、 1 4 2 0 、 1 4 2 5 、 1 4 3 0 、 1 4 3 5 、 1 4 4 0 、 1 4 4 5 、 1 4 5 0 、 1 4 5 5
 、 1 4 6 0 、 1 4 6 5 、 1 4 7 0 、 1 4 7 5 、 1 4 8 0 、 1 4 8 5 、 1 4 9 0 、 1 4 9 5
 mg / m² ~ 約 1 5 0 0 mg / m² ; 約 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1 1 、 1 2 、 1
 3 、 1 4 、 1 5 、 1 6 、 1 7 、 1 8 、 1 9 、 2 0 、 2 1 、 2 2 、 2 3 、 2 4 、 2 5 、 2 6 30
 、 2 7 、 2 8 、 2 9 、 3 0 、 3 1 、 3 2 、 3 3 、 3 4 、 3 5 、 3 6 、 3 7 、 3 8 、 3 9 、
 4 0 、 4 1 、 4 2 、 4 3 、 4 4 、 4 5 、 4 6 、 4 7 、 4 8 、 4 9 、 5 0 、 5 1 、 5 2 、 5
 3 、 5 4 、 5 5 、 5 6 、 5 7 、 5 8 、 5 9 、 6 0 、 6 1 、 6 2 、 6 3 、 6 4 、 6 5 、 6 6
 、 6 7 、 6 8 、 6 9 、 7 0 、 7 1 、 7 2 、 7 3 、 7 4 、 7 5 、 7 6 、 7 7 、 7 8 、 7 9 、
 8 0 、 8 1 、 8 2 、 8 3 、 8 4 、 8 5 、 8 6 、 8 7 、 8 8 、 8 9 、 9 0 、 9 1 、 9 2 、 9
 3 、 9 4 、 9 5 、 9 6 、 9 7 、 9 8 、 9 9 、 1 0 0 、 1 0 1 、 1 0 2 、 1 0 3 、 1 0 4 、
 1 0 5 、 1 0 6 、 1 0 7 、 1 0 8 、 1 0 9 、 1 1 0 、 1 1 1 、 1 1 2 、 1 1 3 、 1 1 4 、
 1 1 5 、 1 1 6 、 1 1 7 、 1 1 8 、 1 1 9 、 1 2 0 、 1 2 1 、 1 2 2 、 1 2 3 、 1 2 4 、
 1 2 5 、 1 2 6 、 1 2 7 、 1 2 8 、 1 2 9 、 1 3 0 、 1 3 1 、 1 3 2 、 1 3 3 、 1 3 4 、
 1 3 5 、 1 3 6 、 1 3 7 、 1 3 8 、 1 3 9 、 1 4 0 、 1 4 1 、 1 4 2 、 1 4 3 、 1 4 4 、
 1 4 5 、 1 4 6 、 1 4 7 、 1 4 8 もしくは 1 4 9 mg / m² ~ 約 1 5 0 mg / m² ; また
 は約 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 、 1 0 、 1 0 . 5 、 1 1 、 1 1 1 、 1 1 . 5 、
 1 2 、 1 2 . 5 、 1 3 、 1 3 . 5 、 1 4 もしくは 1 4 . 5 mg / m² ~ 約 1 5 mg / m²
 の範囲の用量で含む。

【 0 1 7 7 】

V I I . 剤形

【 0 1 7 8 】

本明細書に記載される方法に使用するのに適した医薬組成物を、患者に投与し得る剤形に製剤化することができる。一実施形態では、医薬組成物は経口投与単位または非経口投与

単位の形態である。一実施形態では、医薬組成物は経口投与単位の形態である。一実施形態では、投与する治療剤の毒性を低下させるため、経口投与単位をより少ない複数の用量に分割し、それを所定の期間にわたって対象に投与する。一実施形態では、経口投与単位を複数の粒子、顆粒剤、ペレット、微小錠剤または錠剤を含み得る制御放出製剤を含む錠剤またはカプセルにより投与する。一実施形態では、医薬組成物は非経口投与単位の形態である。一実施形態では、非経口投与単位は、静脈内(IV)、皮下(SC)および筋肉内(M)、直腸内(PR)および経皮投与単位からなる群より選択される。一実施形態では、組成物は、無菌液剤、懸濁剤、坐剤、錠剤およびカプセル剤からなる群より選択される剤形である。一実施形態では、組成物は、錠剤、カプレット剤、カプセル剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤およびエリキシル剤からなる群より選択される経口剤形である。一実施形態では、組成物は、錠剤、ハードシェルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤、ビーズ、顆粒剤、凝集物、粉末剤、ゲル剤、固形剤および半固形剤からなる群より選択される経口剤形である。

【0179】

一実施形態では、本明細書に記載される方法に使用するのに適した医薬組成物は、皮膚局所投与に適合した皮膚用組成物を含み得る。例えば、皮膚用組成物は、化粧品として許容される、または薬学的に許容される媒体を含む。局所投与のための皮膚用組成物は、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、滴剤、坐剤、スプレー剤、液剤および粉末剤を含み得る。一実施形態では、従来の医薬担体、水性、粉末または油性の基剤、増粘剤、スキンエンハンサーが必要である、または望ましいため、これを使用し得る。適切なエンハンサーの例としては、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(TRANSCUTOL(登録商標)として市販されている)およびジエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル；界面活性剤、例えばラウリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ポロキサマー(231、182、184)、Tween(20、40、60、80)およびレシチン(米国特許第4,783,450号)など；エタノール、プロパノール、オクタノール、ベンジルアルコールなどのアルコール；ポリエチレングリコールおよびそのエステル、例えばポリエチレングリコールモノラウラートなど；アミドおよび他の窒素化合物、例えば尿素、ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルホルムアミド(DMF)、2-ピロリドン、1-メチル-2-ピロリドン、エタノールアミン、ジエタノールアミンおよびトリエタノールアミンなど；テルペン；アルカノン；ならびに有機酸、特にクエン酸およびコハク酸が挙げられる。ZONE(登録商標)ならびにDMSOおよびCOMSOなどのスルホキシドなども使用し得るが、あまり好ましいものではない。

【0180】

一実施形態では、医薬組成物は、徐放形態、制御放出形態、遅延放出形態および応答放出形態からなる群より選択される剤形である。

【0181】

VIII. 使用方法

【0182】

本明細書に記載される組成物および方法は、癌(例えば、結腸直腸癌、脳癌および膠芽腫)を含めた多数の疾患状態の治療に有用である。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を眼内メラノーマ、線維形成性円形細胞腫瘍、軟骨肉腫、軟膜疾患、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髓性白血病、副腎皮質癌、AIDS関連癌、AIDS関連リンパ腫、肛門または直腸癌、虫垂癌、星状細胞腫および非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍などの疾患の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を基底細胞癌、基底細胞母斑症候群、ゴーリン母斑症候群、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨肉腫および悪性線維性組織球腫、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫ならびに脊髄腫瘍などの疾患の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法をカルチノイド腫瘍、原発不明癌、中枢神経系非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、軟膜疾患、中枢神経系胚芽腫、中枢神経系リンパ

10

20

30

40

50

腫、子宮頸癌、脊索腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓増殖性疾患、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫および皮膚T細胞リンパ腫（セザリー症候群および菌状息肉症（M F）を含む）などの疾患の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を中枢神経系胚芽腫、子宮内膜癌、上衣芽腫、上衣腫、食道癌、ユーイング肉腫腫瘍ファミリー、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌ならびに眼内メラノーマおよび網膜芽細胞腫を含めた眼癌などの疾患の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（G I S T）、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍および神経膠腫などの疾患の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を有毛細胞性白血病、頭頸部癌、肝細胞（肝臓）癌、組織球症、ホジキンリンパ腫および下咽頭癌からなる群より選択される癌の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法をカポジ肉腫および腎臓（腎細胞）癌などの疾患の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法をランゲルハンス細胞組織球症、喉頭癌、口唇および口腔癌、肝臓癌、非小細胞肺癌および小細胞肺癌を含めた肺癌、非ホジキンリンパ腫ならびに原発性中枢神経系リンパ腫などの疾患の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法をワルデンシュトーレムマクログロブリン血症（リンパ形質細胞性リンパ腫）、骨の悪性線維性組織球腫および骨肉腫、髄芽腫、髄様上皮腫、メラノーマ、メルケル細胞癌、中皮腫、原発不明転移性頸部扁平上皮癌、多発性内分泌腫瘍症候群、口腔癌、多発性骨髓腫／形質細胞腫瘍、菌状息肉症、骨髓異形成症候群、複雑核型急性転化期白血病、骨髓異形成／骨髓増殖性新生物、多発性骨髓腫ならびに骨髓増殖性疾患などの疾患の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を癌の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を鼻腔および副鼻腔癌、鼻咽頭癌ならびに神経芽腫などの疾患の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を口腔癌、口唇および口腔癌、中咽頭癌、骨肉腫および骨の悪性線維性組織球腫、卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣上皮癌ならびに卵巣低悪性度腫瘍などの疾患の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を膵臓癌、乳頭腫、副鼻腔および鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、中間型松果体実質腫瘍、松果体芽腫およびテント上原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、妊娠および乳癌、原発性中枢神経系リンパ腫ならびに前立腺癌などの疾患の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を直腸癌、腎細胞（腎臓）癌、腎孟および尿管、15番染色体上のN U T遺伝子が関与する気道癌、網膜芽細胞腫ならびに横紋筋肉腫からなる群より選択される癌の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を高悪性度前立腺癌の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を中悪性度前立腺癌の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を低悪性度前立腺癌の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を去勢抵抗性前立腺癌の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を神経系腫瘍の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を中枢神経系腫瘍の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を末梢神経系腫瘍の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を傍神経節腫の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を褐色細胞腫の治療に使用する。

【0183】

in vitro モデル、動物モデルおよびヒト臨床試験では、化合物（1）（O N C 2 0 1）には広範囲にわたる抗癌活性があり、あるとしてもわずかな有害作用を含めた低毒性、低遺伝毒性および経口バイオアベイラビリティを含めた高バイオアベイラビリティを有することがわかっている。これらの特徴があるため、O N C 2 0 1 および種々の類似体は、小児患者に特によく適している。これらの特徴があるため、O N C 2 0 1 および種々の類似体は、高リスク患者の持続性の応答または安定疾患を確保する、または疾患再発を予防するのにも特によく適している。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 4 】

一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を小児癌（例えば、小児固形腫瘍、小児肉腫、小児ユーイング肉腫、小児神経膠腫、小児中枢神経系癌、小児神経芽腫、小児白血病および小児リンパ腫）の治療に使用する。

【 0 1 8 5 】

一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を乾癬などの増殖性皮膚障害の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を唾液腺癌、肉腫、セザリー症候群、皮膚癌、眼癌、皮膚癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、原発不明頸部扁平上皮癌およびテント上原始神経外胚葉性腫瘍からなる群より選択される癌の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法をT細胞リンパ腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、腎孟および尿管の移行上皮癌ならびに妊娠性絨毛性腫瘍からなる群より選択される癌の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を原発部位不明の癌腫、原発部位不明の癌、小児のまれな癌、腎孟および尿管の移行上皮癌、尿道癌ならびに子宮肉腫からなる群より選択される癌の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法を腔癌および外陰癌からなる群より選択される癌の治療に使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法をウイルムス腫瘍および女性の癌からなる群より選択される癌の治療に使用する。

10

【 0 1 8 6 】

一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法をファーストライン療法（一次治療と呼ばれることがある）として使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法をセカンドライン療法として使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法をサードライン療法として使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法をサルベージ療法として使用する。「サルベージ療法」という用語は、対象の初期治療計画が失敗した後、または対象の病態が初期治療に応答しなかった後、任意の治療計画で採用され得る治療剤を意味する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法をレスキュー療法として使用する。レスキュー療法の一実施形態では、初期治療の作用を打ち消すレスキュー剤として組成物を使用する。レスキュー療法の一実施形態では、標準治療または初期治療に対して耐性を生じた対象に投与するレスキュー剤として組成物を使用する。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法をネオアジュvant療法として使用する。一実施形態では、ネオアジュvant療法は、主治療またはファーストライン治療の前に、1つまたは複数の本明細書に記載される治療剤を対象に投与することを含む。一実施形態では、治療を受ける対象に主治療またはファーストライン治療を実施する前に、ネオアジュvant療法により、治療する癌のサイズまたは程度を減少させる。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法をアジュvant療法として使用する。一実施形態では、アジュvant療法は、本明細書に記載される1つまたは複数の治療剤の対象への投与を含み、1つまたは複数の治療剤は、既に対象に投与されたか、対象に同時に投与されるか、またはのちに対象に投与される他の治療剤の効果を変化させるものである。

20

30

【 0 1 8 7 】

一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法により、薬物間相互作用の可能性が減少する。一実施形態では、O N C 2 0 1などのイミブリドンまたはその類似体は、別の薬学的に活性な薬剤と相互作用することが可能になる前に患者の体内から排出される。

40

【 0 1 8 8 】

一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法は、他の医薬品と組み合わせやすい毒性レベルを示す。

【 0 1 8 9 】

本明細書に記載される方法および組成物は、任意の特定の動物種に限定されない。一実施形態では、本発明の方法に従い本明細書に記載される組成物を用いて治療する対象は、哺乳動物または非哺乳動物であり得る。一実施形態では、哺乳類に属する対象哺乳動物とし

50

ては、限定はされないが、ヒト；非ヒト靈長類；マウス、ラットまたはモルモットなどのげっ歯類；ネコまたはイヌなどの飼い馴らされたペット；ウマ、雌ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギまたはウサギが挙げられる。一実施形態では、非哺乳動物対象としては、限定はされないが、アヒル、ガチョウ、ニワトリまたはシチメンチョウなどの鳥類が挙げられる。一実施形態では、対象はヒトである。一実施形態では、対象は、いずれかの性別および任意の年齢のもので得る。本組成物および方法は癌の予防に使用することもできる。本組成物および方法は免疫系の刺激にも使用することができる。

【0190】

本明細書に記載される組成物および方法は、特定の年齢の対象に限定されない。一実施形態では、本明細書に記載される方法に従い本明細書に記載される組成物を用いて治療する対象は、50歳超、55歳超、60歳超または65歳超である。一実施形態では、本明細書に記載される方法に従い本明細書に記載される組成物を用いて治療する対象は、50歳未満、55歳未満、60歳未満または65歳未満である。

10

【0191】

一実施形態では、本明細書に記載される方法に従い本明細書に記載される組成物を用いて治療する対象は、小児患者である。一実施形態では、小児患者は、18歳未満、17歳未満、16歳未満、15歳未満、14歳未満、13歳未満、12歳未満、11歳未満、10歳未満、9歳未満、8歳未満、7歳未満、6歳未満、5歳未満、4歳未満、3歳未満、2歳未満、1歳未満である。一実施形態では、小児患者は、12か月未満、11か月未満、10か月未満、9か月未満、8か月未満、7か月未満、6か月未満、5か月未満、4か月未満、3か月未満、2か月未満、1か月未満である。一実施形態では、小児患者は、4週齢未満、3週齢未満、2週齢未満、1週齢未満である。一実施形態では、小児患者は、7日齢未満、6日齢未満、5日齢未満、4日齢未満、3日齢未満、2日齢未満または1日齢未満である。一実施形態では、小児患者は新生児である。一実施形態では、小児患者は未熟児である。

20

【0192】

一実施形態では、患者は、体重45kg未満、体重40kg未満、体重35kg未満、体重30kg未満、体重25kg未満、体重20kg未満、体重15kg未満、体重14kg未満、体重10kg未満、体重5kg未満、体重4kg未満、体重3kg未満、体重2kg未満または体重1kg未満である。

30

【0193】

一実施形態では、対象は、少なくとも1つの前治療剤を投与されている。一実施形態では、対象は、少なくとも2つ、少なくとも3つまたは少なくとも4つの前治療剤を投与されている。一実施形態では、前治療剤は、イブルチニブ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、テモゾロミド、ベバシズマブ、シクロホスファミド、ヒドロキシダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、シタラビン、シスプラチン、リツキシマブ、5-フルオロウラシル、オキサリプラチン、ロイコボリン、またはレナリドマイドである。

【0194】

一実施形態では、対象は放射線治療を受けている。一実施形態では、対象は外科手術を受けている。一実施形態では、対象は養子T細胞療法を受けている。

40

【0195】

一実施形態では、癌は、イブルチニブ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、テモゾロミド、ベバシズマブ、シクロホスファミド、ヒドロキシダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、シタラビン、シスプラチン、リツキシマブ、5-フルオロウラシル、オキサリプラチン、ロイコボリン、レナリドマイド、放射線照射、外科手術またはその組合せによる治療に応答しなくなっている。

【0196】

一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法は、癌細胞での用量反応関係が、同じ組成物および方法の正常細胞での用量反応関係とは異なる。種々の濃度のONC201で72時間処理した後の細胞生存率を測定することにより、正常細胞および腫瘍細胞

50

の増殖および細胞死に対するO N C 2 0 1の用量反応関係を求めた。試験した腫瘍には、ヒト結腸癌細胞系（H C T 1 1 6）、乳房腫瘍細胞系（M D A - M B - 2 3 1）およびヒト初代膠芽腫細胞系（U 8 7）を含めた。試験した正常細胞には、ヒト包皮線維芽細胞（H F F）、ヒト胎児肺線維芽（M R C - 5）細胞およびヒト肺線維芽細胞系（W I - 3 8）を含めた。陽性対照として1 μg / mLのドキソルビシンを正常線維芽細胞に用いた。試験した正常細胞の細胞生存率は1 ~ 5 mg / mLのO N C 2 0 1で少なくとも約75%であったのに対し、腫瘍細胞の生存率は同じO N C 2 0 1濃度において有意に低かった（例えば、50%以下）。さらに、O N C 2 0 1濃度を約5 mg / mL超に増大させると、腫瘍細胞の生存率は25%未満まで低下したのに対し、正常細胞の生存率は約75%に保持された。化合物（1）（5 μM）またはD M S Oで72時間処理し、処理後に完全無薬物培地での回復期間を設けた後、ヒト胎児肺線維芽（M R C - 5）細胞の細胞生存率アッセイを実施した。O N C 2 0 1では細胞の回復がみられたが、D M S Oではみられなかった。

【0197】

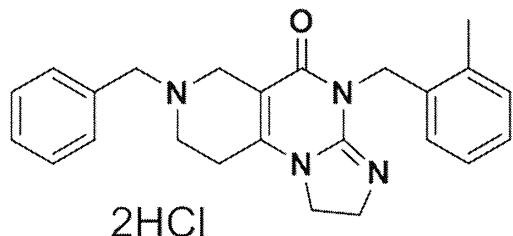
一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法は、対象の癌の治療に有用である。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法は、ヒト対象の癌の治療に有用である。一実施形態では、治療方法は、このような治療を必要とする対象に薬学的有効量のO N C 2 0 1などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を投与することを含む。

【0198】

一実施形態では、治療方法は、このような治療を必要とする対象に（i）O N C 2 0 1などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む第一の治療剤を（ii）第二の治療剤と組み合わせて投与することを含み、第一の治療剤と第二の治療剤を同時に、または逐次的に投与する。第二の治療剤は、本明細書に開示される任意の薬学的に活性な薬剤を含めた任意の適切な治療剤であり得る。薬学的に許容されるO N C 2 0 1塩としては、下記の二塩酸塩が挙げられる。

【0199】

【化17】



【0200】

本明細書に記載される組成物または投与計画では、O N C 2 0 1もしくはその類似体（構造式（10）の化合物を含む）の二塩酸塩または本開示の教示から明らかなそれに代わる二塩をO N C 2 0 1またはその類似体と置き換え得ることが理解される。

【0201】

一実施形態では、治療方法は、このような治療を必要とする対象に相乗的な組合せ医薬を同時に、または逐次的に投与することを含み、相乗的な組合せ医薬は、（i）O N C 2 0 1などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む第一の治療剤と、（ii）第二の治療剤とを含む。一実施形態では、治療方法は、このような治療を必要とする対象に治療上相乗効果のある量の第一の治療剤を第二の治療剤と組み合わせて同時に、または逐次的に投与することを含む。一実施形態では、治療方法は、このような治療を必要とする対象に有効量の第一の治療剤を有効量の第二の治療剤と組み合わせて投与することを含み、この組合せは、これに感受性のある癌のin vivo治療に相乗効果をもたらし、第一の治療剤および第二の治療剤は同時に、または逐次的に投与する

10

20

30

40

50

。一実施形態では、治療方法は、このような治療を必要とする対象に有効量の第一の治療剤を有効量の第二の治療剤と組み合わせて投与することを含み、この組合せは、これに感受性のある微小残存病変の *in vivo* 治療に相乗効果をもたらし、第一の治療剤および第二の治療剤は同時に、または逐次的に投与する。一実施形態では、第二の治療剤を第一の治療剤の前に、またはこれに先立って投与する。

【0202】

一実施形態では、治療方法は、 固形腫瘍、液性腫瘍、リンパ腫、白血病、または骨髄腫からなる群より選択される癌を標的とする。

【0203】

一実施形態では、治療方法は 固形腫瘍を標的とし、 固形腫瘍は、 子宮頸癌、子宮内膜癌、頭蓋外胚細胞腫瘍；性腺外胚細胞腫瘍；胚細胞腫瘍；妊娠性絨毛性腫瘍；卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣上皮癌卵巣低悪性度腫瘍；陰茎癌、前立腺癌；妊娠および乳癌；高悪性度前立腺癌；中悪性度前立腺癌；低悪性度前立腺癌；去勢抵抗性前立腺癌；乳癌；胆管癌；肝外胆管癌；胆嚢癌；肝細胞（肝臓）癌；腎臓（腎細胞）癌；肝臓癌、腎細胞（腎臓）癌、腎盂および尿管；基底細胞癌；基底細胞母斑症候群、ゴーリン母斑症候群、メラノーマ、メルケル細胞癌、乳頭腫、多発性内分泌腫瘍症候群；腋臓癌、副甲状腺癌、眼内メラノーマ；眼癌；網膜芽細胞腫；悪性線維性組織球腫；ユーティング肉腫腫瘍ファミリー；線維形成性円形細胞腫瘍；軟骨肉腫、カポジ肉腫、横紋筋肉腫；脊髄腫瘍、軟膜疾患、中枢神経系胚芽腫、脊索腫、中枢神経系の胚芽腫、上衣芽腫、上衣腫、神経芽腫；中間型松果体実質腫瘍、松果体芽腫；副腎皮質癌；骨癌、骨肉腫；骨の悪性線維性組織球腫および骨肉腫；骨肉腫および骨の悪性線維性組織球腫；カルチノイド腫瘍、原発不明癌、気管支腫瘍、肺癌、胸膜肺芽腫；15番染色体上のNUT遺伝子が関与する気道癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様 / ラブドトイド腫瘍；中枢神経系非定型奇形腫様 / ラブドトイド腫瘍、頭蓋咽頭腫、神経膠腫、脳腫瘍、髓芽腫、髓様上皮腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍；下垂体腫瘍；胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、膀胱癌、肛門または直腸癌、虫垂癌、食道癌、下咽頭癌；喉頭癌、口唇および口腔癌、原発不明転移性頸部扁平上皮癌、口腔癌、鼻腔および副鼻腔癌、鼻咽頭癌、口腔癌、口唇および口腔癌、中咽頭癌、副鼻腔および鼻腔癌、咽頭癌；頭頸部癌ならびに中皮腫からなる群より選択される。

10

20

【0204】

一実施形態では、治療方法は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、セザリー症候群、菌状息肉症（MF）；組織球症；バーキットリンパ腫および中枢神経系リンパ腫；非ホジキンリンパ腫および原発性中枢神経系リンパ腫、ホジキンリンパ腫、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症；菌状息肉症；原発性中枢神経系リンパ腫；リンパ形質細胞性リンパ腫および原発性中枢神経系リンパ腫からなる群より選択されるリンパ腫を標的とする。

30

【0205】

一実施形態では、治療方法は、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞性NHL、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症および皮膚リンパ腫からなる群より選択される非ホジキンリンパ腫（NHL）を標的とする。

40

【0206】

一実施形態では、治療方法は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄増殖性疾患；有毛細胞性白血病；急性骨髄性白血病（AML）；慢性骨髄性白血病（CML）；およびランゲルハンス細胞組織球症からなる群より選択される白血病を標的とする。

【0207】

一実施形態では、治療方法は、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患からなる群より選択される急性白血病を標的とする。

【0208】

50

一実施形態では、治療方法は、IgA骨髓腫；IgG骨髓腫；IgM骨髓腫；IgD骨髓腫；IgE骨髓腫；軽鎖骨髓腫；非分泌性骨髓腫；複雑核型急性転化期白血病；多発性骨髓腫／形質細胞腫瘍、多発性骨髓腫、骨髓異形成症候群、骨髓異形成／骨髓増殖性新生物および骨髓増殖性疾患からなる群より選択される骨髓腫を標的とする。

【0209】

一実施形態では、治療方法は、末梢神経系腫瘍を標的とする。一実施形態では、治療方法は傍神経節腫を標的とする。一実施形態では、治療方法標的是褐色細胞腫を標的とする。

【0210】

一実施形態では、癌の治療は、癌対象の腫瘍増殖の予防を含む。一実施形態では、癌の治療は、癌対象の癌転移の形成の予防を含む。一実施形態では、癌の治療は、癌に微小残存病変を有することがわかっている癌対象または微小残存病変を有するリスクがある対象の微小残存病変の標的化治療を含む。

10

【0211】

このことは、外科手術による原発腫瘍の治療後および／または化学療法（放射線療法）が開始されたか、もしくは有効であると判定された後に示され得る。播種性腫瘍細胞は休止状態にあることがあり、化学療法（放射線療法）により攻撃することができないことが多い。このように治療した患者は一見したところ治癒状態にあり、この状態は「微小残存病変」とも呼ばれる。それでも、休止状態の腫瘍細胞は、さらに長い休止状態の後に増殖刺激によって転移性細胞になれば転移を形成する可能性がある。

20

【0212】

「微小残存病変」という用語は、対象が寛解期にある（疾患の症状も徵候も示さない）場合、治療中または治療後に対象に存続する少数の癌細胞を意味する。本明細書に記載される方法は、本明細書で列挙した疾患の成人型および小児型を含む疾患の形態に適用するのが好ましい。

【0213】

一実施形態では、治療方法は自己免疫疾患の治療に有用である。自己免疫疾患としては、限定はされないが、円形脱毛症、抗リン脂質、自己免疫性肝炎、セリック病、1型糖尿病、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、炎症性腸疾患、炎症性ミオパチー、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、関節リウマチ、強皮症、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデスおよび白斑が挙げられる。

30

【0214】

一実施形態では、治療方法は、末梢神経系の自己免疫障害および炎症性障害、例えば糖尿病を含めた代謝障害ならびにB12およびビタミン葉酸塩欠乏症、HIVの治療に用いる化学療法剤および薬剤、末梢神経損傷を引き起こす毒物、末梢性ニューロパチーおよび傍腫瘍性症候群を発症する癌、アルコール乱用、慢性腎疾患、神経圧迫およびその他の病変を引き起こす傷害、ライム病などの感染症、ギラン・バレー症候群、結合組織疾患、関節リウマチ、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、サルコイドーシスなどの特定の炎症状態、セリック病、シャルコー・マリー・トゥース症候群などの遺伝性疾患、フレードライヒ運動失調ならびに／あるいは特定の原因はわからないが炎症および／または自己免疫の機序が発症の原因である特発性のものなどの種々の原因に基づく筋萎縮性側索硬化症（ルー・ゲーリック病）などの治療に有用である。

40

【0215】

一実施形態では、治療方法は、眼症状を発現する自己免疫障害および炎症性障害の治療に有用である。このような眼症状としては、限定はされないが、眼部瘢痕性類天疱瘡、モーレン角膜潰瘍、種々の形態のブドウ膜炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、結節性多発動脈炎、再発性多発軟骨炎、ウェゲナー肉芽腫症、強皮症、ベーチェット病、ライター病、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎およびクロhn病）および強直性脊椎炎、網膜色素変性、黄斑変性症、乾性角結膜炎、強膜炎、上強膜炎、角膜炎、周辺部角膜潰瘍ならびにあまり一般的ではない実体、例えば脈絡膜炎、網膜血管炎、上強膜小結節、網膜剥離およ

50

び／または黄斑浮腫などが挙げられる。

【0216】

一実施形態では、治療方法は、移植患者の急性同種移植片拒絶反応の治療に有用である。一実施形態では、治療方法は虚血性脳卒中の治療に有用である。一実施形態では、治療方法は、関節炎、乾癬、喘息および大腸炎を含めた炎症性疾患の治療に有用である。

【0217】

一実施形態では、治療剤は、ONC201またはその類似体の薬学的に許容される一塩（例えば、構造式(10)の化合物）を含む。一実施形態では、治療剤は、薬学的に許容されるONC201二塩またはその類似体（例えば、構造式(10)の化合物）を含む。本明細書に記載されるように、類似体の一部は三塩であり得る。一実施形態では、治療剤は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸水素塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、シユウ酸塩および乳酸塩、硫酸水素塩、水酸塩、酒石酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、酒石酸水素塩、炭酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩スルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩およびカルボン酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される一塩または二塩の形態のONC201またはその類似体（例えば、構造式(10)の化合物）を含む。一実施形態では、治療剤は、p-トルエン-スルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シユウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩およびマレイン酸塩から選択される薬学的に許容される一塩または二塩の形態のONC201またはその類似体を含む。一実施形態では、治療剤は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、リチウムからなる群より選択される対イオンを有し、かつ／またはメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、トリエチルアミノおよびその組合せなどの対イオンを有する、薬学的に許容される一塩または二塩の形態のONC201またはその類似体を含む。一実施形態では、治療剤は、二塩酸塩または臭化水素酸塩などのハロゲン化二塩の形態の本明細書に記載される化合物を含む。

10

20

30

40

【0218】

治療方法の一実施形態では、第二の治療剤は抗癌剤を含む。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤は、アシビシン、アクラルビシン、アコダゾール、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アロブリノール、アルトレタミン、アンボマイシン、アメタントロン、アミフォスチン、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、亜ヒ酸、アスピラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテバ、アゾトマイシン、バチマスタット、ベンゾデパ、ベバシズマブ、ビカルタミド、ビサントレン、ビスナフィドジメシラート、ビゼレシン、ブレオマイシン、ブレキナル、プロピリミン、ブルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カペシタビン、カラセミド、カルベチマー、カルボプラチン、カルムスチン、カルビシン、カルゼレシン、セデフィンゴール、セレコキシブ、クロラムブシル、シロレマイシン、シスプラチン、クラドリビン、メシル酸クリスナトール、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、デキソルマプラチン、デザグアニン、メシル酸デザグアニン、ジアジクオン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドロロキシフェン、ドロモスタンロン、デュアゾマイシン、エダトレキサート、エフロミチン(efolomithine)、エルサミトルシン、エンロプラチン、エンプロマート、エピプロピジン、エピルビシン、エルプロゾール、エソルビシン、エストラムスチン、エタニダゾール、エトポシド、エトプリン、ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フルクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルロシタビン、ホスキドン、ホストリエシン、フルベストラント、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イルモホシン、インターロイキンII（組換えインターロイキンIIまたはrIL-2を含むIL-2）、インターフェロン-2a、インターフェロン-2b、インターフェロン-n1、インターフェロン-n3、インターフェロン-Ia、インターフェロンガンマ-Ib、イプロプラチン、イリノテカン、ランレオチド、レトロゾール、ロイブロリド、リアロゾール、ロメトレキソール、ロムスチン、ロソキサントロン、マソプロコール、マイタンシン、メクロレタミン塩酸塩、メゲストロール、酢酸メレンゲス

50

トロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトレキサート、メトプリン、メツレデパ、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリン、ミトマルシン、マイトイシン、ミトスペル、ミトタン、ミトキサントロン、ミコフェノール酸、ネララビン、ノコダゾール、ノガラマイシン、オルムナプラチン、オキシスラン、パクリタキセル、ペガスパルガーゼ、ペリオマイシン、ペタムスチン、ペプロマイシン、ペルホスファミド、ピポブロマン、ピポスルファン、ピロキサントロン塩酸塩、プリカマイシン、プロメスタン、ポルフィマー、ポルフィロマイシン、プレドニムスチン、プロカルバジン、ピューロマイシン、ピラゾフリン、リボプリン、ログレチミド、サフィングール、セムスチン、シムトラゼン、スバルホサート、スバルソマイシン、スピロゲルマニウム、スピロムスチン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェヌル、タリソマイシン、タモキシフェン、テコガラン、テガフル、テロキサントロン、テモポルフィン、テニポシド、テロキシロン、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテバ、チアゾフリン、チラバザミン、トポテカン、トレミフェン、トレストロン、トリシリビン、トリメトレキサート、トリブトレリン、ツブロゾール、ウラシルマスターD、ウレデパ、バブレオチド、ベルテポルフィン、ビンプラスチン、ビンクリスチン硫酸塩、ビンデシン、ビネビジン、ビングリシナート、ビンロイロシン、ビノレルビン、ビンロシジン、ビンゾリジン、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、ゾレドロン酸、ゾルビシンおよびその組合せから選択される。

【0219】

治療方法の一実施形態では、第二の治療剤は、ホルモン類似体および抗ホルモン剤、アロマターーゼ阻害剤、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト、増殖因子阻害剤、増殖因子抗体、増殖因子受容体抗体、チロシンキナーゼ阻害剤；代謝拮抗剤；抗腫瘍抗生物質；白金誘導体；アルキル化剤；抗有糸分裂剤；チューブリン阻害剤；PARP阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、セリン／トレオニンキナーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、タンパク質間相互作用阻害剤、MEK阻害剤、ERK阻害剤、IGF-1R阻害剤、Erbb受容体阻害剤、ラバマイシン類似体、アミフォスチン、アナグレリド、クロドロナート、フィルグラスチン(filgrastin)、インターフェロン、インターフェロン、ロイコボリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミソール、メスナ、ミトタン、パミドロン酸およびポルフィマー、2-クロロデスオキシアデノシン、2-フルオロデスオキシ-シチジン、2-メトキシエストラジオール、2C4,3-アレチン、131-1-TM-601、3CPA、7-エチル-10ヒドロキシカンプトテシン、16-アザ-エポチロンB、A105972、A204197、アビラテロン、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アロベクチン-7、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナファイド、アントラビラゾール、AG-2037、AP-5280、アパジコン、アポミン、アラノース、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アウリストチンPE、ABT-199(ベネトクラックス)、ABT-263(ナビトクラックス)、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、AMG-479(ガニツマブ)、ARRY162、ARRY438162、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244(セルメチニブ)、ARRY-704/AZD-8330、AR-12、AR-42、AS-703988、AXL-1717、AZD-8055、AZD-5363、AZD-6244、ARQ-736、ARQ680、AS-703026(プリマセルチブ(primasertib))、アバスチン、AZD-2014、アザシチジン、アザエポチロンB、アゾナフィド、BAY-43-9006、BAY80-6946、BBR-3464、BBR-3576、ベバシズマブ、BEZ-235、ニケエン酸ビリコダル、BCX-1777、BKM-120、ブレオシン、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BMS-663513、BMS-754807、BNP-1350、BNP-7787、BIBW2992(アファチニブ、トムトボク)、BIBF1120(バルガテフ)、B1836845、B12536、B16727、B1836845、B1847325、B1853520、BUB-022、ブレオマイシン酸、ブレオマイシンA、ブレオマイシンB、ブリ

10

20

30

40

50

バニブ、ブリオシタチン - 1、ボルテゾミブ、プロスタリシン、ブルファン、B Y L - 719、CA - 4 プロドラッグ、CA - 4、CapCell、カルシリオリール、カネルチニブ、カンホスファミド、カペシタビン、カルボキシフタラトプラチン、CC1 - 779、CC - 115、CC - 223、CEP - 701、CEP - 751、CBT - 1セフィキシム、セフラトニン、セフトリアキソン、セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチン、CH4987655 / RO - 4987655、クロロトリニアセン、シレンジタイド、シクロスボリン、CDA - II、CDC - 394、CKD - 602、CKI - 27、クロファラビン、コルヒチン、コンプレタスタチンA4、COT阻害剤、CHS - 828、CH - 5132799、CLL - Ther a、CMT - 3クリプトフィシン52、CTP - 37、CTL A - 4モノクローナル抗体、CP - 461、CV - 247、シアノモルホリノドキソルビシン、シタラビン、D24851、デシタビン、デオキソルビシン、デオキシルビシン、デオキシコホルマイシン、デブシペプチド、デスオキシエポチロンB、デキサメタゾン、デクスラゾキサネット (dexrazoxane t)、ジエチルスチルベストロール、ジフロモテカン、ジドックス、DMDC、ドラスタチン10、ドラニダゾール、DS - 7423、E7010、E - 6201、エダトレキサート、エドトレオチド、エファプロキシラル、エフロルニチン、EGFR阻害剤、EKB - 569、EKB - 509、エンザスタウリン、エンザルタミド、エルサミトルシン、エボチロンB、エプラツズマブ、ER - 86526、エルロチニブ、ET - 18 - 0CH3、エチニルシチジン、エチニルエストラジオール、エクサテカン、エクサテカンメシラート、エキセメスタン、エクシスリングド、フェンレチニド、フィギツムマブ、フロクスウリジン、葉酸、FOLFOX、
FOLFOX4、FOLFIRI、ホルメスタン、フォテムスチン、ガラルビシン、ガリウムマルトラート、ゲフィニチブ (gefitinib)、ゲムツズマブ、ギマテカン、グルフォスファミド、GCS - 100、GDC - 0623、GDC - 0941 (ピクトリシブ)、GDC - 0980、GDC - 0032、GDC - 0068、GDC - 0349、GDC - 0879、G17DT免疫原、GMK、GPX - 100、gp100 - ベブチドワクチン、GSK - 5126766、GSK - 690693、GSK - 1120212 (トラメチニブ)、GSK - 2118436 (ダブラフェニブ)、GSK - 2126458、GSK - 2132231A、GSK - 2334470、GSK - 2110183、GSK - 2141795、GW2016、グラニセトロン、ハーセプチン、ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン、ホモハリントニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシウレア、ヒドロキシプログステロンカプロン酸エステル、イバンドロン酸、イブリツモマブ、イダトレキサート (idatrexate)、イデネストロール (idenestrool)、IDN - 5109、IGF - 1R阻害剤、IMC - 1C11、IMC - A12 (シクスツムマブ)、イムノール、インジスラム、インターフェロン - 2a、インターフェロン - 2b、ペグ化インターフェロン - 2b、インターロイキン - 2、INK - 1117、INK - 128、INSM - 18、イオナファルニブ、イピリムマブ、イプロプラチン、イロフルベン、イソホモハリコンドリン - B、イソフラボン、イソトレチノイン、イクサベピロン、JRX - 2、JSF - 154、J - 107088、コンジュゲートエストロゲン、カハリドF、ケトコナゾール、KW - 2170、KW - 2450、ロバプラチン、レフルノミド、レノグラスチム、ロイプロリド、ロイボレリン (leuporelin)、レキシドロナム、LGD - 1550、リネゾリド、ルテチウムテキサフィリン、ロメトレキソール、ロソキサントロン、LU223651、ルルトテカン、LY - S6AKT1、LY - 2780301、マホスファミド、マリマstatt、メクロロエタミン、MEK阻害剤、MEK - 162、メチルテストステロン、メチルブレドニゾロン、MEDI - 573、MEN - 10755、MDX - H210、MDX - 447、MDX - 1379、MGV、ミドスタウリン、ミノドロン酸、マイトイマイシン、ミボブリン、MK - 2206、MK - 0646 (ダロツズマブ)、MLN518、モテクサフィンガドリニウム、MS - 209、MS - 275、MX6、ネリドロン酸、ネラチニブ、ネクサバール、ネオバstatt、ニロチニブ、ニメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキセド、ノレリン、N - アセチルシステム、O6 - ベンジルグアニン、オブリメルセン、オメプラゾール、オンコファージ、オ
10
20
30
40
50

ンコ V E X G M - C S F、オルミプラチン、オルタタキセル、OX 4 4 抗体、OSI - 0
 2 7、OSI - 9 0 6 (リンシチニブ)、4 - 1 B B 抗体、オキサントラゾール、エストロゲン、パニツムマブ、パツピロン、ペグフィルグラスチム、PCK - 3 1 4 5、ペグフィルグラスチム、PBI - 1 4 0 2、PBI - 0 5 2 0 4、PDO 3 2 5 9 0 1、PD -
 1 抗体、PEG - パクリタキセル、アルブミン安定化パクリタキセル、PEP - 0 0 5、
 PF - 0 5 1 9 7 2 8 1、PF - 0 5 2 1 2 3 8 4、PF - 0 4 6 9 1 5 0 2、PHT -
 4 2 7、P - 0 4、PKC 4 1 2、P 5 4、PI - 8 8、ペリチニブ、ペメトレキセド、
 ペントリクス、ペリフォシン、ペリリルアルコール、ペルツズマブ、PI 3 K 阻害剤、
 PI 3 K / mTOR 阻害剤、PG - TXL、PG 2、PLX - 4 0 3 2 / RO - 5 1 8 5 4
 2 6 (ベムラフェニブ)、PLX - 3 6 0 3 / RO - 5 2 1 2 0 5 4、PT - 1 0 0、P
 WT - 3 3 5 9 7、PX - 8 6 6、ピコプラチン、ピバロイルオキシメチルブチラート、
 ピクサントロン、フェノキソジオールO、PKI 1 6 6、プレビトレキセド、ブリカマイ
 シン、ポリプレン酸、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プレドニゾロン、キナメド、
 キヌプリスチン、R 1 1 5 7 7 7、RAF - 2 6 5、ラモセトロン、ランビルナーゼ、R
 DEA - 1 1 9 / BAY 8 6 9 7 6 6、RDEA - 4 3 6、レベッカマイシン類似体、受
 容体チロシンキナーゼ (RTK) 阻害剤、レビミド、RG - 7 1 6 7、RG - 7 3 0 4、
 RG - 7 4 2 1、RG - 7 3 2 1、RG 7 4 4 0、リゾキシン、rh u - MA b、リンフ
 アパート、リセドロン酸、リツキシマブ、ロバツムマブ、ロフェコキシブ、RO - 3 1 -
 7 4 5 3、RO - 5 1 2 6 7 6 6、RO - 5 0 6 8 7 6 0、RPR 1 0 9 8 8 1 A、ルビ
 ダゾン、ルビテカン、R - フルルビプロフェン、RX - 0 2 0 1、S - 9 7 8 8、サバル
 ビシン、SAHA、サルグラモスチム、サトラプラチン、SB 4 0 8 0 7 5、Se - 0 1
 5 / Ve - 0 1 5、SU 5 4 1 6、SU 6 6 6 8、SDX - 1 0 1、セムスチン、セオカ
 ルシトール、SM - 1 1 3 5 5、SN - 3 8、SN - 4 0 7 1、SR - 2 7 8 9 7、SR
 - 3 1 7 4 7、SR - 1 3 6 6 8、SRL - 1 7 2、ソラフェニブ、スピロプラチン、ス
 クアラミン、スペラニロヒドロキサム酸、ステント、T 9 0 0 6 0 7、T 1 3 8 0 6 7
 、TAK - 7 3 3、TAS - 1 0 3、タセジナリン、タラボルフィン、タルセバ、タリキ
 タル (tar i qui tar)、タシスラム、タキソテール、タキソプレキシン、タザロ
 テン、テガフル、テモゾラミド、テスミリフェン、テストステロン、テストステロンプ
 ロピオン酸エステル、テスミリフェン、テトラプラチン、テトロドトキシン、テザシタビ
 ン、サリドマイド、テラルクス、テラルビシン、サイマルファシン、チメクタシン、チ
 アゾフリン、ティピファニブ、チラバザミン、トクラデシン、トムデックス、トレモフィン
 (toremofin)、トラベクテジン、Trans MID - 1 0 7、トランスレチン
 酸 (trans retinic acid)、トラスズツマブ (traszutumab)、トレメリムマブ、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリシリビン
 、トリメトレキサート、TLK - 2 8 6 TXD 2 5 8、タイカーブ / タイバーブ、ウロシ
 ジン、バルルビシン、バタラニブ、ビンクリスチン、ビンフルニン、ビルリジン、WX -
 UK 1、WX - 5 5 4、ベクティビックス、ゼローダ、X E L O X、XL - 1 4 7、XL
 - 2 2 8、XL - 2 8 1、XL - 5 1 8 / R - 7 4 2 0 / G D C - 0 9 7 3、XL - 7 6
 5、YM - 5 1 1、YM - 5 9 8、ZD - 4 1 9 0、ZD - 6 4 7 4、ZD - 4 0 5 4、
 ZD - 0 4 7 3、ZD - 6 1 2 6、ZD - 9 3 3 1、ZD 1 8 3 9、ZSTK - 4 7 4、
 ゾレドロナート、ゾスキダルならびにその組合せから選択される。
 【0220】

治療方法の一実施形態では、第二の治療剤は、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、酢酸メゲストロール、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、アミノグルテチミド、酢酸シプロテロン、フィナステリド、ブセレリン酢酸塩、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチドおよびその組合せから選択される。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤はLHRHアゴニストおよびLHRHアンタゴニストから選択される。一実施形態では、LHRHアゴニストは、ゴセレリン酢酸塩、ルプロリド酢酸塩 (luprolide acetate)、トリプトレリンパモ酸塩およびその組合せから選択される。一実施形態では、第二の

10

20

30

40

50

治療剤は、デガレリクス、セトロレリクス、アバレリクス、オザレリクス、デガレリクスおよびその組合せから選択されるLHRHアンタゴニストを含む。治疗方法の一実施形態では、第二の治療剤は、増殖因子阻害剤を含む。一実施形態では、増殖因子阻害剤は、血小板由来増殖因子(PDGF)、線維芽細胞増殖因子(FGF)、血管内皮増殖因子(VEGF)、上皮増殖因子(EGF)、インスリン様増殖因子(IGF)、ヒト上皮増殖因子(HER)、肝細胞増殖因子(HGF)およびその組合せの阻害剤から選択される。一実施形態では、ヒト上皮増殖因子(HER)は、HER2、HER3およびHER4から選択される。

【0221】

治疗方法の一実施形態では、第二の治療剤はチロシンキナーゼ阻害剤を含む。治疗方法の一実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤は、セツキシマブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブおよびトラスツズマブならびにその組合せから選択される。治疗方法の一実施形態では、第二の治療剤はアロマターゼ阻害剤を含む。治疗方法の一実施形態では、アロマターゼ阻害剤は、アナストロゾール、レトロゾール、リアロゾール、ボロゾール、エキセメスタン、アタメスタンおよびその組合せから選択される。

10

【0222】

治疗方法の一実施形態では、第二の治療剤は代謝拮抗剤を含む。治疗方法の一実施形態では、代謝拮抗剤は葉酸代謝拮抗剤を含む。治疗方法の一実施形態では、葉酸代謝拮抗剤は、メトトレキサート、ラルチトレキセド、ピリミジン類似体およびその組合せから選択される。治疗方法の一実施形態では、代謝拮抗剤はピリミジン類似体である。治疗方法の一実施形態では、ピリミジン類似体は、5-フルオロウラシル、カベシタビン、ゲムシタビンおよびその組合せから選択される。治疗方法の一実施形態では、代謝拮抗剤はプリン類似体またはアデノシン類似体である。治疗方法の一実施形態では、プリン類似体またはアデノシン類似体は、メルカブトプリン、チオグアニン、クラドリビンおよびペントスタチン、シタラビン、フルダラビンならびにその組合せから選択される。治疗方法の一実施形態では、第二の治療剤は抗腫瘍抗生物質を含む。治疗方法の一実施形態では、抗腫瘍抗生物質は、アントラサイクリン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシンおよびイダルビシン、マイトイマイシン-C、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシンならびにその組合せから選択される。治疗方法の一実施形態では、第二の治療剤は白金誘導体を含む。治疗方法の一実施形態では、白金誘導体は、シスプラチニン、オキサリプラチニン、カルボプラチニンおよびその組合せから選択される。治疗方法の一実施形態では、第二の治療剤はアルキル化剤を含む。治疗方法の一実施形態では、アルキル化剤は、エストラムスチン、メクロレタミン、メルファラン、クロラムブシリ、ブスルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミド、ニトロソウレアおよびその組合せから選択される。治疗方法の一実施形態では、第二の治療剤はニトロソウレアを含む。治疗方法の一実施形態では、ニトロソウレアは、カルムスチン、ロムスチン、チオテバおよびその組合せから選択される。治疗方法の一実施形態では、第二の治療剤は抗有糸分裂剤を含む。治疗方法の一実施形態では、抗有糸分裂剤はビンカアルカロイドおよびタキサンから選択される。治疗方法の一実施形態では、タキサンは、パクリタキセル、ドセタキセルおよびその組合せから選択される。治疗方法の一実施形態では、ビンカアルカロイドは、ビンプラスチニン、ビンデシン、ビノレルビン、ビンクリスチニンおよびその組合せから選択される。治疗方法の一実施形態では、第二の治療剤はトポイソメラーゼ阻害剤を含む。治疗方法の一実施形態では、トポイソメラーゼ阻害剤はエピポドフィロトキシンである。治疗方法の一実施形態では、エピポドフィロトキシンであるトポイソメラーゼ阻害剤は、エトポシド、エトポフォス、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロンおよびその組合せから選択される。治疗方法の一実施形態では、第二の治療剤は、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤を含む。治疗方法の一実施形態では、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤は、PDK1阻害剤、B-Raf阻害剤、mTOR阻害剤、mTORC1阻害剤、PI3K阻害剤、mTOR/PI3K二重阻害剤、STK33阻害剤、AKT阻害剤、PLK1阻害剤、CDK阻害剤、オーロラキ

20

30

40

50

ナーゼ阻害剤およびその組合せから選択される。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤はチロシンキナーゼ阻害剤を含む。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤は P T K 2 / F A K 阻害剤を含む。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤はタンパク質間相互作用阻害剤を含む。治療方法の一実施形態では、タンパク質間相互作用阻害剤は、 I A P 、 M c 1 - 1 、 M D M 2 / M D M X およびその組合せから選択される。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤はラパマイシン類似体を含む。治療方法の一実施形態では、ラパマイシン類似体は、エベロリムス、テムシロリムス、リダフォロリムス、シロリムスおよびその組合せから選択される。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤は、アミフォスチン、アナグレリド、クロドロナート、フィルグラストチン (f i l g r a s t i n) 、インターフェロン、インターフェロン 、ロイコボリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミソール、メスナ、ミトタン、パミドロン酸およびポルフィマーならびにその組合せから選択される。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤は、 2 - クロロデスオキシアデノシン、 2 - フルオロデスオキシ - シチジン、 2 メトキシエストラジオール、 2 C 4 , 3 - アレチン、 1 3 1 - 1 - T M - 6 0 1 、 3 C P A 、 7 - エチル - 1 0 ヒドロキシカンプトテシン、 1 6 - アザ - エポチロン B 、 A 1 0 5 9 7 2 、 A 2 0 4 1 9 7 、 アビラテロン、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アロベクチン - 7 、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナファイド、アントラビラゾール、 A G - 2 0 3 7 、 A P - 5 2 8 0 、アバジコン、アポミン、アラノース、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アウリスタチン P E 、 A B T - 1 9 9 (ベネットクラックス) 、 A B T - 2 6 3 (ナビトクラックス) 、 A V L B 、 A Z 1 0 9 9 2 、 A B X - E G F 、 A M G - 4 7 9 (ガニツマブ) 、 A R R Y 1 6 2 、 A R R Y 4 3 8 1 6 2 、 A R R Y - 3 0 0 、 A R R Y - 1 4 2 8 8 6 / A Z D - 6 2 4 4 (セルメチニブ) 、 A R R Y - 7 0 4 / A Z D - 8 3 3 0 、 A R - 1 2 、 A R - 4 2 、 A S - 7 0 3 9 8 8 、 A X L - 1 7 1 7 、 A Z D - 8 0 5 5 、 A Z D - 5 3 6 3 、 A Z D - 6 2 4 4 、 A R Q - 7 3 6 、 A R Q 6 8 0 、 A S - 7 0 3 0 2 6 (プリマセルチブ (p r i m a s e r t i b)) 、アバスチン、 A Z D - 2 0 1 4 、アザシチジン、アザエポチロン B 、アゾナフィド、 B A Y - 4 3 - 9 0 0 6 、 B A Y 8 0 - 6 9 4 6 、 B B R - 3 4 6 4 、 B B R - 3 5 7 6 、ベバシズマブ、 B E Z - 2 3 5 、ニクエン酸ビリコダル、 B C X - 1 7 7 7 、 B K M - 1 2 0 、ブレオシン、 B L P - 2 5 、 B M S - 1 8 4 4 7 6 、 B M S - 2 4 7 5 5 0 、 B M S - 1 8 8 7 9 7 、 B M S - 2 7 5 2 9 1 、 B M S - 6 6 3 5 1 3 、 B M S - 7 5 4 8 0 7 、 B N P - 1 3 5 0 、 B N P - 7 7 8 7 、 B I B W 2 9 9 2 (アファチニブ、トムトボク) 、 B I B F 1 1 2 0 (バルガテフ) 、 B I 8 3 6 8 4 5 、 B I 2 5 3 6 、 B I 6 7 2 7 、 B I 8 3 6 8 4 5 、 B I 8 4 7 3 2 5 、 B I 8 5 3 5 2 0 、 B U B - 0 2 2 、ブレオマイシン酸、ブレオマイシン A 、ブレオマイシン B 、ブリバニブ、ブリオシタチン - 1 、ボルテゾミブ、プロスタリシン、ブルスルファン、 B Y L - 7 1 9 、 C A - 4 プロドラッグ、 C A - 4 、 C a p C e 1 1 、カルシトリオール、カネルチニブ、カンホスファミド、カペシタビン、カルボキシフラトプラチン、 C C 1 - 7 7 9 、 C C - 1 1 5 、 C C - 2 2 3 、 C E P - 7 0 1 、 C E P - 7 5 1 、 C B T - 1 セフィキシム、セフラトニン、セフトリアキソン、セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチン、 C H 4 9 8 7 6 5 5 / R O - 4 9 8 7 6 5 5 、クロロトリニアセン、シレンジタيد、シクロスボリン、 C D A - I I 、 C D C - 3 9 4 、 C K D - 6 0 2 、 C K I - 2 7 、クロファラビン、コルヒチン、コンプレタスタチン A 4 、 C O T 阻害剤、 C H S - 8 2 8 、 C H - 5 1 3 2 7 9 9 、 C L L - T h e r a 、 C M T - 3 クリプトフィシン 5 2 、 C T P - 3 7 、 C T L A - 4 モノクローナル抗体、 C P - 4 6 1 、 C V - 2 4 7 、シアノモルホリノドキソルビシン、シタラビン、 D 2 4 8 5 1 、デシタビン、デオキソルビシン、デオキシリビシン、デオキシコホルマイシン、デブシペチド、デスオキシエポチロン B 、デキサメタゾン、デクスラゾキサネット (d e x r a z o x a n e t) 、ジエチルスチルベストロール、ジフロモテカン、ジドックス、 D M D C 、ドラスタチン 1 0 、ドラニダゾール、 D S - 7 4 2 3 、 E 7 0 1 0 、 E - 6 2 0 1 、エダトレキサート、エドトレオチド、エファプロキシラル、エフロルニチン、 E G F R 阻害剤、 E K B - 5 6 9 、 E K B - 5 0 9 、エンザスタウリン、エンザルタミド、エルサミトルシン

10

20

30

40

50

、エポチロンB、エプラツズマブ、ER - 86526、エルロチニブ、ET - 18 - 0C
H3、エチニルシチジン、エチニルエストラジオール、エクサテカン、エクサテカンメシラート、エキセメスタン、エクシスリンド、フェンレチニド、フィギツムマブ、フロクスウリジン、葉酸、FOLFOX、FOLFOX4、FOLFIRI、ホルメスタン、フォテムスチン、ガラルビシン、ガリウムマルトラート、ゲフィニチブ(*gefinitib*)、ゲムツズマブ、ギマテカン、グルフォスファミド、GCS - 100、GDC - 0623、GDC - 0941(ピクトレリシブ)、GDC - 0980、GDC - 0032、GDC - 0068、GDC - 0349、GDC - 0879、G17DT免疫原、GMK、GPX - 100、gp100 - ペプチドワクチン、GSK - 5126766、GSK - 690693、GSK - 1120212(トラメチニブ)、GSK - 2118436(ダブラフェニブ)、GSK - 2126458、GSK - 2132231A、GSK - 2334470、GSK - 2110183、GSK - 2141795、GW2016、グラニセトロン、ハーセプチニン、ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン、ホモハリントニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシウレア、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、イバンドロン酸、イブリツモマブ、イダトレキサート(*idatrexate*)、イデネストロール(*idenestrorol*)、IDN - 5109、IGF - 1R阻害剤、IMC - 1C11、IMC - A12(シクスツムマブ)、イムノール、インジスラム、インターフェロン - 2a、インターフェロン - 2b、ペグ化インターフェロン - 2b、インターロイキン - 2、INK - 1117、INK - 128、INSM - 18、イオナファルニブ、イピリムマブ、イプロプラチニン、イロフルベン、イソホモハリコンドリン - B、イソフラボン、イソトレチノイン、イクサベピロン、JRX - 2、JSF - 154、J - 107088、コンジュゲートエストロゲン、カハリドF、ケトコナゾール、KW - 2170、KW - 2450、ロバプラチニン、レフルノミド、レノグラスチム、ロイプロリド、ロイポレリン(*leuporelin*)、レキシドロナム、LGD - 1550、リネゾリド、ルテチウムテキサフィリン、ロメトレキソール、ロソキサントロン、LU223651、ルルトテカン、LY - S6AKT1、LY - 2780301、マホスファミド、マリマstatt、メクロロエタミン、MEK阻害剤、MEK - 162、メチルテストステロン、メチルプレドニゾロン、MEDI - 573、MEN - 10755、MDX - H210、MDX - 447、MDX - 1379、MGV、ミドスタウリン、ミノドロン酸、マイトイシン、ミボブリン、MK - 2206、MK - 0646(ダロツズマブ)、MLN518、モテクサフィンガドリニウム、MS - 209、MS - 275、MX6、ネリドロン酸、ネラチニブ、ネクサバール、ネオバstatt、ニロチニブ、ニメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキセド、ノレリン、N - アセチルシステイン、O6 - ベンジルグアニン、オブリメルセン、オメプラゾール、オンコファージ、オンコVE X GM - CSF、オルミプラチニン、オルタタキセル、OX44抗体、OSI - 027、OSI - 906(リンシチニブ)、4 - 1BB抗体、オキサントラゾール、エストロゲン、パニツムマブ、パツピロン、ペグフィルグラスチム、PCK - 3145、ペグフィルグラスチム、PBI - 1402、PBI - 05204、PDO325901、PD - 1抗体、PEG - パクリタキセル、アルブミン安定化パクリタキセル、PEP - 005、PF - 05197281、PF - 05212384、PF - 04691502、PHT - 427、P - 04、PKC412、P54、PI - 88、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントリクス、ペリフォシン、ペリリルアルコール、ペルツズマブ、PI3K阻害剤、PI3K / mTOR阻害剤、PG - TXL、PG2、PLX - 4032 / RO - 5185426(ベムラフェニブ)、PLX - 3603 / RO - 5212054、PT - 100、PWT - 33597、PX - 866、ピコプラチニン、ピバロイルオキシメチルブチラート、ピクサントロン、フェノキソジオールO、PKI166、プレビトレキセド、ブリカマイシン、ポリブレン酸、ポルフィロマイシン、ブレドニゾン、ブレドニゾロン、キナメド、キヌプリスチニン、R115777、RAF - 265、ラモセトロン、ランピルナーゼ、RDEA - 119 / BAY869766、RDEA - 436、レベッカマイシン類似体、受容体チロシンキナーゼ(RTK)阻害剤、レビミド、RG - 7167、RG - 7304、RG - 7421、RG - 7321、RG7440、リゾ

10

20

30

40

50

キシン、r h u - M A b、リンファバート、リセドロン酸、リツキシマブ、ロバツムマブ、ロフェコキシブ、R O - 3 1 - 7 4 5 3、R O - 5 1 2 6 7 6 6、R O - 5 0 6 8 7 6 0、R P R 1 0 9 8 8 1 A、ルビダゾン、ルビテカン、R - フルルビプロフェン、R X - 0 2 0 1、S - 9 7 8 8、サバルビシン、S A H A、サルグラモスチム、サトラプラチン、S B 4 0 8 0 7 5、S e - 0 1 5 / V e - 0 1 5、S U 5 4 1 6、S U 6 6 6 8、S D X - 1 0 1、セムスチン、セオカルシトール、S M - 1 1 3 5 5、S N - 3 8、S N - 4 0 7 1、S R - 2 7 8 9 7、S R - 3 1 7 4 7、S R - 1 3 6 6 8、S R L - 1 7 2、ソラフェニブ、スピロプラチン、スクアラミン、スペラニロヒドロキサム酸、ステント、T 9 0 0 6 0 7、T 1 3 8 0 6 7、T A K - 7 3 3、T A S - 1 0 3、タセジナリン、タラポルフィン、タルセバ、タリキタル(t a r i q u i t a r)、タシスラム、タキソール、タキソプレキシン、タザロテン、テガフル、テモゾラミド、テスミリフェン、テストステロン、テストステロンプロピオン酸エステル、テスミリフェン、テトラプラチン、テトロドトキシン、テザシタбин、サリドマイド、テラルクス、テラルビシン、サイマルファシン、チメクタシン、チアゾフリン、ティピファニブ、チラバザミン、トクラデシン、トムデックス、トレモフィン(t o r e m o f i n)、トラベクテジン、T r a n s M I D - 1 0 7、トランスレチン酸(transretinic acid)、トラスズツマブ(traszutumab)、トレメリムマブ、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリシリビン、トリメトレキサート、T L K - 2 8 6 T X D 2 5 8、タイカーブ/タイバーブ、ウロシジン、バルルビシン、バタラニブ、ビンクリスチニン、ビンフルニン、ビルリジン、W X - U K 1、W X - 5 5 4、ベクティビックス、ゼローダ、X E L O X、X L - 1 4 7、X L - 2 2 8、X L - 2 8 1、X L - 5 1 8 / R - 7 4 2 0 / G D C - 0 9 7 3、X L - 7 6 5、Y M - 5 1 1、Y M - 5 9 8、Z D - 4 1 9 0、Z D - 6 4 7 4、Z D - 4 0 5 4、Z D - 0 4 7 3、Z D - 6 1 2 6、Z D - 9 3 3 1、Z D 1 8 3 9、Z S T K - 4 7 4、ゾレドロナート、ゾスキダルおよびその組合せから選択される。

【0223】

一実施形態では、他の治療剤は、デキサメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾンおよびコルチバゾールを含めたステロイドを含む。一実施形態では、他の治療剤は制吐剤を含む。制吐剤としては、限定はされないが、5 - H T 3 受容体アゴニスト(ドラセトロン、グラニセトロン、オンダンセトロン、トロピセトロン、パロノセトロンおよびミルタザピンなど)、ドーパミンアゴニスト(ドンペリドン、オランザピン、ドロペリドール、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロクロルペラジン、アリザブリド、プロクロルペラジンおよびメトクロラミドなど)、N K 1 受容体アンタゴニスト(アブレピタントおよびカソピタントなど)、抗ヒスタミン剤(シクリジン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、ドキシラミン、メクリジン、プロメタジン、ヒドロキシジンなど)、カンナビノイド(カンナビス、ドロナビノール、ナビロンおよびサティベックスなど)、ベンゾジアゼピン(ミダゾラムおよびロラゼパムなど)、抗コリン(ヒヨスチンなど)、トリメトベンズアミド、ショウキョウ、エメトロール、プロポフォール、ペパーミント、ムシモールおよびアジヨワンが挙げられる。

【0224】

医薬組成物を任意の適切な投与経路により対象に投与し得る。一実施形態では、医薬組成物を対象に経口、非経口、経皮または経粘膜投与する。一実施形態では、医薬組成物を対象に非経口投与する。一実施形態では、医薬組成物を静脈内(I V)、皮下(S C)、および筋肉内(I M)からなる群より選択される非経口経路により対象に投与する。一実施形態では、医薬組成物を直腸内および経皮から選択される投与経路により対象に投与する。一実施形態では、医薬組成物を無菌液剤、懸濁剤、坐剤、錠剤およびカプセル剤からなる群より選択される剤形で対象に投与される。一実施形態では、医薬組成物は、錠剤、カプレット、カプセル剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤およびエリキシル剤からなる群より選択される経口剤形で対象に投与する。一実施形態では、医薬組成物を錠剤、

10

20

30

40

50

ハードシェルカプセル剤、軟ゼラチンカプセル剤、ビーズ、顆粒剤、凝集物、粉末剤、ゲル剤、固形剤および半固形剤からなる群より選択される経口剤形で対象に投与する。

【0225】

一実施形態では、医薬組成物を徐放形態、制御放出形態、遅延放出形態および応答放出形態からなる群より選択される剤形として対象に投与する。

【0226】

一実施形態では、医薬組成物を1日1回、対象に投与する。一実施形態では、医薬組成物を低頻度の投与計画に従って対象に投与する（例えば、週1回以下の頻度で投与する）。一実施形態では、医薬組成物を高頻度の投与計画に従って対象に投与する（例えば、週2回以上の頻度で投与する）。一実施形態では、医薬組成物を週1回、対象に投与する。一実施形態では、医薬組成物を4週間に1回、対象に投与する。一実施形態では、医薬組成物を週2回、対象に投与する。一実施形態では、医薬組成物を2週間に1回、対象に投与する。一実施形態では、医薬組成物を3週間に1回、対象に投与する。一実施形態では、医薬組成物を週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回またはその組み合わせの反復サイクルで対象に投与する。

10

【0227】

一実施形態では、治療方法は、このような治療を必要とする対象に(i)ONC201などのイミブリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む化合物を含む第一の治療剤を(ii)第二の治療剤と組み合わせて投与することを含み、第一の治療剤と第二の治療剤を同時に、または逐次的に投与し；生体試料中の小胞体(ER)ストレス応答遺伝子の発現をアッセイすることをさらに含む。一実施形態では、小胞体ストレス応答遺伝子は、限定はされないがC/EBP-相同タンパク質(CHOP)、活性化転写因子3(ATF3)およびCHOPとATF3の両方を含む群より選択される。一実施形態では、小胞体ストレス応答遺伝子は、限定はされないがATF3、活性化転写因子4(ATF4)CHOP、IRE1、結合免疫グロブリンタンパク質(BiP)、真核生物翻訳開始因子2A(eIF2a)、Xボックス結合タンパク質1(XBP1)を含む群より選択される。生体試料は、腫瘍、末梢血単核球または皮膚試料であり得る。生体試料は、薬物の投与前、投与時または投与後に採取し得る。一実施形態では、治療方法は、1つまたは複数のERストレス遺伝子の約50%、75%、100%、125%、150%、175%、200%、225%、250%、275%、300%、325%、350%、375%、400%、425%、450%、475%、500%、525%、550%、575%、600%または600%超の誘導が達成されるよう第一の治療剤の用量を調整することをさらに含む。一実施形態では、治療方法は、ERストレス遺伝子の約50%～約100%、約100%～約150%、約150%～約200%、約200%～約250%、約250%～約300%、約300%～約350%、約350%～約400%、約400%～約450%、約450%～約500%、約500%～約550%、約550%～約600%または600%超の誘導が達成されるよう第一の治療剤の用量を調整することをさらに含む。一実施形態では、治療方法は、ERストレス遺伝子の約50%～約100%、約100%～約200%、約200%～約300%、約300%～約400%、約400%～約500%、約500%～約600%または600%超の誘導が達成されるよう第一の治療剤の用量を調整することをさらに含む。

20

【0228】

一実施形態では、治療方法は、このような治療を必要とする対象に(i)ONC201などのイミブリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む化合物を含む第一の治療剤を(ii)第二の治療剤と組み合わせて投与することを含み、第一の治療剤と第二の治療剤を同時に、または逐次的に投与し；生体試料中のプロテアソーム活性の発現をアッセイすることをさらに含む。一実施形態では、プロテアソーム活性は、キモトリシン(chymotrypsin)様、トリプシン様および/またはカスパーゼ様活性であり得る。一実施形態では、生体試料は、腫瘍、末梢血単核球または皮膚細胞であり得る。生体試料は、薬物の投与前、投与時または投与後に採取し得る。一実施形態では、治療方法は

30

40

50

、プロテアソーム活性の約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%または約100%の阻害が達成されるよう用量を調整することをさらに含む。一実施形態では、治療方法は、プロテアソーム活性の少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%または少なくとも95%の阻害が達成されるよう用量を調整することをさらに含む。一実施形態では、治療方法は、プロテアソーム活性の約20%～約30%、約30%～約40%、約40%～約50%、約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%または90%超の阻害が達成されるよう用量を調整することをさらに含む。

【0229】

一態様では、治療を必要とする対象にONC201などのイミブリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩（例えば、二塩または三塩）を含む第一の治療剤と第二の治療剤との組合せを投与することを含む治療方法が本発明により提供され、この方法は、

(i) 対象に第一の治療剤を投与すること；

(ii) 対象への第一の治療剤の投与時間後、所定の待機時間が経過するまで；および/または有害事象が消失する、または消失中まで待機すること；ならびに

(iii) 対象に第二の治療剤を投与すること

を含み、所定の待機時間は、第一の治療剤と第二の治療剤の複合毒性作用が起こり得るリスクを増大させずに第一の治療剤の遅延治療効果が得られるよう選択される。一実施形態では、所定の待機時間を第一の治療剤の化合物またはその代謝産物のクリアランス速度に基づいて決定する。一実施形態では、所定の待機時間を腎機能および腎パラメータの定量的評価により決定する。一実施形態では、腎機能を測定するアッセイにより所定の待機時間を決定し、アッセイは、第一の治療剤の化合物またはその代謝産物の血清レベル；第一の治療剤の化合物またはその代謝産物のクリアランス速度；第一の治療剤の化合物またはその代謝産物の24時間の尿クリアランスからなる群より選択される。

【0230】

治疗方法の一実施形態では、所定の待機時間は、対象の体内からの第一の治療剤の化合物またはその代謝産物の全身クリアランスに必要な時間と実質的に等しい。治疗方法の一実施形態では、所定の待機時間は、対象の体内からの第一の治療剤の化合物またはその代謝産物の腎クリアランスに必要な時間と実質的に等しい。治疗方法の一実施形態では、所定の待機時間は、対象の体内からの第一の治療剤の化合物またはその代謝産物の肝クリアランスに必要な時間と実質的に等しい。治疗方法の一実施形態では、所定の待機時間は約4時間である。他の実施形態では、待機時間は1日である。一実施形態では、待機時間は、第一の治療剤の化合物のC_{max}が過ぎるまでである。他の実施形態では、待機時間は、有害事象の大部分が消失した後または消失中の後である。治疗方法の一実施形態では、所定の待機時間は、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日または約7日である。治疗方法の一実施形態では、所定の待機時間は、約1～7日、約1～6日、約1～5日、約1～4日、約1～3日または約1～2日の範囲内にある。一実施形態では、待機時間は最大3週間である。上記の時間は「治療期間」と見なす。

【0231】

投与の順序を逆にする場合、第一の治療剤の投与のタイミングは、第二の治療剤（すなわち、最初に投与する薬物）のC_{max}が過ぎた後であり得る。一実施形態では、第一の治療剤の投与は、最初に投与した薬物の大部分または実質的に全部が体内から排出された後または最初に投与した薬物の毒性作用が消失するか、もしくは消失中の後であり得る。

【0232】

10

20

30

40

50

一実施形態では、治療方法は、薬物動態プロファイリングを用いて対象の第一の治療剤の化合物またはその代謝産物のレベルを監視することをさらに含む。いくつかのこのような実施形態では、薬物動態プロファイリングを用いて対象の第一の治療剤の化合物またはその代謝産物のレベルを監視することは、薬物動態プロファイルを作成するのに適した時点で対象から採取した少なくとも2つの試料中の第一の治療剤の化合物またはその代謝産物の濃度を用いて、対象の第一の治療剤の化合物またはその代謝産物の薬物動態プロファイルを作成することを含む。薬物動態プロファイリングを用いて対象の第一の治療剤の化合物またはその代謝産物のレベルを監視することを含む一実施形態では、ポイントオブケア装置もしくはポイントオブユース装置で、または検査室で定量化する前に試料を保管するのに適したマトリックス上に、検体採取または自己検体採取によりポイントオブケアまたはポイントオブユースで対象から試料を収集する。一実施形態では、ポイントオブケア装置またはポイントオブユース装置はそれぞれ、第一の治療剤の化合物またはその代謝産物を定量化することが可能なものである。対象の第一の治療剤の化合物またはその代謝産物のレベルを監視することを含む一実施形態では、生検装置によりポイントオブケアまたはポイントオブユースで対象から1つまたは複数の試料を収集し、ポイントオブケアもしくはポイントオブユース装置での分析に供するか、または検査室での分析に先立って保管する。一実施形態では、対象に第一の治療剤を投与してから3～8時間の時間間隔をあけて生検試料を採取する。一実施形態では、対象に第一の治療剤を投与してから3～24時間の時間間隔をあけて生検試料を採取する。一実施形態では、対象に第一の治療剤を投与してから8～24時間の時間間隔をあけて生検試料を採取する。一実施形態では、対象に第一の治療剤を投与してから2日の時間間隔をあけて生検試料を採取する。一実施形態では、対象に第一の治療剤を投与してから3日の時間間隔をあけて生検試料を採取する。一実施形態では、対象に第一の治療剤を投与してから4日の時間間隔をあけて生検試料を採取する。一実施形態では、第一の治療剤を投与してから1～7日の時間間隔をあけて生検試料を採取する。

【0233】

一実施形態では、薬物動態プロファイルは、治療する対象に第一の治療剤の投与する指針とするのに適した薬物動態パラメータを含む。治療方法の一実施形態では、第一の治療剤を対象に投与した後のそのC_{max}は、治療期間中約1000ng/dL～1500ng/dLの範囲内にある。一実施形態では、C_{max}は、治療期間中1500ng/dL未満かつ85ng/dL超である。一実施形態では、第一の治療剤を対象に投与した後のそのC_{max}は、治療期間中約1000ng/mL～1500ng/mLの範囲内にある。一実施形態では、C_{max}は、治療期間中1500ng/mL未満かつ85ng/mL超である。

【0234】

一実施形態では、第一の治療剤を対象に投与した後の対象の血液（全血、血漿または血清）中の同治療剤の最大濃度（「C_{max}」）は、約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もしくは1490ng/dL～約1500ng/dL；約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もしくは149ng/dL～約150ng/dL；または約10、10.5、11、11.5、120、12.5、13、13.5、14もしくは14.5ng

10

20

30

40

50

/ dL ~ 約 15 ng / dL の C_{max} である。

【0235】

一実施形態では、第一の治療剤の投与後の対象の血液（全血、血漿または血清）中のその最大濃度（「C_{max}」）は、約 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 もしくは 1490 ng / mL ~ 約 1500 ng / mL ; 約 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 もしくは 149 ng / mL ~ 約 150 ng / mL ; または約 10、10.5、11、11.5、120、12.5、13、13.5、14 もしくは 14.5 ng / mL ~ 約 15 ng / mL の C_{max} である。

【0236】

一実施形態では、第一の治療剤の投与後の対象の血液（全血、血漿または血清）中のその最大濃度（「C_{max}」）は、約 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 または 1490 ng / dL から選択される。一実施形態では、第一の治療剤の投与後の対象の血液（全血、血漿または血清）中のその最大濃度（「C_{max}」）C_{max} は、約 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 または 149 ng / dL から選択される。一実施形態では、第一の治療剤の投与後の C_{max} は、約 10、10.5、11、11.5、120、12.5、13、13.5、14 または 14.5 ng / dL から選択される。

【0237】

一実施形態では、第一の治療剤の投与後の C_{max} は、約 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 または 1490 ng / mL から選択される。一実施形態では、第一の治療剤の投与後の C_{max} は、約 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 または 149 ng /

10

20

30

40

50

mLから選択される。一実施形態では、第一の治療剤の投与後のC_{max}は、約10、10.5、11、11.5、120、12.5、13、13.5、14または14.5ng/mLから選択される。

【0238】

一実施形態では、第一の治療剤の投与後のC_{max}は、約85、95、105、115、125、135、145、155、165、175、185、195、205、215、225、235、245、255、265、275、285、295、305、315、325、335、345、355、365、375、385、395、405、415、425、435、445、455、465、475、485、495、505、515、525、535、545、555、565、575、585、595、605、615、625、635、645、655、665、675、685、695、705、715、725、735、745、755、765、775、785、795、805、815、825、835、845、855、865、875、885、895、905、915、925、935、945、955、965、975、985、995、1005、1015、1025、1035、1045、1055、1065、1075、1085、1095、1105、1115、1125、1135、1145、1155、1165、1175、1185、1195、1205、1215、1225、1235、1245、1255、1265、1275、1285、1295、1305、1315、1325、1335、1345、1355、1365、1375、1385、1395、1405、1415、1425、1435、1445、1455、1465、1475、1485、1495または1500ng/dLから選択される。一実施形態では、第一の治療剤の投与後のC_{max}は、約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または149ng/dLから選択される。一実施形態では、第一の治療剤の投与後のC_{max}は、約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または14.5ng/dLから選択される。

【0239】

一実施形態では、第一の治療剤の投与後のC_{max}は、約85、95、105、115、125、135、145、155、165、175、185、195、205、215、225、235、245、255、265、275、285、295、305、315、325、335、345、355、365、375、385、395、405、415、425、435、445、455、465、475、485、495、505、515、525、535、545、555、565、575、585、595、605、615、625、635、645、655、665、675、685、695、705、715、725、735、745、755、765、775、785、795、805、815、825、835、845、855、865、875、885、895、905、915、925、935、945、955、965、975、985、995、1005、1015、1025、1035、1045、1055、1065、1075、1085、1095、1105、1115、1125、1135、1145、1155、1165、1175

10

20

30

40

50

5、1185、1195、1205、1215、1225、1235、1245、125
 5、1265、1275、1285、1295、1305、1315、1325、133
 5、1345、1355、1365、1375、1385、1395、1405、141
 5、1425、1435、1445、1455、1465、1475、1485、149
 5または1500ng/mLから選択される。一実施形態では、第一の治療剤の投与後のC_{max}は、約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、4
 6、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、8
 6、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または1
 49ng/mLから選択される。一実施形態では、第一の治療剤の投与後のC_{max}は、
 約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、1
 3、13.5、14または14.5ng/mLから選択される。
 10
 20

【0240】

一実施形態では、第一の治療剤を対象に投与した後のそのC_{max}は、約85ng/dL
 ~1500ng/dL；約8.5ng/dL~150ng/dL；または約0.85ng
 /dL~15ng/dLの範囲内にある。一実施形態では、第一の治療剤を投与した後
 の対象の血液（全血、血漿または血清）中のそのC_{max}は、約85、95、105、11
 5、125、135、145、155、165、175、185、195、205、21
 5、225、235、245、255、265、275、285、295、305、31
 5、325、335、345、355、365、375、385、395、405、41
 5、425、435、445、455、465、475、485、495、505、51
 5、525、535、545、555、565、575、585、595、605、61
 5、625、635、645、655、665、675、685、695、705、71
 5、725、735、745、755、765、775、785、795、805、81
 5、825、835、845、855、865、875、885、895、905、91
 5、925、935、945、955、965、975、985、995、1005、1
 015、1025、1035、1045、1055、1065、1075、1085、1
 095、1105、1115、1125、1135、1145、1155、1165、1
 175、1185、1195、1205、1215、1225、1235、1245、1
 255、1265、1275、1285、1295、1305、1315、1325、1
 335、1345、1355、1365、1375、1385、1395、1405、1
 415、1425、1435、1445、1455、1465、1475、1485もし
 くは1495ng/dL~約1500ng/dL；約8、9、10、11、12、13、
 14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、2
 7、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、6
 7、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、10
 5、106、107、108、109、110、111、112、113、114、11
 40
 50

5、116、117、118、119、120、121、122、123、124、12
 5、126、127、128、129、130、131、132、133、134、13
 5、136、137、138、139、140、141、142、143、144、14
 5、146、147、148もしくは149ng/dL～約150ng/dL；または約
 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もしくは14.5ng/dL～約15ng/dLから選択される。

【0241】

一実施形態では、第一の治療剤の投与後のC_{max}は、約85ng/mL～1500ng/mL；約8.5ng/mL～150ng/mL；または約0.85ng/mL～15ng/mLの範囲内にある。一実施形態では、第一の治療剤の投与後のC_{max}は、約85
 10
 、95、105、115、125、135、145、155、165、175、185、
 195、205、215、225、235、245、255、265、275、285、
 295、305、315、325、335、345、355、365、375、385、
 395、405、415、425、435、445、455、465、475、485、
 495、505、515、525、535、545、555、565、575、585、
 595、605、615、625、635、645、655、665、675、685、
 695、705、715、725、735、745、755、765、775、785、
 795、805、815、825、835、845、855、865、875、885、
 895、905、915、925、935、945、955、965、975、985、
 995、1005、1015、1025、1035、1045、1055、1065、1
 075、1085、1095、1105、1115、1125、1135、1145、1
 155、1165、1175、1185、1195、1205、1215、1225、1
 235、1245、1255、1265、1275、1285、1295、1305、1
 315、1325、1335、1345、1355、1365、1375、1385、1
 395、1405、1415、1425、1435、1445、1455、1465、1
 475、1485もしくは1495ng/mL～約1500ng/mL；約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、3
 7、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、7
 7、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もしくは149ng/mL～約150
 ng/mL；または約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もしくは14.5ng/mL～約15ng/mL
 40
 から選択される。

【0242】

一実施形態では、薬物投与後の時間に対する薬物投与後の対象の血液（全血、血漿または血清）中の薬物の濃度のプロットの曲線下面積（「AUC」）として測定される経時的薬物総曝露量は、約150ng時/mL～約8000ng時/mL；約15ng時/mL～約800ng時/mL；または約1.5ng時/mL～約80ng時/mLの範囲内にある。一実施形態では、AUCは、8000ng時/mL未満かつ150ng時/mL以上である。一実施形態では、AUCは、800ng時/mL未満かつ15ng時/mL以上

10

20

30

40

50

である。一実施形態では、AUCは80ng時/mL未満かつ1.5ng時/mL以上である。

【0243】

一実施形態では、経時の薬物総曝露量は、約100ng時/mL～約8000ng時/mL；約10ng時/mL～約800ng時/mL；または約1ng時/mL～約80ng時/mLのAUCである。一実施形態では、経時の薬物総曝露量は、約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または7800ng時/mL～約8000ng時/mLのAUCである。一実施形態では、経時の薬物総曝露量は、約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または780ng時/mL～約800ng時/mLのAUCである。一実施形態では、経時の薬物総曝露量は、約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または78ng時/mL～約80ng時/mLのAUCである。10

【0244】

一実施形態では、経時の薬物総曝露量は、約100ng時/mL～約8000ng時/mL、約10ng時/mL～約800ng時/mL；または約1ng時/mL～約80ng時/mLのAUCである。一実施形態では、経時の薬物総曝露量は、約150ng時/mL～約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または200ng時/mLのAUCである。一実施形態では、経時の薬物総曝露量は、約15ng時/mL～約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または20ng時/mLのAUCである。一実施形態では、経時の薬物総曝露量は、約1.5ng時/mL～約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または2ng時/mLのAUCである。一実施形態では、経時の薬物総曝露量は、約100ng時/mL～約200ng時/mL；約10ng時/mL～約20ng時/mL；または約1ng時/mL～約2ng時/mLのAUCである。30

【0245】

一実施形態では、経時の薬物総曝露量は、約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および8000ng時/mLから選択されるAUCである。一実施形態では、経時の薬物総曝露量は、約10、15、20、40、6040

10

20

30

40

50

、 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 および 800 ng 時 / mL から選択
 される AUC である。一実施形態では、経時的薬物総曝露量は、約 1、 1.5、 2、 4、 6
 、 8、 10、 12、 14、 16、 18、 20、 22、 24、 26、 28、 30、 32、 3
 4、 36、 38、 40、 42、 44、 460、 48、 50、 52、 54、 56、 58、 6
 0、 62、 64、 66、 68、 70、 72、 74、 76、 78 および 80 ng 時 / mL から選択
 される AUC である。

【0246】

10

別の態様では、治療を必要とする対象に第一の治療剤と第二の治療剤の組合せを投与することを含む、病的状態を治療するための治療方法または組成物の使用が本発明により提供され、この方法は、

(i) 対象に ONC 201 などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む第一の治療剤を投与すること；

(ii) 薬物動態プロファイリングを用いて対象の第一の治療剤の化合物またはその代謝産物のレベルを監視すること；および

(iii) 対象の第一の治療剤のレベルに応じて第二の治療剤を投与すること

を含む。一実施形態では、監視段階は、薬物動態プロファイルを作成するのに適した時点

で対象から採取した複数の試料中の第一の治療剤の化合物またはその代謝産物の濃度を用

いて、対象の第一の治療剤の化合物またはその代謝産物の薬物動態プロファイルを作成す

ることを含む。一実施形態では、ポイントオブケア装置もしくはポイントオブユース装置

で、または検査室で化合物またはその代謝産物を定量化する前に試料を保管するのに適し

たマトリックス上に、検体採取または自己検体採取によりポイントオブケアまたはポイントオブユースで少なくとも 2 つの試料を収集する。一実施形態では、ポイントオブケア装

置またはポイントオブユース装置はそれぞれ、化合物またはその代謝産物を定量化するこ

とが可能なものである。一実施形態では、薬物動態プロファイルは、対象に化合物または

その塩を投与する指針とするのに適した薬物動態パラメータを含む。一実施形態では、試

料は 2 ~ 12 例の試料を含む。一実施形態では、試料を最大 8 時間、最大 24 時間、最大

48 時間または最大 72 時間の時間にわたって採取する。一実施形態では、薬物動態パラ

メータは、AUC、AUC_{inf}、T_{max}、C_{max}、閾値を上回る時間、定常状態濃度、吸収速度、クリアランス速度、分配速度、終末相 T - 1 / 2 またはノンコンパートメント

薬物動態 (PK) 解析もしくは生理学的モデルに基づくコンパートメント PK 解析を

含めたコンパートメント PK 解析から導き出されるパラメータからなる群より選択される

少なくとも 1 つのパラメータを含む。一実施形態では、治療方法は、対象の薬物動態プロ

ファイルを含む報告を作成することをさらに含む。一実施形態では、この報告は、対象の

薬物動態プロファイルに基づく投与に関する推奨を含む。一実施形態では、1 つまたは複

数の薬物動態パラメータに基づき、毒性のリスクを低下させるため、ONC 201、その類似体またはその薬学的に許容される塩の減量が指示される。一実施形態では、閾値を上

回る時間に基づき、化合物またはその塩の減量が指示され、閾値は、超えると毒性が生じる薬物濃度または AUC、AUC_{inf}、平均滞留時間 (MRT)、薬物動態プロファイル

を規定する指數関数、定常状態 (V_{ss}) での分布容積、終末相 (V_z) の分布容積もしくは薬物動態プロファイルを適切に記述する薬物動態変数群の組合せのうち 1 つもしくは複数のものである。一実施形態では、1 つまたは複数の薬物動態パラメータに基づき、効果が増大するよう化合物またはその塩の用量調整が指示される。一実施形態では、AUC、AUC_{inf}、MRT、薬物動態プロファイルを規定する指數関数、定常状態での分布容積 (V_{ss})、終末相 (V_z) の分布容積または薬物動態プロファイルを適切に記述する薬物動態変数群の組合せのうち 1 つまたは複数のものに基づき、化合物またはその塩の增量が指示される。一実施形態では、化合物またはその塩の用量を所望の目標値の 5 %

~ 25 % 以内に調整する。一実施形態では、それぞれの試料を化合物またはその代謝産物

20

30

40

50

の濃度を求めるためのポイントオブケア装置またはポイントオブユース装置に適用し、ポイントオブケア装置またはポイントオブユース装置は、1つまたは複数の試料を側方流動ストリップに適用することにより、試料中の薬物の画分が側方流動ストリップの成分と結合して、適用した試料中の濃度に比例する検出可能なシグナルが生成する構造および組成を有する、構造および組成を有する側方流動ストリップを備えている。一実施形態では、検査室で定量化する前に試料を保管するのに適したマトリックスに試料を適用する。一実施形態では、試料を乾燥血液スポットとして保管する。一実施形態では、E L I S A、L C M S M S、L C U V または L C M S により薬物濃度を測定する。一実施形態では、薬物動態パラメータは、定常状態濃度、吸収および終末相 T₁ / 2 のうち少なくとも1つのものを含む。一実施形態では、試料のうち少なくとも1つは全血である。

10

【 0 2 4 7 】

I X . 集学的療法

【 0 2 4 8 】

一態様では、治療を必要とする対象へのO N C 2 0 1などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩の投与を他の治療法の実施によって補う集学的療法が本発明により提供される。一実施形態では、集学的療法は、放射線療法と併用して、または放射線が有効でなかったと判定した後、O N C 2 0 1などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含む。一実施形態では、集学的療法は、放射線療法と併用して、O N C 2 0 1などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含み、O N C 2 0 1などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の投与と放射線療法を同時に、または逐次的に実施する。一実施形態では、集学的療法は、O N C 2 0 1などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を逐次的配列で放射線療法と併用して対象に投与することを含む。一実施形態では、集学的療法は、このような治療を必要とする対象にO N C 2 0 1などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を放射線療法と同時に投与することを含む。一実施形態では、集学的療法を癌の治療に用いる。一実施形態では、集学的療法は、このように治療を必要とする癌対象にO N C 2 0 1などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することと、癌細胞に放射線ビームを照射することとを含む。一実施形態では、集学的療法は、原体照射法 (C R T) の技術を用いて、癌対象に処方する線量体積ヒストグラム (D V H) を得るものである。一実施形態では、集学的療法は、強度変調放射線治療 (I M R T) の技術を用いて癌細胞に放射線を照射するものである。一実施形態では、集学的療法は、治療時（例えば、患者の呼吸に伴って移動する胸部腫瘍に放射線を照射しなければならない場合）に対象の腫瘍の拳動を補償する技術を用いるものである。例えば、集学的療法は、四次元コンピュータ断層撮影法 (4 D C T) スキャン技術を用いて、照射する放射線場を調整し呼吸周期全体にわたる腫瘍の拳動を補償するものである。

20

【 0 2 4 9 】

集学的療法には、ガンマ線の分割照射、I M R T (強度変調放射線治療) 、ガンマナイフ、陽子線治療および近接照射療法を含めた任意の適切な種類の放射線照射を用いることができる。放射線療法およびO N C 2 0 1などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩の投与を用いて、膠芽腫または肺癌から脳に転移した疾患などの脳腫瘍を治療することができる。集学的療法を用いて、肺癌、膵臓癌、直腸癌、乳癌、肉腫、前立腺癌、婦人科悪性腫瘍およびリンパ腫を治療することができる。ガンマナイフは脳転移の治療によく用いられる。一実施形態では、集学的療法は、陽子線治療を用いて、脳腫瘍、前立腺癌および臓器に近接し近傍の正常組織に対する毒性を最小限に抑えることが極めて重要な腫瘍を含めた癌を治療することを含む。

30

【 0 2 5 0 】

一実施形態では、集学的療法は、このような治療を必要とする癌対象にO N C 2 0 1などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を養子細

40

50

胞療法（例えば、CAR-T（JCAR14、15、16、17、KTE-C19またはCTL019）；その他のT細胞（AFM13）；またはNK（CDNO-109またはNK-92））と同時に、または組み合わせて併用投与することを含む。

【0251】

一実施形態では、集学的療法は、ONC201などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩による治療に起因する毒性を増大させずに微小残存病変を除去するものである。一実施形態では、集学的療法は、治療を受けている対象の予後を改善し、かつ／または病的状態もしくは病態による有害な副作用を軽減するものである。

【0252】

X. ほかのイミプリドン誘導体、類似体および塩

10

【0253】

一態様では、構造式(10)の化合物の類似体である化合物およびその製造方法が本発明により提供される。当業者であれば、ONC201および構造式(10)の化合物ならびにその塩とともに上に記載した一般的原理ならびに概念が、方法ならびに医薬組成物に関する原理ならびに概念を含めて、以下の類似体ならびにその塩に対して同様に効力を発揮することを理解するであろう。

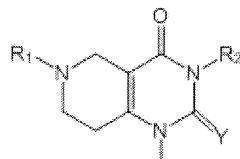
【0254】

一実施形態では、類似体は、下記の構造式(25)で表される構造を有する化合物である。

【0255】

【化18】

20



(25)

【0256】

式中、YNR₄またはOであり、R₁、R₂、R₃およびR₄は、互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、カルボキシル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオ、アルカノイル、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、アシリルおよび複素環ラジカルを表す。一実施形態では、R₁、R₂、R₃およびR₄は、任意選択で置換されている。一実施形態では、R₁、R₂、R₃およびR₄の一部または全部の水素は、重水素で置換されている。他の実施形態では、R₁、R₂、R₃およびR₄は、H、C₁～4アルキル、C₁～4アルキルフェニル、C₁～4アルキルフェニルケトン、C₁～4ベンジル-ピペラジンおよびC₁～4アルキルチエニルからなる群より独立的に選択され、C₁～4アルキル、C₁～4アルキルフェニル、C₁～4アルキルフェニルケトンおよびC₁～4ベンジル-ピペラジンは任意選択で、C₁～4アルキル、ヒドロキシルまたはハロで置換されている。また別の実施形態では、R₁、R₂、R₃およびR₄は、H、CH₃、CH₂Ph、CH₂-((2-CH₃)-Ph)、CH₂-(2-チエニル)、CH₂CH₂Ph、CH₂CH₂(4-N-ベンジル-ピペラジン)、CH₂-(2,4-ジF-Ph)、CH₂-((2-CH₃)-Ph)、CH₂CHOHPhおよび(CH₂)₃CO-4F-Phからなる群より独立的に選択される。

30

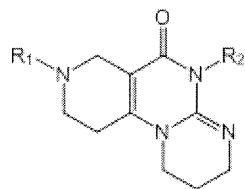
【0257】

一実施形態では、類似体は、下記の構造式(26)で表される構造を有する化合物である。

50

【0258】

【化19】



(26)

10

【0259】

式中、R₁およびR₂は、互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、カルボキシル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオ、アルカノイル、メルカブト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、アシルおよび複素環ラジカルを表す。一実施形態では、R₁およびR₂は、H、C₁～4アルキル、C₁～4アルキルフェニル、C₁～4アルキルフェニルケトン、C₁～4ベンジル-ピペラジンおよびC₁～4アルキルチエニルからなる群より独立的に選択され、C₁～4アルキル、C₁～4アルキルフェニル、C₁～4アルキルフェニルケトンおよびC₁～4ベンジル-ピペラジンは任意選択で、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、R₁は、H、C_H₃、C_H₂Ph、C_H₂-((2-C₁)-Ph)、C_H₂-(2-チエニル)、C_H₂C_H₂Ph、C_H₂C_H₂(4-N-ベンジル-ピペラジン)、C_H₂-(2,4-ジF-Ph)、C_H₂-((2-C_H₃)-Ph)、C_H₂CHOHP_hおよび(C_H₂)₃CO-4F-Phからなる群より選択される。一実施形態では、R₂は、H、C_H₃、C_H₂Ph、C_H₂-((2-C₁)-Ph)、C_H₂-(2-チエニル)、C_H₂C_H₂Ph、C_H₂C_H₂(4-N-ベンジル-ピペラジン)、C_H₂-(2,4-ジF-Ph)、C_H₂-((2-C_H₃)-Ph)、C_H₂CHOHP_hおよび(C_H₂)₃CO-4F-Phからなる群より選択される。

20

【0260】

一実施形態では、R₁は、任意選択でベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基：-CH₃、-NO₂、-OCH₃、-CXH₂、-CX₂H、-CX₃、-CH₂(CX₃)、-CH(CX₃)₂、-C(CX₃)₃、-C_pX₂p+1、-OCX₃または-OCP₂p+1で置換されているベンジルであり、pは2～20の整数であり、Xは、F、Cl、BrまたはIを含めたハロゲン；好ましくはF、ClまたはBr；より好ましくはFまたはClである。一実施形態では、R₂は、ベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基：-CH₃、-NO₂、-OCH₃、-CXH₂、-CX₂H、-CX₃、-CH₂(CX₃)、-CH(CX₃)₂、-C(CX₃)₃、-C_pX₂p+1、-OCX₃または-OCP₂p+1で置換されているベンジルであり、pは2～20の整数であり、Xはハロゲンである。

30

【0261】

一実施形態では、R₁はHである。一実施形態では、R₁は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。

40

【0262】

50

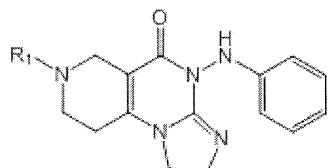
一実施形態では、R₂は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、アリールアルキルは、ハロ、-CH₃、-CF₃および-OCH₃からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。一実施形態では、R₂は、モルホリノアルキルまたはピペラジニルアルキル基などの置換または非置換ヘテロシクロアルキルアルキルである。一実施形態では、R₂は、イソオキサゾリジニルメチルまたはピリジルメチル基などの置換または非置換ヘテロアリールアルキルである。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、ハロ、-CH₃、-CF₃および-OCH₃からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。10

【0263】

一実施形態では、類似体は、下記の構造式(27)で表される構造を有する化合物である。

【0264】

【化20】



(27)

20

【0265】

式中、R₁は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、カルボキシル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオ、アルカノイル、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、アシルおよび複素環ラジカルである。一実施形態では、R₁は、H、C₁～4アルキル、C₁～4アルキルフェニル、C₁～4アルキルフェニルケトン、C₁～4ベンジル-ピペラジンおよびC₁～4アルキルチエニルからなる群より選択され、C₁～4アルキル、C₁～4アルキルフェニル、C₁～4アルキルフェニルケトンおよびC₁～4ベンジル-ピペラジンは任意選択で、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、R₁は、H、CH₃、CH₂Ph、CH₂-((2-C₁)-Ph)、CH₂-(2-チエニル)、CH₂CH₂Ph、CH₂CH₂(4-N-ベンジル-ピペラジン)、CH₂-(2,4-ジF-Ph)、CH₂-((2-CH₃)-Ph)、CH₂CHOHPHおよび(CH₂)₃CO-4F-Phからなる群より選択される。30

【0266】

一実施形態では、R₁は、任意選択でベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基：-CH₃、-NO₂、-OCH₃、-CXH₂、-CX₂H、-CX₃、-CH₂(CX₃)、-CH(CX₃)₂、-C(CX₃)₃、-CpX₂p+1、-OCX₃または-OCPX₂p+1で置換されているベンジルであり、pは2～20の整数であり、Xは、F、Cl、BrまたはIを含めたハロゲン；好ましくはF、ClまたはBr；より好ましくはFまたはClである。一実施形態では、R₁はHである。一実施形態では、R₁は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールア40

50

50

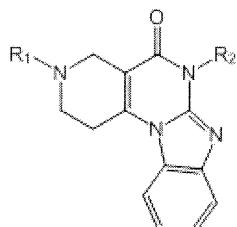
ルキルは、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシリ、ヒドロキシリ、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。

【0267】

一実施形態では、類似体は、下記の構造式(28)で表される構造を有する化合物である。

【0268】

【化21】



(28)

10

【0269】

式中、R₁およびR₂は、互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、カルボキシリ、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオ、アルカノイル、メルカブト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、アシルおよび複素環ラジカルを表す。一実施形態では、R₁およびR₂は、H、C₁～4アルキル、C₁～4アルキルフェニル、C₁～4アルキルフェニルケトン、C₁～4ベンジル-ピペラジンおよびC₁～4アルキルチエニルからなる群より独立的に選択され、C₁～4アルキル、C₁～4アルキルフェニル、C₁～4アルキルフェニルケトンおよびC₁～4ベンジル-ピペラジンは任意選択で、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシリ、ヒドロキシリ、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、R₁は、H、C_H₃、CH₂Ph、CH₂-((2-C₁)-Ph)、CH₂-((2-CH₃)-Ph)、CH₂CH₂Ph、CH₂-((2,4-ジF-Ph)、CH₂-((2-CH₃)-Ph)、CH₂CHOHPh、CH₂CH₂(4-N-ベンジル-ピペラジン)および(CH₂)₃CO-4F-Phからなる群より選択される。一実施形態では、R₂は、H、CH₃、CH₂Ph、CH₂-((2-C₁)-Ph)、CH₂-((2-チエニル)、CH₂CH₂Ph、CH₂CH₂(4-N-ベンジル-ピペラジン)、CH₂-((2,4-ジF-Ph)、CH₂-((2-CH₃)-Ph)、CH₂CHOHPhおよび(CH₂)₃CO-4F-Phからなる群より選択される。一実施形態では、R₁がCH₂Phである場合、R₂はCH₂-((2-CH₃)-Ph)ではない。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂-((2-CH₃)-Ph)である。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂-((2,4-ジF-Ph)である。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂-((4-CF₃)-Ph)である。

20

【0270】

一実施形態では、R₁は、任意選択でベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基：-CH₃、-NO₂、-OCH₃、-CXH₂、-CX₂H、-CX₃、-CH₂(CX₃)、-CH(CX₃)₂、-C(CX₃)₃、-CPX₂p+1、-OCX₃または-OCpX₂p+1で置換されているベンジルであり、pは2～20の整数であり、Xは、F、Cl、BrまたはIを含めたハロゲン；好ましくはF、ClまたはBr；より好ましくはFまたはClである。一実施形態では、R₂は、ベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基：-CH₃、-NO₂、-OCH₃、-CXH₂、-CX₂H、-CX₃、-CH₂(CX₃)、-CH(CX₃)₂、-C

30

40

50

$(C X_3)_3$ 、 $-C_p X_2 p + 1$ 、 $-O C X_3$ または $-O C_p X_2 p + 1$ で置換されているベンジルであり、 p は2~20の整数であり、 X はハロゲンである。

【0271】

一実施形態では、 R_1 はHである。一実施形態では、 R_1 は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C_{1~4}アルキルまたはハロで置換されている。

【0272】

一実施形態では、 R_2 は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C_{1~4}アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、アリールアルキルは、ハロ、-CH₃、-CF₃および-OCH₃からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。一実施形態では、 R_2 は、モルホリノアルキルまたはピペラジニルアルキル基などの置換または非置換ヘテロシクロアルキルアルキルである。一実施形態では、 R_2 は、イソオキサゾリジニルメチルまたはピリジルメチル基などの置換または非置換ヘテロアリールアルキルである。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C_{1~4}アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、ハロ、-CH₃、-CF₃および-OCH₃からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。

10

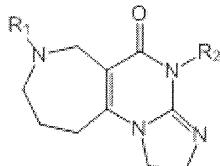
20

【0273】

一実施形態では、類似体は、下記の構造式(29)で表される構造を有する化合物である。

【0274】

【化22】



(29)

30

【0275】

式中、 R_1 および R_2 は、互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、カルボキシル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオ、アルカノイル、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、アシルおよび複素環ラジカルを表す。一実施形態では、 R_1 および R_2 は、H、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルキルフェニル、C_{1~4}アルキルフェニルケトン、C_{1~4}ベンジル-ピペラジンおよびC_{1~4}アルキルチエニルからなる群より独立的に選択され、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルキルフェニル、C_{1~4}アルキルフェニルケトンおよびC_{1~4}ベンジル-ピペラジンは任意選択で、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C_{1~4}アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、 R_1 は、H、CH₃、CH₂Ph、CH₂-((2-C₁)Ph)、CH₂-(2-チエニル)、CH₂CH₂Ph、CH₂CH₂(4-N-ベンジル-ピペラジン)、CH₂-(2,4-ジF-Ph)、CH₂-((2-CH₃)Ph)、CH₂CHOHPHおよび(CH₂)₃CO-4F-Phからなる群より選択される。一実施形態では、 R_2 は、H、CH₃、

40

50

CH_2Ph 、 $\text{CH}_2 - ((2-\text{Cl}) - \text{Ph})$ 、 $\text{CH}_2 - (2\text{-チエニル})$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2(4\text{-N-ベンジル-ピペラジン})$ 、 $\text{CH}_2 - (2,4\text{-ジF-Ph})$ 、 $\text{CH}_2 - ((2-\text{CH}_3) - \text{Ph})$ 、 CH_2CHOHPh および $(\text{CH}_2)_3\text{CO}-4\text{F-Ph}$ からなる群より選択される。一実施形態では、 R_1 が CH_2Ph である場合、 R_2 は $\text{CH}_2 - (2-\text{CH}_3 - \text{Ph})$ ではない。一実施形態では、 R_1 は CH_2Ph であり、 R_2 は $\text{CH}_2 - (2-\text{CH}_3 - \text{Ph})$ である。一実施形態では、 R_1 は CH_2Ph であり、 R_2 は $\text{CH}_2 - (2,4\text{-ジF-Ph})$ である。一実施形態では、 R_1 は CH_2Ph であり、 R_2 は $\text{CH}_2 - (4-\text{CF}_3 - \text{Ph})$ である。

【0276】

一実施形態では、 R_1 は、任意選択でベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基：- CH_3 、- NO_2 、- OCH_3 、- CXH_2 、- CX_2H 、- CX_3 、- $\text{CH}_2(\text{CX}_3)$ 、- $\text{CH}(\text{CX}_3)_2$ 、- $\text{C}(\text{CX}_3)_3$ 、- $\text{CpX}_2\text{p}+1$ 、- OCX_3 または- $\text{OCpX}_2\text{p}+1$ で置換されているベンジルであり、 p は2~20の整数であり、 X は、F、Cl、BrまたはIを含めたハロゲン；好ましくはF、ClまたはBr；より好ましくはFまたはClである。一実施形態では、 R_2 は、ベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基：- CH_3 、- NO_2 、- OCH_3 、- CXH_2 、- CX_2H 、- CX_3 、- $\text{CH}_2(\text{CX}_3)$ 、- $\text{CH}(\text{CX}_3)_2$ 、- $\text{C}(\text{CX}_3)_3$ 、- $\text{CpX}_2\text{p}+1$ 、- OCX_3 または- $\text{OCpX}_2\text{p}+1$ で置換されているベンジルであり、 p は2~20の整数であり、 X はハロゲンである。

10

【0277】

一実施形態では、 R_1 はHである。一実施形態では、 R_1 は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁~4アルキルまたはハロで置換されている。

20

【0278】

一実施形態では、 R_2 は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁~4アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、アリールアルキルは、ハロ、- CH_3 、- CF_3 および- OCH_3 からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。一実施形態では、 R_2 は、モルホリノアルキルまたはピペラジニルアルキル基などの置換または非置換ヘテロシクロアルキルアルキルである。一実施形態では、 R_2 は、イソオキサゾリジニルメチルまたはピリジルメチル基などの置換または非置換ヘテロアリールアルキルである。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁~4アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、ハロ、- CH_3 、- CF_3 および- OCH_3 からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。

30

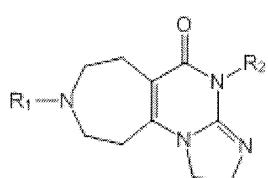
【0279】

一実施形態では、類似体は、下記の構造式(30)で表される構造を有する化合物である。

40

【0280】

【化23】



(30)

50

【0281】

式中、R₁およびR₂は、互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、カルボキシル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオ、アルカノイル、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、アシルおよび複素環ラジカルを表す。一実施形態では、R₁およびR₂は、H、C₁～4アルキル、C₁～4アルキルフェニル、C₁～4アルキルフェニルケトン、C₁～4ベンジル-ピペラジンおよびC₁～4アルキルチエニルからなる群より独立的に選択され、C₁～4アルキル、C₁～4アルキルフェニル、C₁～4アルキルフェニルケトンおよびC₁～4ベンジル-ピペラジンは任意選択で、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、R₁は、H、C_H₃、CH₂Ph、CH₂-((2-C₁)-Ph)、CH₂-(2-チエニル)、CH₂CH₂Ph、CH₂CH₂(4-N-ベンジル-ピペラジン)、CH₂-(2,4-ジF-Ph)、CH₂-((2-CH₃)-Ph)、CH₂CHOHPhおよび(CH₂)₃CO-4F-Phからなる群より選択される。一実施形態では、R₂は、H、CH₃、CH₂Ph、CH₂-((2-C₁)-Ph)、CH₂-(2-チエニル)、CH₂CH₂Ph、CH₂CH₂(4-N-ベンジル-ピペラジン)、CH₂-(2,4-ジF-Ph)、CH₂-((2-CH₃)-Ph)、CH₂CHOHPhおよび(CH₂)₃CO-4F-Phからなる群より選択される。一実施形態では、R₁がCH₂Phである場合、R₂はCH₂-(2-CH₃-Ph)ではない。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂-(2-CH₃-Ph)である。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂-(2,4-ジF-Ph)である。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂-(4-CF₃-Ph)である。

【0282】

一実施形態では、R₁は、任意選択でベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基：-CH₃、-NO₂、-OCH₃、-CXH₂、-CX₂H、-CX₃、-CH₂(CX₃)、-CH(CX₃)₂、-C(CX₃)₃、-C_pX₂p+1、-OCX₃または-OCPX₂p+1で置換されているベンジルであり、pは2～20の整数であり、Xは、F、Cl、BrまたはIを含めたハロゲン、好ましくはF、ClまたはBr、より好ましくはFまたはClである。一実施形態では、R₂は、ベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基：-CH₃、-NO₂、-OCH₃、-CXH₂、-CX₂H、-CX₃、-CH₂(CX₃)、-CH(CX₃)₂、-C(CX₃)₃、-C_pX₂p+1、-OCX₃または-OCPX₂p+1で置換されているベンジルであり、pは2～20の整数であり、Xはハロゲンである。

【0283】

一実施形態では、R₁はHである。一実施形態では、R₁は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。

【0284】

一実施形態では、R₂は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、アリールアルキルは、ハロ、-CH₃、-CF₃および-OCH₃からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。一実施形態では、R₂は、モルホリノアルキルまたはピペラジニルアルキル基などの置換または非置換ヘテロシクロアルキルアルキルである。一実施形態では、R₂は、イソオキサゾリジニルメ

10

20

30

40

50

チルまたはピリジルメチル基などの置換または非置換ヘテロアリールアルキルである。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、ハロ、-CH₃、-CF₃および-OCH₃からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。

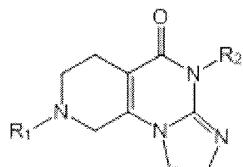
【0285】

一実施形態では、類似体は、下記の構造式(31)で表される構造を有する化合物である。

【0286】

【化24】

10



(31)

【0287】

式中、R₁およびR₂は、互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、カルボキシル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオ、アルカノイル、メルカブト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、アシルおよび複素環ラジカルを表す。一実施形態では、R₁およびR₂は、H、C₁～4アルキル、C₁～4アルキルフェニル、C₁～4アルキルフェニルケトン、C₁～4ベンジル-ピペラジンおよびC₁～4アルキルチエニルからなる群より独立的に選択され、C₁～4アルキル、C₁～4アルキルフェニル、C₁～4アルキルフェニルケトンおよびC₁～4ベンジル-ピペラジンは任意選択で、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、R₁は、H、C_H₃、CH₂Ph、CH₂-((2-C₁)-Ph)、CH₂-(2-チエニル)、CH₂CH₂Ph、CH₂CH₂(4-N-ベンジル-ピペラジン)、CH₂-(2,4-ジF-Ph)、CH₂-((2-CH₃)-Ph)、CH₂CHOHP_hおよび(CH₂)₃CO-4F-Phからなる群より選択される。一実施形態では、R₂は、H、CH₃、CH₂Ph、CH₂-((2-C₁)-Ph)、CH₂-(2-チエニル)、CH₂CH₂Ph、CH₂CH₂(4-N-ベンジル-ピペラジン)、CH₂-(2,4-ジF-Ph)、CH₂-((2-CH₃)-Ph)、CH₂CHOHP_hおよび(CH₂)₃CO-4F-Phからなる群より選択される。一実施形態では、R₁がCH₂Phである場合、R₂はCH₂-(2-CH₃-Ph)ではない。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂-(2-CH₃-Ph)である。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂-(2,4-ジF-Ph)である。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂-(4-CF₃-Ph)である。

20

30

40

【0288】

一実施形態では、R₁は、任意選択でベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基：-CH₃、-NO₂、-OCH₃、-CXH₂、-CX₂H、-CX₃、-CH₂(CX₃)₂、-C(CX₃)₃、-CpX₂p+1、-OCX₃または-OCPX₂p+1で置換されているベンジルであり、pは2～20の整数であり、Xは、F、Cl、BrまたはIを含めたハロゲン；好ましくはF、ClまたはBr；より好ましくはFまたはClである

50

。一実施形態では、R₂は、ベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基：-CH₃、-NO₂、-OCH₃、-CXH₂、-CX₂H、-CX₃、-CH₂(CX₃)、-CH(CX₃)₂、-C(CX₃)₃、-CpX₂p+1、-OCX₃または-OCPX₂p+1で置換されているベンジルであり、pは2~20の整数であり、Xはハロゲンである。

【0289】

一実施形態では、R₁はHである。一実施形態では、R₁は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C_{1~4}アルキルまたはハロで置換されている。

10

【0290】

一実施形態では、R₂は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C_{1~4}アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、アリールアルキルは、ハロ、-CH₃、-CF₃および-OCH₃からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。一実施形態では、R₂は、モルホリノアルキルまたはピペラジニルアルキル基などの置換または非置換ヘテロシクロアルキルアルキルである。一実施形態では、R₂は、イソオキサゾリジニルメチルまたはピリジルメチル基などの置換または非置換ヘテロアリールアルキルである。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C_{1~4}アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、ハロ、-CH₃、-CF₃および-OCH₃からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。

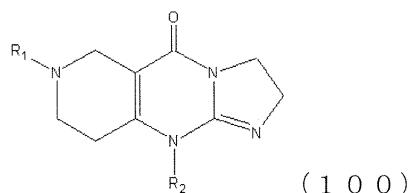
20

【0291】

一実施形態では、下記の構造式(29)で表される化合物が本発明により提供される。

【0292】

【化25】



30

【0293】

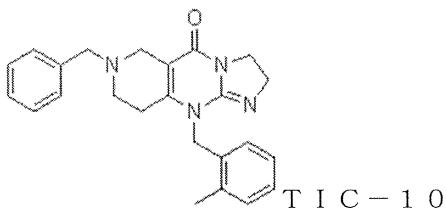
式中、R₁およびR₂は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオおよびアシリラジカルから独立的に選択される。一実施形態では、R₁はCH₂Phであり、R₂はCH₂- (2-CH₃-Ph)であり、これは、抗癌活性がないONC201直鎖異性体(すなわち、TIC-10)である(Jaco bら、Angew. Chem. Int. Ed., (2014) 53: 6628; Wagnerら、Oncotarget (2015) 5 (24): 12728)。

40

【0294】

50

【化26】



【0295】

しかし、実施例に示すように、TIC-10はCXCR7アゴニストである。CXCR7アゴニストは、肝臓再生および肝線維症の予防または治療に使用することができる（Nature (2014) 505: 97）。

【0296】

一実施形態では、R₁およびR₂は、H、C₁～4アルキル、C₁～4アルキルフェニル、C₁～4アルキルフェニルケトン、C₁～4ベンジル-ピペラジン、C₁～4アルキルチエニル、C₁～4アルキルピリジニル、C₁～4アルキルイソオキサゾリジニル、C₁～4アルキルモルホリニル、C₁～4アルキルチアゾリルおよびC₁～4アルキルピラジニルからなる群より独立的に選択され、C₁～4アルキル、C₁～4アルキルフェニル、C₁～4アルキルフェニルケトン、C₁～4ベンジル-ピペラジン、C₁～4アルキルチエニル、C₁～4アルキルピリジニル、C₁～4アルキルイソオキサゾリジニル、C₁～4アルキルモルホリニル、C₁～4アルキルチアゾリルおよびC₁～4アルキルピラジニルは任意選択で、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化C₁～4アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、R₁および/またはR₂は、置換または非置換のアリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである。一実施形態では、ヘテロアリールアルキルは、C₁～4アルキルピロリル、C₁～4アルキルフリル、C₁～4アルキルピリジル、C₁～4アルキル-1,2,4-チアジアゾリル、C₁～4アルキルピリミジル、C₁～4アルキルチエニル、C₁～4アルキルイソチアゾリル、C₁～4アルキルイミダゾリル、C₁～4アルキルテトラゾリル、C₁～4アルキルピラジニル、C₁～4アルキルピリミジル、C₁～4アルキルキノリル、C₁～4アルキルイソキノリル、C₁～4アルキルチオフェニル、C₁～4アルキルベンゾチエニル、C₁～4アルキルイソベンゾフリル、C₁～4アルキルピラゾリル、C₁～4アルキルインドリル、C₁～4アルキルブリニル、C₁～4アルキルカルボゾリル、C₁～4アルキルベンゾイミダゾリルおよびC₁～4アルキルイソオキサゾリルから選択される。

【0297】

一実施形態では、R₁および/またはR₂は、任意選択でベンジル環上で1つまたは複数の以下の置換基：X、-CH₃、-NO₂、-OCH₃、-CN、-CXH₂、-CX₂H、C₂～C₄アルキル、-CX₃、-CH₂(CX₃)、-CH(CX₃)₂、-C(CX₃)₃、-CpX₂p+1、-OCX₃、-OCPH₂p+1、-OCPX₂p+1、OR^m、SR^m、NR^mRⁿ、NR^mC(O)Rⁿ、SOR^m、SO₂R^m、C(O)R^mおよびC(O)OR^mで置換されているベンジルであり；R^mおよびRⁿは、HまたはC₁～C₄アルキルから独立的に選択され；pは2～20の整数であり、Xは、F、Cl、BrまたはIを含めたハロゲン；好ましくはF、ClまたはBr；より好ましくはFまたはClである。

【0298】

X I . 実施例

【0299】

下に記載する説明および実施例は、単に例示を意図するものであり、本開示の範囲を限定することを意図するものではないことが理解されるべきである。下の実施例は、開示される実施形態の例示を意図するものであり、それらに限定されるものとして解釈されるべきではない。下に記載するもの以外にも、以下の反応スキームまたはその適切な変形形態も

10

20

30

40

50

しくは修正形態に従ってほかの化合物を調製し得る。

【0300】

実施例1.2 - クロロベンジルアミノ-2-イミダゾリンヨウ化水素酸塩の合成

【0301】

乾燥ジオキサン(2.0 mL)中の2-メチルチオ-2-イミダゾリンヨウ化水素酸塩(244 mg、1.00 mMol)の攪拌溶液に2-クロロベンジルアミン(141 mg、1.0 mMol)を添加した。反応混合物をアルゴン下、70°で90分間攪拌した。この溶液を室温まで冷却し、焼結漏斗でろ過し、冷ジオキサン(2 mL)で洗浄し、真空下で乾燥させた。白色固体の化合物4·HI(R₂=2-クロロベンジル)(242 mg、72%)を得、それ以上精製せずに使用した。

10

【0302】

実施例2.2 - クロロベンジルアミノ-2-イミダゾリンの合成

【0303】

水(3 mL)中の2-クロロベンジルアミノ-2-イミダゾリンヨウ化水素酸塩(242 mg、0.72 mMol)の攪拌溶液に、7°で1.0 Nの水酸化ナトリウム(2 mL)を添加した。反応混合物をアルゴン下、7°で30分間攪拌した。そのち、塩化メチレン(5 mL)を加え、混合物をさらに5分間攪拌した。反応混合物を塩化メチレン(2×2.5 mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、留去した。得られた遊離塩基(150 mg、100%)を粘稠な液体として得、それ以上精製せずに次の反応に使用した。MS(ESI)210(M+H)。

20

【0304】

実施例3.メチル-1-ベンジル4-オキソ-3-ピペリジンカルボキシレート(化合物(6))の合成

【0305】

酢酸エチル(50 mL)中の攪拌メチル-1-ベンジル4-オキソ-3-ピペリジンカルボキシラート塩酸塩(5.7 g、20 mMol)に、7°でトリエチルアミン(6 mL)を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下、7°で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出し、水(50 mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、留去した。粘性油として得られた遊離塩基残渣(5、R₁=ベンジル)を、それ以上精製せずに次の反応に使用した。MS(ESI)248(M+H)。

30

【0306】

実施例4.ONC202(化合物(14))の合成

【0307】

1-ブタノール(2 mL)中の2-クロロベンジルアミノ-2-イミダゾリン(150 mg、0.72 mMol)、メチル1-ベンジル4-オキソ-3-ピペリジンカルボキシラート(5、R₁=ベンジル)(195 mg、0.79 mMol)の溶液に、PPTS(10 mg)を添加し、混合物を室温で48時間攪拌した。そのち、反応混合物を125~130°で2時間還流した。溶媒を真空下で除去し、酢酸エチル(10 mL)で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(2×10 mL)および水(10 mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、留去した。粗遊離塩基をRP-HPLC(10%~40%アセトニトリル/水)により精製し、ONC902-TFA塩を白色固体として得た(228 mg、収率50%)。MS(ESI)407(M+H)。

40

【0308】

様々なベンジルアミンから出発する同じ工程を用いて、種々の類似体、例えば、ONC203、204、205、206、912、210、211、212、213、214、217、218、219、220、221、222、223、224、225および226を調製した。

【0309】

実施例5.ONC207(化合物(19))の合成

50

【0310】

乾燥トルエン(50 mL)中の60%水素化ナトリウム(3.5 g、8.8 mMol)の懸濁液に、炭酸ジメチル(4.32 g、48.0 mMol)を窒素下、室温で0.5時間で滴加した。メタノールを数滴添加した後、乾燥トルエン(20 mL)に溶かした1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン(4.8 g、24 mMol)を、80°で攪拌しながら1時間かけて反応混合物に滴加した。反応混合物を同じ温度で3時間攪拌し、次いで0°(氷浴)まで冷却し、酢酸でpH 6~6.5に調整した。得られた冷混合物を水(10 mL)で希釈し、5%水酸化ナトリウム溶液でpH 8に調整した。トルエン層を分離し、水層をトルエン(20 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。化合物を真空下で乾燥させて、メチル-1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソ-3-ピペリジンカルボキシラート(5.0 g、80%)を得た。得られた化合物をそれ以上精製せずに次の反応に使用した。

【0311】

1-ブタノール(2 mL)中の2-メチルベンジルアミノ-2-イミダゾリン(190 mg、1 mMol)、メチル1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソ-3-ピペリジンカルボキシラート(315 mg、1.1 mMol)にPPTS(10.0 mg)を添加し、混合物を室温で48時間攪拌した。その後、反応混合物を125°~130°で2時間還流した。溶媒を真空下で除去し、酢酸エチル(10 mL)で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(2×10 mL)および水(10 mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、留去した。粗遊離塩基をジクロロメタン中の10%トリフルオロ酢酸で開裂させ、RP HPLC(10%~40%アセトニトリル/水)により精製し、ONC907(262 mg、50%)TFA塩を白色固体として得た。MS(ESI) 297(M+H)。

【0312】

実施例6.ONC209(化合物(21))の合成

【0313】

N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中のONC907(100 mg、0.2 mMol)、フェニルエチルプロミド(55.0 mg、0.28 mMol)および炭酸カリウム(150 mg、1.0 mMol)の混合物を12時間、70°に加熱した。溶媒を真空下で除去し、酢酸エチル(10 mL)で抽出し、水(5 mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、留去した。粗遊離塩基をRP HPLC(10%~40%アセトニトリル/水)により精製し、ONC209(62 mg、50%)TFA塩を白色固体として得た。MS(ESI) 401(M+H)。

【0314】

様々なハロゲン化物から出発する同じ工程を用いてONC215および214を得た。様々なベンジルアミンから出発し実施例1および5の類似した工程を用いて、化合物227、228、229、230、231、232、233、234、235および236を調製した。次いで、R₁がHである中間化合物を上のように様々なハロゲン化物で処理した。

【0315】

TFAで処理することによりONC215から化合物ONC216を調製した。

【0316】

実施例5と同様にして調製した前駆体NH化合物を反応させ、それをスチレンオキシドで処理することにより化合物(72)を調製した。

【0317】

実施例7.ONC208(化合物(20))の合成

【0318】

1-ブタノール(2.0 mL)中の2-メチルベンジルアミノ-2-イミダゾリン(190.0 mg、1.0 mMol)、メチル1-メチル4-オキソ-3-ピペリジンカルボキシラート(185.0 mg、1.0 mMol)の溶液にPPTS(10.0 mg)を添加し、混合物を室温で48時間攪拌した。その後、反応混合物を125°~130°で2

10

20

30

40

50

時間還流した。溶媒を真空中で除去し、酢酸エチル(10mL)で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(2×10mL)および水(10mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、留去した。粗遊離塩基をHPLC 10%~40%のアセトニトリルおよび水により精製して、ONC208(270.0mg、50%)TFA塩を白色固体として得た。MS(ESI)311(M+H)。

【0319】

実施例8.ONC201(化合物(1))の合成

【0320】

2L丸底フラスコ中の攪拌飽和NaHCO₃800mLに化合物(3)(239.7g、0.845mol、1.6当量)を少量ずつ添加した。得られた混合物にn-ブタノール(500mL)を添加し、それを30分間攪拌した後、分液漏斗に移した。化合物(4)を含む有機相を分離し、機械的攪拌、N₂入口、熱電対、凝縮器およびディーン・スターク・トラップを備えた2Lの三つ口丸底フラスコに移した。フラスコの内容物に化合物(5)(100g、0.528mol、1当量)およびp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(PPTS)(6.63g、0.026mol、5mol%)を添加した。得られた混合物を6時間、加熱還流した。必要に応じて、反応混合物中の水をディーン・スターク・トラップ中に分離した。還流温度を93から118に上昇させた。HPLCにより反応の進行を監視した。HPLCでの化合物(1)のピーク面積が反応時間によらず一定になったとき、反応を停止させた。

10

【0321】

実施例9.ONC201の二塩(化合物(1)・2HCl)の合成

【0322】

化合物(1)を単離せずに、実施例8で得た反応混合物を水(500mL)で洗浄し、メチルtert-ブチルエーテル(MTB E)(800mL)で希釈した。有機相を水(500mL×2)で洗浄し、機械的攪拌、N₂入口、熱電対、凝縮器およびディーン・スターク・トラップを備えた3Lの三つ口丸底フラスコに移した。反応混合物を攪拌しながら、HClの添加時に反応混合物から固体が沈殿しなくなるまで、HClの1Nジオキサン-MTB E溶液を滴加した(ジオキサン中4NのHCl:300mL、1.2mol、2.27当量、MTBE:1200mL)。反応混合物を60~65で2時間、加熱還流した。必要に応じて、水をディーン・スターク・トラップ中に分離した。室温まで冷却した後、固体沈殿物を焼結ガラス漏斗でろ過し、n-ブタノール-MTB E(1:2、600mL)およびMTBE(600mL)それぞれで洗浄した。固体を真空オーブン中、65で一晩乾燥させ(16時間)、黄色固体200gを得た。

20

【0323】

機械的攪拌、N₂入口、熱電対および凝縮器を備えた2Lの三つ口丸底フラスコに上記の固体(200g)、次いでエタノール(1000mL)を添加した。混合物を78で2時間、加熱還流した。室温まで冷却した後、焼結ガラス漏斗で固体をろ過し、エタノール(200mL×3)で洗浄した。残留溶媒が仕様を満たすまで湿潤固体を真空オーブン中、85で3日間乾燥させた。化合物(2)120gを収率49%、HPLC純度99.7%の白色固体として得た。

30

【0324】

実施例10.イミプリドンの活性

【0325】

上の合成に基づきミプリドンを多数調製した。各化合物について、化合物で処理してから72時間後のヒト癌細胞の生存率を測定した。(ONC201と比較した)効力の変化を求め、これを表3に示す。

40

【0326】

50

【表3】

O N C 2 0 1 類似体の相対効力

番号	識別名	R ₁	R ₂	相対効力*
1	ONC201	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	N/A
14	ONC202	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-Cl-Ph)	B
15	ONC203	CH ₂ Ph	CH ₂ -2-チエニル	C
16	ONC204	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	C
17	ONC205	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ (4-N-ベンジル-ピペラジン)	C
18	ONC206	CH ₂ Ph	CH ₂ -2,4-ジF-Ph)	A
19	ONC207	H	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
20	ONC208	CH ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
21	ONC209	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
32	ONC215	(CH ₂) ₃ -NH-BOC	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
33	ONC216	(CH ₂) ₃ -NH ₂	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
41	ONC210	CH ₂ Ph	CH ₂ -3,5-ジF-Ph)	B
51	ONC211	CH ₂ Ph	CH ₂ -3,4-ジCl-Ph)	B
52	ONC212	CH ₂ Ph	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)	A
53	ONC213	CH ₂ Ph	CH ₂ -3,4-ジF-Ph)	A
54	ONC214	CD ₂ C ₆ D ₅	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
43	ONC217	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-F-Ph)	C
55	ONC218	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-CH ₃ ,4-F-Ph)	A
56	ONC219	CH ₂ Ph	CH ₂ -2,4-ジCl-Ph)	A
57	ONC220	CH ₂ Ph	CH ₂ -((4-OCH ₃)-Ph)	A
35	ONC222	CH ₂ Ph	CH ₂ -3-イソオキサゾリジニル	C
36	ONC224	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ -4-モルホリニル)	A
38	ONC221	H	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)	A
72	ONC225	CH ₂ Ph	CH ₂ -2-F,4-CF ₃ -Ph)	A
37	ONC223	CH ₂ Ph	CH ₂ -4-CH ₃ -Ph)	A
34	ONC226	CH ₂ Ph	CH ₂ -3-ピリジニル)	A
77	ONC231	CH ₂ -3-ピリジル	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)	A
78	ONC232	CH ₂ -4-メチル-2-チアゾリル	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)	B
79	ONC233	CH ₂ -2-ピラジニル	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)	B
81	ONC234	CH ₂ -3,4-ジCl-Ph)	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)	A
83	ONC236	CH ₂ -3-チエニル	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)	A
84	ONC237	CH ₂ CH(OH)Ph	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)	C
73	ONC227	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)	B
74	ONC228	CH ₂ -4-F-Ph)	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)	A
75	ONC229	CH ₂ -4-OCH ₃ -Ph)	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)	B
76	ONC230	4-F-Ph-4-オキソブチル	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)	A

10

20

30

40

【0327】

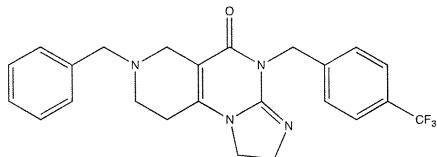
* O N C 2 0 1 の効力との比較；Aは、O N C 2 0 1 の2倍を超える効力増大を表す；Bは、O N C 2 0 1 の2倍以内の効力を表す；Cは、O N C 2 0 1 の2倍を超える効力減少を表す。

【0328】

O N C 2 1 2

【0329】

【化27】



【0330】

数種類の急性骨髓性白血病(AML)細胞系($n = 3$)を処理したときのONC201およびONC212(5nM~5μM、72時間)のIC₅₀を求め、下の表11に示した。

10

【0331】

【表4】

表11

AML細胞系	ONC201 IC ₅₀ (μM)	ONC212 IC ₅₀ (μM)
MV411	3.25	0.01
HL60	>5	0.21
MOLM14	3.92	0.01

20

【0332】

ONC212およびシタラビン(5nM~5μM、24時間)で処理したMV411 AML細胞($n = 3$)の細胞生存率を測定した(図29A)。さらに、ONC212(5nM~5μM、72時間)で処理したMOLM14細胞、MV411 AML細胞、MRC5肺線維芽細胞およびHS27a骨髄細胞($n = 3$)の細胞生存率を測定した(図29B)。ONC212(250nM)で4、8、24、48、72および96時間処理したMOLM14細胞およびMV411 AML細胞の細胞生存率を測定した。全試料とも、上記の時点でのONC212培地を新鮮な培地と交換し、96時間後の細胞生存率を求めた($n = 2$) (図29C)。

30

【0333】

さらに、ヒト結腸癌異種移植片担持マウスに化合物(52)(ONC212)を経口投与または腹腔内投与により単回投与したところ、媒体で処理した対照コホートと比較して腫瘍体積が有意に減少した(図24)。化合物(52)は、マウスで少なくとも225mg/kgまで優れた耐容性を示すことから、広い治療域を有する。

40

【0334】

さらに、ONC212はONC201抵抗性AML異種移植モデルに効果を示した(図30)。MV411 AML細胞(5×10^6)を胸腺欠損ヌードマウスの側腹部の皮下に移植した。図のように、ONC212およびONC201を経口(PO)投与した。図示される日に腫瘍体積(AおよびB)および体重(C)($n = 10$)を測定した。^{*}は媒体と比較して $p < 0.05$ であることを表す。

【0335】

AMLでのONC212の効果をin vitroで評価し、ONC201と比較して最大400倍強力であることがわかった(表11)。ONC212は、標準治療のシタラビンに対して抵抗性のAML細胞にも有効であった(図29A)。ONC212は、効果が大幅に改善されているが、in vitroでの広い治療域を維持しており、有効濃度で正常細胞に対して無毒性である(図29B)。MOLM14細胞およびMV411 AML細胞の細胞生存率を低下させるには、250nMのONC212に8時間曝露すれば十分であった(図29C)。ONC201で効果を得るには、少なくとも24~48時間の曝露が必要であった。

50

【0336】

標準治療のシタラビンに対して抵抗性のMV411 AML細胞を有する白血病異種移植モデルでのONC212の効果を明らかにした(図30)。ONC212 50mg/kgでは、週1回の経口投与により白血病異種移植片腫瘍増殖が有意に低下したが、同じ用量のONC201では、このモデルに効果はみられなかった(図30A)。ONC212を25mg/kgで週2回および5mg/kgで週1回/週2回投与しても効果がみられなかったのは興味深い(図30B)。上記のONC212投与計画では、体重減少(図30C)も肉眼による観察結果も得られなかった。

【0337】

ONC212 25mg/kgは、マウスおよびラットの非GLP経口単回投与試験ではNOAELであり、これはマウス異種移植片試験での有効用量である。ONC212はONC201(ラット非GLP経口単回投与試験でNOAEL 225mg/kg)の約10倍の毒性を示す。

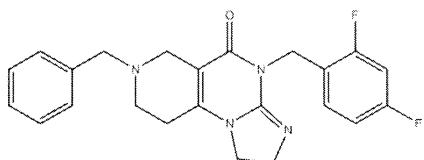
10

【0338】

ONC206

【0339】

【化28】



20

【0340】

ONC206はユーイング肉腫異種移植モデルに効果を示した(図31)。MHH-ES-1ユーイング肉腫細胞(5×10^6)を胸腺欠損ヌードマウスの側腹部の皮下に移植した。図のように、第1日および13日にONC206(PO)およびメトトレキサート(IV)を投与した。図示される日に腫瘍体積(図31A)および体重(図31B)(n=4)を測定した。

【0341】

さらに、数種類の細胞系(n=3)を処理したときのONC201およびONC206(5nM~5μM、72時間)のIC₅₀を求め、下の表12に示した。

30

【0342】

【表5】

表12

細胞系	ONC201 IC ₅₀ (μM)	ONC206 IC ₅₀ (μM)
MV411 (AML)	3.25	0.2
K562 (CML)	>5	0.22
MOLM14 (AML)	3.92	0.27
MHH-ES-1 (ユーイング肉腫)	5.65	0.61
HFF (正常線維芽細胞)		>5

40

【0343】

ONC206は、ONC201と比較して最大20倍のin vitro効力の改善を示し、治療用量で正常細胞に対するin vitro毒性はみられなかった(表12)。ラット非GLP経口単回投与試験では、ONC206は、ONC201(NOAEL 225mg/kg)と比較して全体でわずか2倍の毒性増大(NOAEL 125mg/kg)

50

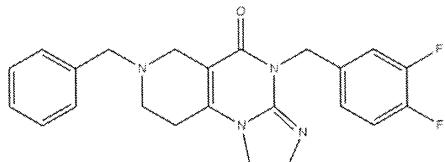
)を示すにとどまった。ユーイング肉腫モデルでの毒性を伴わない*in vivo*効果(図31)。ONC206の効果は化学療法のメトトレキサートと同程度であったが、化学療法では体重減量がみられた。

【0344】

ONC213

【0345】

【化29】



10

【0346】

GPCR活性化の顕著な特徴であるアレスチン動員に関するヘテレオロガス(heterologous)レポーターアッセイを用いたGPCR活性の*in vitro*プロファイリングでは、ONC213がDRD2/3およびGPR132/91を選択的に標的とすることがわかった(図32)。DRD2/3とGPR132/91を二重に標的とすることは、毒性のない抗癌効果を得るために新規な戦略となる。ONC213はDRD2/3阻害剤でもGPR132/91アゴニストでもある。ONC213のDRD2/3に対する効力は、ONC201より高かったが、ONC206より低かった。ONC213のGPR132に対する効力はONC212より低かった。具体的には、ONC213は、HCT116/RPMI8226癌細胞にONC212と同等の*in vitro*抗癌効力を示したが、正常細胞に対する*in vitro*毒性はONC212より低かった(図33)。マウスMTD試験でのONC213の安全性プロファイルから、ONC212(25mg/kg)の3倍であるNOAEL 75mg/kgが確認された。ONC213のGPR91アゴニスト活性は、免疫学、免疫腫瘍学および造血への応用の機会をもたらすものである(Nature Immunology 9:1261(2008); J Leukoc Biol. 85(5):837(May 2009))。

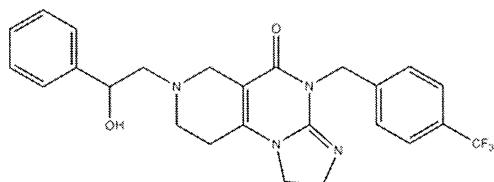
20

【0347】

ONC237

【0348】

【化30】



30

【0349】

ヘテレオロガス顕著な特徴であるアレスチン動員に関するヘテレオロガス(heterologous)レポーターアッセイを用いたGPCR活性の*in vitro*プロファイリングでは、ONC237がDRD5およびGPR132を選択的に標的とすることがわかった(図34)。ONC237は、GPR132アゴニストでもDRD5アンタゴニストでもあり、ONC201と比較して抗癌効果が低い(IC₅₀31.2μM)。このデータは、GPR132アゴニスト活性とDRD5(D1様ドーパミン受容体)アンタゴニスト活性とが組み合わさることにより、GPR132アゴニスト活性とDRD2/3アンタゴニスト活性とが組み合わさったONC213と比較して抗癌作用が少なくなることを示している。

40

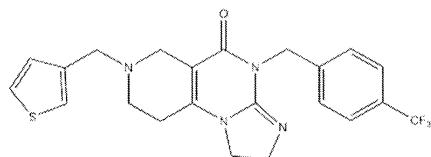
【0350】

50

O N C 2 3 6

【 0 3 5 1 】

【 化 3 1 】



【 0 3 5 2 】

10
G P C R 活性化の顕著な特徴であるアレスチン動員に関するヘテレオロガス (h e t e r e o l o g o u s) G P C R 活性の *i n v i t r o* プロファイリングでは、O N C 2 3 6 が G P R 1 3 2 アゴニストに対して選択性が高いことがわかった (図 3 5)。O N C 2 3 6 には、O N C 2 0 6 / O N C 2 0 1 より優れた O N C 2 1 2 (1 0 n M) と同程度の抗癌効果 (I C 5 0 8 8 n M) があり、H C T 1 1 6 細胞での応答の完全性は O N C 2 0 1 より優れているが、O N C 2 1 2 ほどではない。

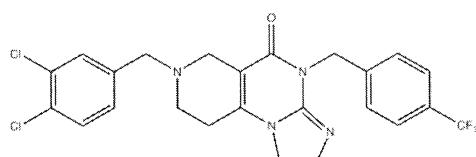
【 0 3 5 3 】

O N C 2 3 4

【 0 3 5 4 】

【 化 3 2 】

20



【 0 3 5 5 】

G P C R 活性化の顕著な特徴であるアレスチン動員に関するヘテレオロガス (h e t e r e o l o g o u s) レポーター・アッセイを用いた G P C R 活性に *i n v i t r o* プロファイリングでは、O N C 2 3 4 が広範囲にわたる強力な G P C R 標的化小分子であることがわかった (図 3 6 および 3 8)。O N C 2 3 4 は、アドレナリン、ヒスタミン、セロトニン、C H R M 、C C R 、D R D 2 / 5 の各受容体に対するアンタゴニスト活性および C X C R 7 アゴニスト活性としての活性を含めた数種類の G P C R にヒットする。O N C 2 3 6 には O N C 2 0 6 と同程度の抗癌効果 (I C 5 0 2 3 4 n M) があり、H C T 1 1 6 細胞での応答の完全性は O N C 2 1 2 と同じであり、O N C 2 0 1 より優れている。

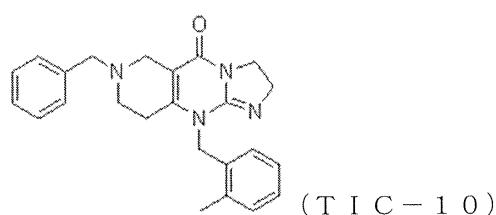
30

【 0 3 5 6 】

O N C 2 0 1 直鎖異性体 (T I C - 1 0)

【 0 3 5 7 】

【 化 3 3 】



40

【 0 3 5 8 】

G P C R 活性化の顕著な特徴であるアレスチン動員に関するヘテレオロガス (h e t e r e o l o g o u s) レポーター・アッセイを用いた G P C R 活性の *i n v i t r o* プロファイリングでは、O N C 2 0 1 直鎖異性体 (T I C - 1 0) が C X C R 7 アゴニストであ

50

ることがわかった（図37）。CXCR7アゴニストは、肝臓再生および肝線維症などの線維症の予防／治療に用いることができる（Nature 505: 97 (2014)）。線維症は臓器または組織に過剰の線維組織が形成されるものであり、これには創傷治癒の結果としてみられるものが含まれる。線維症の例としては、囊胞性線維症および特発性肺線維症を含めた肺線維症；癌治療による放射線誘発性肺損傷；肝線維症（肝硬変）；心房線維症、心内膜心筋線維症および陳旧性心筋梗塞を含めた心線維症；神経膠癥痕；関節線維症；クローニ病；デュピュイトラン拘縮；ケロイド；縦隔線維症；骨髄線維症；ペイロニー病；腎性全身性線維症；進行性塊状線維症；後腹膜線維症；強皮症／全身性硬化症；ならびに癒着性関節包炎が挙げられる。

【0359】

10

実施例11.ONC201のGPCR拮抗作用

【0360】

アレスチンと、レポーターとして機能する活性化GPCRとの相互作用を検出することによりドーパミン受容体活性を直接測定するアレスチンGタンパク質共役受容体（GPCR）活性の全細胞機能アッセイでONC201を評価した。各ドーパミン受容体（DRD1、DRD2S、DRD2L、DRD3、DRD4およびDRD5）について、レポーター構築物を過剰発現する細胞株を冷凍庫ストックから拡大した。細胞をホワイトウオール384ウェルマイクロプレートに合計体積20μLで播種し、試験前に37℃でアゴニストとインキュベートした後、濃度EC80のアンタゴニストで刺激した。アッセイ緩衝液を用いて試料ストックの中間希釈を実施して5×試料を作製した。細胞に5×試料3.5μLを加え、37℃または室温で30分間インキュベートした。媒体濃度を1%とした。アッセイ緩衝液中の6×EC80アゴニスト5μLを細胞に加え、37℃または室温で90分または180分間インキュベートした後、アッセイの読み取りを実施した。次式：%拮抗作用 = 100% × (1 - (試験試料の平均RLU - 媒体対照の平均RLU) / (EC80対照の平均RLU - 媒体対照の平均RLU))により%拮抗作用を算出した。

20

【0361】

実施例12：ONC201によるDRD2の選択的拮抗作用

【0362】

ONC201は、腫瘍選択的アポトーシス促進経路のp53非依存性誘導因子の表現型スクリーニングで発見されたファースト・イン・クラスの小分子である。経口ONC201は、早期臨床試験5件で、侵襲性で難治性の腫瘍に対する顕著な効果および優れた安全性により、選択された進行癌に対する新たな治療剤として評価されている段階にある。

30

【0363】

この実施例では、ONC201と特定のドーパミン受容体ファミリーのメンバーとの間の選択的直接的分子相互作用の予測および検証を報告する。実験によるGPCRプロファイリングでは、ONC201がD2様ドーパミン受容体サブファミリーに選択的に拮抗するが、D1様ドーパミン受容体サブファミリーには拮抗しないことがわかった。異種発現系でのレポーター・アッセイでは、ONC201がDRD2およびDRD3の短いアイソフォームおよび長いアイソフォームの両方に選択的に拮抗し、DRD4に対する効力はそれより弱く、DRD1にもDRD5にも拮抗作用は示さないことが明らかになった。プロラクチンの分泌増大は、この受容体を強力に標的とする数種類の精神科薬物によるDRD2拮抗作用の顕著な臨床的特徴の1つである。ファースト・イン・ヒューマン試験で、進行固形腫を有しONC201で治療した患者の末梢血のELISA測定値から、評価した患者11例中10例がプロラクチンの誘導（平均2倍）を示すことが明らかになった。

40

【0364】

TCGAデータベースを用いて、D2様ドーパミン受容体サブファミリー、特にDRD2が数種類の悪性腫瘍に高頻度で選択的に過剰発現することがわかった。前臨床報告では、DRD2阻害を阻害すると、いずれもONC201の特性であるATF4/CHOPの誘導ならびにAktおよびERKシグナル伝達の阻害を介して、正常細胞を殺さずに抗腫瘍効果がもたらされることが示されている。

50

【0365】

方法

【0366】

ONC201二塩酸塩をOncocutics社から入手した。カイノームに関するキナーゼ阻害アッセイを記載されている通りに実施した(Anastassiadisら、Nat Biotech 29:1039(2011)を参照されたい)。GPCRアレスチン動員およびcAMP調節レポーターアッセイを記載されている通りに実施した(McGuinnessら、Journal of Biomolecular Screening 14:49(2009)を参照されたい)。数種類のGPCR標的のうちの1つを発現するPathHunter(商標)(DiscoverRx社)アレスチン細胞を384ウェル白ソリッドボトムアッセイプレート(Corning 3570)に適切な細胞播種試薬中20μLの体積でウェル当たり5000個播いた。細胞を37、5%CO₂で18~24時間インキュベートした。0.05%無脂肪酸BSA(Sigma社)を含有する緩衝液を用いて試料を調製した。アゴニストモード試験では、予め播いた細胞に試料(5μL)を加え、37、5%CO₂で90分間インキュベートした。アンタゴニストモード試験では、予め播いた細胞に試料(5μL)を加え、37、5%CO₂で30分間インキュベートした後、EC80アゴニスト(5μL)を37、5%CO₂で90分間加えた。シルド解析では、予め播いた細胞に試料(5μL)を加え、37、5%CO₂で30分間インキュベートした後、連続希釈したアゴニスト(5μL)を37、5%CO₂で90分間加えた。各アッセイモードの最大応答および最小応答を定める対照ウェルを並行して試験した。PathHunter Detection試薬15μLを加え、室温で1~2時間インキュベートし、Perkin Elmer Envision Plate Readerで読み取ることにより、アレスチン動員を測定した。アゴニストおよびアンタゴニスト試験では、適切な対照を用いてデータをパーセント効果に正規化し、Xを化合物の対数濃度とするシグモイド用量反応曲線(可変勾配)、Y = 下端+(上端 - 下端)/(1 + 10^(Log EC50 - X) * ヒル勾配))にフィットさせた。シルド解析では、適切な対照を用いてデータをパーセント効果に正規化し、Y = 下端+(上端 - 下端)/(1 + 10^(Log EC - X) * ヒル勾配))、Antag = 1 + (B / (10^(-1 * pA2))) ^ シルド勾配およびLog EC = Log(EC50 * Antag)とするグローバルフィッティングを用いたギャダム/シルドEC50シフトにフィットさせた。CBISデータ解析スイート(Cheminnovation社)でEC50/IC50解析を実施し、GraphPad Prism 6.0.5でシルド解析を実施した。

【0367】

結果

【0368】

ONC201は、選択された進行癌に関する第II相臨床試験の段階にある小分子である。これはアポトーシス促進TRAIL経路のp53非依存性誘導因子に関する表現型スクリーニングで発見されたものである。ONC201誘導性ATF4/CHOPアップリギュレーションおよびAkt/ERKシグナル伝達不活性化のその抗癌活性への寄与(Arlenら、Science translational medicine 5, 171ra117-171ra117(2013))の特徴は明らかにされているが、その分子結合標的については未だ理解されていない。

【0369】

GPCR活性化の顕著な特徴であるアレスチン動員に関するヘテレオロガス(heterologous)レポーターアッセイを用いたin vitroプロファイリングでは、ONC201がD2様ドーパミン受容体サブファミリー(DRD2/3/4)には選択的に拮抗するが、D1様ドーパミン受容体サブファミリー(DRD1/5)には拮抗しないことがわかった(図4Bおよび5A)。評価を実施した条件下では、アドレナリン受容体アルファ受容体またはその他のGPCRの拮抗作用は観察されなかった。DRD2ファ

10

20

30

40

50

ミリーのうち、ONC201はDRD2およびDRD3の短いアイソフォームおよび長いアイソフォームに拮抗し、DRD4に対する効力はこれより弱いものであった。DRD2Lに対するアレスチン動員のONC201媒介性拮抗作用のさらなる特徴をギャダム／シリドEC50シフト解析により評価し、それにより、ONC201の解離定数が多くのヒト癌細胞でのその有効量に相当する $2.9\text{ }\mu\text{M}$ であることが明らかになった(図4C)。DRD2L活性化のまた別の尺度であるONC201に応答したcAMP調節に関して確証的結果が得られた(図4D)。ドーパミンが最大 $100\text{ }\mu\text{M}$ のONC201の用量依存性拮抗作用を逆転させることができたことは、DRD2Lの直接的な競合拮抗作用を示唆している(図5Bおよび5C)。BANDITにより予測されたONC201特異性と同じく、ONC201と、核ホルモン受容体、カイノームまたはFDAに承認されている癌治療の他の薬物標的との間に有意な相互作用は認められなかった(図5Dおよび5E)。興味深いことに、ONC201の生物学的に不活性な構造異性体(Wagenerら、Oncotarget 5:12728(2014))はDRD2Lを阻害せず、このことは、この受容体の拮抗作用がその生物活性と関係がある可能性も否定できないことを示唆している(図5F)。まとめると、上記の試験から、ONC201がD2様ドーパミン受容体サブファミリーに選択的に拮抗することから、同受容体サブファミリーが腫瘍学の有望な治療標的になると思われること、また、ONC201が、現在進行中の数件の第I相臨床試験でこの治療パラダイムを開拓する最初の化合物であることが確認される。

10

【0370】

20

実施例13：DRD2のショットガン変異誘発エピトープマッピング

【0371】

ショットガン変異誘発は、ハイスループットな細胞内発現技術を利用して、変異標的タンパク質の大型のライブラリーを真核細胞内で発現させ解析するものである。タンパク質中のあらゆる残基を個別にアラニンまたはその他の指定の残基に変異させて機能の変化をアッセイする。標準的な哺乳動物細胞系内でタンパク質を発現させるため、真核細胞の翻訳または翻訳後プロセシングを必要とする困難なタンパク質でもマッピングすることができる。

【0372】

最初に、ショットガン変異誘発スクリーニングアッセイを用いて野生型DRD2でDRD2アンタゴニストONC201をスクリーニングするための条件を評価および特定した。次いで、DRD2_A1aスキャンライブラリーを調製し、ショットガン変異誘発技術を用いて、ONC201結合に極めて重要な残基を單一アミノ酸の分解能でマッピングした。

30

【0373】

DRD2ショットガン変異誘発ライブラリー：

【0374】

親プラスミド：DRD2

ライプラリーサイズ：442変異体クローン(タンパク質全体)

変異戦略：アラニンスキャン変異誘発

細胞型：HEK-293T

40

スクリーニングアッセイ：カルシウム流動

エピトープタグ：C末端V5/HIS6

【0375】

親構築物：完全長ヒトDRD2をコードするDNA(アクセション番号：NP_000786.1);MDPLNL SWYD DDLERQNW SR PFNGSDGKAD RP HYNY YYATL LTLLIAVIVF GNVLVCMAVS REKALQTTN YLI VSLAVAD LLVATLVMPW VVYLEVVGEW KFSRIHCD IF VTLDVMMCTA SILNLCAISI DRYTAVAMPM LYNTR YSSKR RVTVMISIVW VLSFTISCP L FGLNNADQN EC IIANPAFV VYSSI VSFYV PFI VTL LVYI KIYIVLRRR

50

K R V N T K R S S R A F R A H L R A P L K G N C T H P E D M K L C T V I M K
 S N G S F P V N R R R V E A A R R A Q E L E M E M L S S T S P P E R T R Y
 S P I P P S H H Q L T L P D P S H H G L H S T P D S P A K P E K N G H A K
 D H P K I A K I F E I Q T M P N G K T R T S L K T M S R R K L S Q Q K E K K
 A T Q M L A I V L G V F I I C W L P F F I T H I L N I H C D C N I P P V L Y
 S A F T W L G Y V N S A V N P I I Y T T F N I E F R K A F L K I L H C (配列番号1)を哺乳動物高発現ベクターにサブクローニングした。この構築物の配列を確認し、次いで、ドーパミンに応答したカルシウム流動の検出により、哺乳動物細胞での発現に妥当であることを確認した。プラスミド調製物からのDNA収率はハイスループットな処理に妥当であることが確認されている。

10

【0376】

アッセイの設定：DRD2特異的カルシウム流動アッセイをヒト細胞に発現するDRD2に合わせて良好に最適化した。アゴニスト用量応答アッセイを用いて、アンタゴニストONC201によるDRD2特異的カルシウム流動の阻害の最適化に使用するのに適したドーパミン濃度を特定した。次いで、用量応答阻害アッセイにより、DRD2のドーパミン応答を95%超阻害するONC201の濃度を特定した。

【0377】

カルシウム流動アッセイの最適化

【0378】

受容体活性アッセイ。公開されているGPCRアッセイ(Green, T.A.ら、(2011)PLOS One 6, e20123)を用いてDRD2活性を評価した。簡潔に述べれば、HEK-293T細胞に野生型DRD2または陰性対照GPCRの発現構築物を384ウェルフォーマットでトランスフェクトした。22時間後、Flexstat II-384蛍光リーダー(Molecular Devices社)を用いて、カルシウム流動実験を種々のドーパミン濃度(300pM~100nM)で実施した。 Prism 5.0ソフトウェア(GraphPad Software社)を用いて、データセットを解析しベースラインシグナルに対する百分率で表した。

20

【0379】

DRD2発現細胞では対照のGPCR発現細胞とは異なり、ドーパミンの添加により、蛍光の増大により測定される細胞内カルシウム流動の増大がみられた。ドーパミン濃度に対する蛍光ピークの高さの用量応答プロットでは、DRD2発現細胞に強いドーパミン誘導性カルシウム流動(EC₅₀=0.45nM)がみられたが、対照のGPCR発現細胞にはみられなかった。これにより、ONC201阻害を試験するのにカルシウム流動アッセイを用い得ることが示唆された。

30

【0380】

DRD2カルシウム流動阻害アッセイの最適化

【0381】

カルシウム流動アッセイでドーパミンのEC₅₀を明らかにした後、ONC201によるDRD2特異的カルシウム流動の阻害を数種類のドーパミン濃度で検討した。1nMドーパミン(ドーパミンのEC₅₀の2倍超)に種々のONC201濃度(1nM~100μM)を用いたところ、試験した最大濃度でONC201によるドーパミン誘導性DRD2カルシウム流動の阻害が観察され(図9A)、100μM ONC201(IC₅₀=21.5μM)により完全に阻害された。ONC201は対照GPCRを発現する細胞のカルシウム流動活性には何ら効果を示さなかったことから、100μM ONC201によるカルシウム流動の阻害は、GPCRの広範囲にわたる阻害によるものでも、細胞に対する非特異的効果によるものでもなかった(図9B)。

40

【0382】

100μM ONC201によるDRD2カルシウム流動の阻害に関して得られたいつかの反復値の解析から、Z'値が0.61の安定したアッセイであることがわかった。Z'値はアッセイ精度の尺度の1つであり、ONC201を用いて、または用いずに得られた

50

カルシウム流動の反復測定値に関して求めた平均値および標準偏差から算出される。

【0383】

D R D 2 阻害剤の比較

【0384】

O N C 2 0 1 による D R D 2 の阻害を、O N C 2 0 1 による阻害に必要な $100 \mu M$ より低い濃度で D R D 2 を阻害するものとして記載されている D R D 2 アンタゴニストのスピペロンおよびドンペリドンによる阻害と比較した(図10)。この2つのアンタゴニストを $100 \mu M$ ~ $1 \mu M$ の濃度でスクリーニングしたところ、ともにドーパミン誘導性カルシウム流動を完全に阻害し、スピペロンが $I C_{50} = 19 nM$ 、ドンペリドンが $I C_{50} = 47 nM$ であった。これらの値はこれまでの特徴付けの結果と一致するものであり、O N C 2 0 1 で得られた比較的高い $I C_{50}$ ($21.5 \mu M$) が、D R D 2 活性の測定にカルシウム流動アッセイを用いたことに起因するものではないことを示している。10

【0385】

ドーパミンに応答した D R D 2 特異的カルシウム流動の O N C 2 0 1 による阻害に最適なスクリーニング条件を決定した。これらの条件はドーパミンに対する安定な応答をもたらすものであり、この応答は O N C 2 0 1 を $100 \mu M$ まで添加することにより 95% 超減少し、アッセイでは反復間のばらつきが少ないことがわかった。以上のデータから、選択した条件は良好なハイスループットスクリーニングに適していることがわかる。D R D 2 变異ライブラリーに関するさらなるスクリーニングをドーパミン濃度 $1 nM$ および O N C 2 0 1 濃度 $100 \mu M$ で実施した。20

【0386】

ドーパミンに対する応答に関する D R D 2 アラニンスキャンライブラリーのスクリーニング

【0387】

D R D 2 アラニンスキャン変異ライブラリー(さらにアラニンをセリンに変化させた)には、標的残基の 100% にあたる D R D 2 タンパク質の残基 2 ~ 443 をカバーする 442 のクローンが含まれていた。D R D 2 变異ライブラリーを最初、O N C 2 0 1 の不在下でドーパミン($1 nM$)を用いたカルシウム流動アッセイでスクリーニングし、変異によりドーパミン誘導性カルシウム流動が消失する残基を特定した。ドーパミン誘導性 D R D 2 流動に極めて重要なアミノ酸残基が 28 種類特定された(図11)。30

【0388】

解析から特定された残基を表4に挙げ、図11に示す。クローンが、ライブラリー全体の平均カルシウム流動値の下 2 標準偏差(A V - 2 S D)未満の流動値を示した場合、そのクローンにはカルシウム流動が欠損しているものと見なした。

【0389】

【表 6】

表 4 : ドーパミン誘導性カルシウム流動に極めて重要なD R D 2 残基

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

10

20

【0390】

O N C 2 0 1 によるドーパミン誘導性シグナル伝達の阻害に関する D R D 2 アラニンスキンライブラリーのスクリーニングにより O N C 2 0 1 による阻害に必要な残基が特定された。

【0391】

O N C 2 0 1 による D R D 2 の阻害に重要な残基を特定するため、1 n M のドーパミンおよび 1 0 0 μ M の O N C 2 0 1 を用いて、阻害濃度の O N C 2 0 1 の存在下でドーパミンに応答することができるかどうかを見るカルシウム流動アッセイにより、D R D 2 アラニンスキンライブラリーをスクリーニングした。O N C 2 0 1 阻害活性に極めて重要な 8 種類の残基が特定された（図 12）。このスクリーニングにより特定された残基はいずれも、ドーパミン単独で高いカルシウム流動を示した（表 5）。クローンが、ライブラリー全体の平均カルシウム流動値の上 2 標準偏差（ A V + 2 S D ）より大きい流動値を示した場合、そのクローンは 1 0 0 μ M の O N C 2 0 1 による阻害に極めて重要であるものと見なした。これらの極めて重要なクローンに関する表 5 にはこのほか、2 5 0 μ M O N C 2 0 1 を用いて、または O N C 2 0 1 を用いずに（ドーパミン 1 n M ）実施した同様の実験から得られたカルシウム流動値、さらには 5 種類の D R D 受容体のおける極めて重要な残基の % 保存を各受容体の残基とともに示す。

30

【0392】

40

50

【表 7】

表 5 : O N C 2 0 1 によるドーパミン誘導性カルシウム流動の阻害に極めて重要なD R D 2 残基

WT DRD2(100)での流動に対する%で表したカルシウム流動				DRD %保存	DRD				
変異	O NC 201 100 μM	O NC 201 250 μM	ドーパミン 1nM		1	2	3	4	5
I397A	122	89	105	20	P	I	T	A	P
E95A	97	39	123	100	E	E	E	E	E
V91A	94	58	119	40	K	V	V	F	K
Y192A	85	11	64	60	S	Y	Y	Y	S
V196A	79	22	119	40	I	V	V	C	I
A177S	77	26	85	40	A	A	T	V	D
T165A	67	28	92	20	L	T	A	A	L
L81A	63	20	83	100	L	L	L	L	L

【0 3 9 3】

ライブラリー全体の 100 μM O NC 201 による平均阻害は約 75 % であったことから、さらに高いレベルの阻害でも極めて重要な残基が同じであるかどうかを明らかにするため、250 μM O NC 201 でもスクリーニングを実施した。この条件下では、ドーパミン誘導性カルシウム流動が約 93 % 阻害され、前に特定された残基 V 91、E 95 および I 397 は、ライブラリーの平均カルシウム流動値の上 2 標準偏差 (A V + 2 S D) より大きい流動値という同じ基準を用いて、250 μM O NC 201 の阻害にも極めて重要なものであった（表 5）。

【0 3 9 4】

結論 :

【0 3 9 5】

ドーパミン誘導性カルシウム流動アッセイによる D R D 2 アラニンスキャン変異ライブラリーの最初のスクリーニングでは、28 の変異でカルシウム流動の大幅な減少がみられ、D R D 2 機能に極めて重要な残基が特定された。G P C R C X C R 4 に関する同様の解析で明らかになったように、この極めて重要な残基は、タンパク質全体の予測ドーパミン結合ポケット、膜貫通領域および D R D 2 の細胞質露出部分に分布していた。これらの 28 残基は、ドーパミン結合、膜貫通ドメインを介するシグナル伝達および G タンパク質共役に極めて重要なものである。C X C R 4 に関して実施したものと同等の詳細な解析および D R D 3 - エチクロプリド構造の構造解析 (C h i e n ら、2010) を用いて、D R D 2 の極めて重要な残基それぞれに特定の機能を割り当てることができる。

【0 3 9 6】

O NC 201 による D R D 2 の阻害に重要な残基を特定するため、ドーパミンおよび 100 μM O NC 201 を用いたカルシウム流動アッセイにより D R D 2 アラニンスキャン変異ライブラリーをスクリーニングした。これらのスクリーニングにより、O NC 201 による D R D 2 依存性ドーパミン誘導性カルシウム流動の阻害に極めて重要なものとして、8 つの残基、すなわち、L 81、V 91、E 95、T 165、A 177、Y 192、V 196 および I 397 が特定された。残基 V 91、E 95 および I 397 は、250 μM O NC 201 による D R D 2 阻害に対する耐性に極めて重要なものとしても特定され、これらが鍵となる O NC 201 相互作用残基であることが示唆された。これらの残基は比較的大きいリガンド結合部位を画定しており、これは、O NC 201 がドーパミンおよびエチクロプリドよりもサイズが大きいことから、予想外のことではない。これらの残基の位置は全般的に、O NC 201 による D R D 2 依存性ドーパミン誘導性カルシウム流動の阻

害の媒介に果たす役割と一致している。プロベネシドによるG P C R 味覚受容体の阻害に極めて重要な残基が既に特定されており (Greeneら、2011)、これらの残基の位置は阻害の非競合的機序と一致している。これに対し、今回D R D 2に関して特定された残基は、ドーパミン結合部位でのO N C 2 0 1による競合阻害と一致している。相同受容体D R D 3の構造をモデルにすると、残基の大部分が共結晶化アンタゴニストのエチクロブリドを含む結合ポケットの周囲で特定され、特定された8つの残基のうち5つがD R D 2とD R D 3の間で保存されていた。残基のうち2つは推定結合部位からさらに離れているように思われ (A 1 7 7 およびL 8 1)、よりアロステリックな方法でO N C 2 0 1結合に影響を及ぼしている可能性がある。ドーパミンとは異なる構造を有するD R D 2アゴニストを用いて、O N C 2 0 1阻害に寄与する残基がほかにも特定される可能性がある。

10

【0397】

実施例14：ヒトD 2 S受容体に対する非標識O N C 2 0 1二塩酸塩の結合および解離速度定数の決定

【0398】

この実施例では、D 2 S受容体に対する非標識O N C 2 0 1二塩酸塩の k_{on}/k_{off} 速度を求めた。M . R . Dowling & S . J . Charlton (2006) Brit . J . Pharmacol . 148 : 927 - 937 およびH . J . Motulsky & L . C . Mahan (1984) Mol . Pharmacol . 25 : 1 - 9に記載されている方法に従い、競合的リガンド結合により k_{on}/k_{off} 速度の推定を実施した。この方法を参照して、非標識被験化合物の k_{on}/k_{off} 速度をその K_i 値(競合結合)および放射性リガンドの結合動態に対するその作用(競合動態)から算出した。

20

【0399】

最初に、O N C 2 0 1二塩酸塩のI C 5 0 値および K_i 値ならびに競合動態実験に適した化合物濃度の選択を決定した。次いで、放射性リガンド ([3 H]メチルスピペロン)の k_{on} および k_{off} 速度定数を求めた。最後に、非標識O N C 2 0 1二塩酸塩の k_{on} および k_{off} 速度定数を求めた。競合結合アッセイでは8種類の濃度のO N C 2 0 1二塩酸塩を二重反復 (n = 2) で試験し、I C 5 0 値および K_i 値を求めた。

【0400】

基準化合物の (+) ブタクラモールおよび被験化合物のO N C 2 0 1 - 2 H C Lは、[3 H]メチルスピペロンと良好に競合し、I C 5 0 値はそれぞれ2 . 5 n M および2 1 μ Mであった。化合物O N C 2 0 1 - 2 H C Lについては既に同程度のI C 5 0 値 1 6 μ Mが得られている。競合結合アッセイでは、5 / 1 0 / 2 0 / 4 0 / 6 0 / 8 0 μ Mの6種類の濃度のO N C 2 0 1 - 2 H C Lを選択した。

30

【0401】

[3 H]メチルスピペロンのD 2 S受容体に対する結合動態を明らかにした。これには、[3 H]メチルスピペロン(濃度0 . 3 n Mの1種類)をD 2 S受容体膜と12種類の異なるインキュベーション時間でインキュベートして結合速度を測定した。各インキュベーション時間について、ブタクラモール (10 μ M) を用いて非特異的結合を測定した。[3 H]メチルスピペロン (0 . 3 n M) をD 2 S受容体膜と60分間インキュベートした後、過剰のブタクラモール (10 μ M) の添加により結合を開始させ、12種類の異なるインキュベーション時間の後のシグナル減少を測定した。実験は、インキュベーション時間を結合動態では0 / 3 0 / 6 0 / 8 0 / 1 2 0 / 1 8 0 / 2 4 0 / 3 0 0 / 3 6 0 / 4 2 0 / 4 8 0 分および24時間、解離動態では2 / 5 / 8 / 1 0 / 1 5 / 2 0 / 2 5 / 3 0 / 4 0 / 6 0 / 1 2 0 / 1 8 0 分にそれぞれ調整し三重反復 (n = 3) で実施した。

40

【0402】

[3 H]メチルスピペロンは、D 2 S受容体に対し k_{on} 値 2 . 3 × 1 0 8 M - 1 分 - 1 および k_{off} 値 0 . 0 0 9 5 0 6 分 - 1 (したがって、t 1 / 2 値 7 3 分) を示した。結合 / 解離実験 (0 . 0 4 n M) の結果から算出した K_d は、飽和実験 (0 . 1 5 n M) で観察された K_d と比較して同じ範囲内に収まっており、これにより実験の妥当性が確認される。

50

【0403】

6種類の濃度の非標識ONC201-2HClが[³H]メチルスピペロン(0.3nM)の結合動態に及ぼす影響を試験した。ブタクラモール(10μM)を用いて非特異的結合を測定した。上と同じ12種類のインキュベーション時間、すなわち、2/5/8/10/15/20/25/30/40/60/120/180分を用いた。陰性対照として化合物不在下での測定を実施した。

【0404】

ONC201-2HClは、D2S受容体に対し k_{on} 値 $4.1 \times 10^5 M^{-1} \text{分}^{-1}$ および k_{off} 値 1.32分^{-1} (したがって、 $t_{1/2}$ 値 0.53分)を示した。結合/解離実験($3.2 \mu M$)の結果から算出した K_i は、飽和実験($7 \mu M$)で観察された K_i と比較して同じ範囲内に収まっており、これにより実験の妥当性が確認される。結論として、ONC201-2HClは、[³H]メチルスピペロンと比較して結合速度がはるかに遅く、解離速度がはるかに速い。

10

【0405】

実施例15：イミプリドンの殺菌活性

【0406】

材料および方法

【0407】

試験材料：ONC201二塩酸塩；対照：微結晶性セルロース。

20

【0408】

方法：Harmonized EP/USP Microbial Examination of Nonsterile Products(現時点のUSP<61>/<62>)。

【0409】

結果

【0410】

【表8】

表6：接種菌回収制御の検証および生菌数試験

TSB Modによる 1:300 希釀	指標微生物数							
	Ec	Sa	Pa	Bs	Ca(TSA)	Ab(TSA)	CA(SDA)	Ab(SDA)
接種菌	27	31	28	52	48	21	52	20
434019	N/A	0	24	48	51	18	46	19

30

【0411】

【表9】

表7：特定微生物に関するバリデーション

40

試料	BTGN	Ec	Pa	Sa	Ca
TSB Modによる 1:300希釀	P	P	P	F	P

【0412】

P = 合格 F = 不合格 NA = 該当なし；Ec = 大腸菌(Escherichia coli)ATCC番号8739；Pa = 緑膿菌(Pseudomonas aeruginosa)ATCC番号9027；Sa = 黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)ATCC番号6538；Bs = バチルス・スプチリス(Bacillus

50

subtilis) ATCC 番号 6633; C_a = カンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*) ATCC 番号 10231; C_b = アスペルギルス・ブラジリエンシス (*Aspergillus brasiliensis*) ATCC 番号 16404; BTGN = 胆汁耐性グラム陰性菌; CS = クロストリジウム (*Clostridium*) 菌種; TSA = トリプチカーゼ大豆寒天培地; SDA = サブローデキストロース寒天培地。

【0413】

ONC201二塩酸塩をTSB Modによる1:300希釈で試験したところ、USP<61>/<62>の必要条件を満たさなかった。

【0414】

微生物限度試験。USP<61>/<62>に適合する黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の阻害が観察された。したがって、接種微生物が単離されなかつたのは、ONC201二塩酸塩の殺菌活性に起因するものであると考えられ、このため、阻害された微生物に汚染された可能性はない。

【0415】

次に、6種類のイミブリドンの野生型黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) およびメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) に対する最小阻止濃度 (MIC) を求めた。

【0416】

材料および方法

【0417】

化合物

【0418】

ONC201およびONC206は既にDMSO中40mMで可溶化したものである。ONC212、ONC207およびONC213はDMSO中20mg/mLで可溶化したものであり、ONC201直鎖異性体 (TIC-10) はDMSO中10mg/mLで可溶化したものである。メチシリンおよび/またはバンコマイシンは、陽性対照の抗生物質として並行して評価したものであり、Sigma-Aldrich社から購入し、脱イオノH₂O中10mg/mLの濃度で可溶化した。

【0419】

細菌

【0420】

これらのアッセイに用いた細菌株はAmerican Type Culture Collection (ATCC) から入手したものである。いずれの細菌株もATCCが推奨する通りに増殖させた。各菌株を凍結グリセロールストックとして-80°で保管し、これらのアッセイの各培養物の接種には10μLループの凍結ストックを用いた。下の表8に菌株とその分類および特性を記載する。

【0421】

10

20

30

40

50

【表10】

表8：黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の菌株および特徴

ATCC番号	分類	特性	アッセイ培地
29213	グラム陽性球菌	QC野生型菌株	トリプチカーゼ大豆プロス(TSB)
33591		病院内で獲得したメチシリン耐性	栄養プロス
700699		病院内で獲得したMDR、バンコマイシンに対する低感受性	ブレインハートインフュージョンプロス+0.004g/Lバンコマイシン

【0422】

最小阻止濃度(MIC)の決定

【0423】

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) が推奨する方法に従い、微量液体希釈法による分析を用いて各化合物の MIC を求めることにより、被験化合物に対する細菌生物の感受性を評価した。微生物株はいずれも American Type Culture Collection (ATCC) から入手し、供給者の推奨に従い培養した。被験化合物に対する各微生物の感受性の評価には陽性对照抗生物質（1つまたは複数）を含めた。各微生物について、表8に示した適切な培地に新たに播種したコロニーを 625 nm (OD 625) の吸光度が 0.1 (マクファーランド標準 0.5 に相当する) になるまで直接懸濁させることにより、標準化接種材料を調製した。懸濁した接種材料を 1 ミリリットル当たり約 1×10^6 コロニー形成単位 (CFU/mL) の濃度まで希釈し、適切なプロスで 2 倍連続希釈した被験化合物 $100 \mu\text{L}$ の入った 96 ウエルプレートの 3 つ組ウェルに $100 \mu\text{L}$ を入れた。陽性对照抗生物質の 2 倍連続希釈物 $100 \mu\text{L}$ が入った 3 つ組ウェルおよび培地のみが $100 \mu\text{L}$ 入ったウェルにも接種材料 $100 \mu\text{L}$ ($100 \mu\text{L}$) を加えた。この希釈スキームにより、 5×10^5 CFU/mL と推定される各微生物の最終濃度が得られた。2 倍希釈スキームを用いて、被験化合物の濃度が高試験 $100 \mu\text{M}$ ~ 低試験 $0.2 \mu\text{M}$ の範囲に収まるようにした。プレートを 37 °C で 24 時間または 48 時間 (黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) 700699) インキュベートし、 Molecular Devices SpectraMax Plus - 384 プレートリーダーで 625 nm での吸光度を測定することにより、またプレートの細菌増殖を + / - で採点することにより視覚的に、各化合物濃度での微生物増殖を求めた。各化合物の MIC を微生物の増殖を完全に阻害する最小の化合物希釈として求めた。

【0424】

結果

【0425】

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の 3 菌株の増殖を阻害する能力について 6 種類のイミプリドンを評価した。ONC201、ONC207 および ONC201 直鎖異性体 (TIC-10) は、 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度まで 3 菌株いずれに対しても不活性であった。ONC206、ONC212 および ONC213 の野生型黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (ATCC29213) に対する MIC はそれぞれ $6.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $3.13 \mu\text{g}/\text{mL}$ および $2.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。ONC206、ONC212 および ONC213 の黄色ブドウ球菌 (*S. t*a

phylococcus aureus) (ATCC 33591) に対する MIC はそれぞれ 12.5 µg / mL、3.13 µg / mL および 3.13 µg / mL であった。MDR 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (ATCC 700699) に対する活性は 3 種類のいずれの化合物も同じであり、MIC は 12.5 µg / mL であった。2 種類のメチシリン耐性細菌株に対して、陽性対照化合物のバンコマイシンは予想された濃度で活性を示し、メチシリンは 100 µg / mL の濃度まで不活性であることがわかった。表 9 にデータを示す。

【0426】

【表 11】

10

表 9 : 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) 3 菌株に対する 6 種類のイミブリドンの MIC の決定

化合物 (µg / mL)	黄色ブドウ球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)				黄色ブドウ球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)				黄色ブドウ球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)			
	ATCC 29213				ATCC 33591				ATCC 700699 (48 hours)			
	MIC ₉₀	MIC ₉₅	MIC ₉₉	Vis ual	MIC ₉₀	MIC ₉₅	MIC ₉₉	視 覚	MIC ₉₀	MIC ₉₅	MIC ₉₉	視 覚
ONC 201	>100 0	>100 0	>100 0	>100 0	>100 0	>100 0	>100 0	>1 00	>100 0	>100 0	>100 0	>1 00
ONC 206	6.25	6.25	6.25	6.25	12.5	25	>100 0	12 .5	12.5	12.5	25	12. 5
ONC 207	>100 0	>100 0	>100 0	>100 0	>100 0	>100 0	>100 0	>1 00	>100 0	>100 0	>100 0	>1 00
ONC 212	3.13	3.13	3.13	3.1 25	3.13	6.25	100	3. 12 5	6.25	12.5	12.5	12. 5
ONC 213	12.5	12.5	25	25	3.13	6.25	100	3. 12 5	6.25	12.5	12.5	12. 5
TIC-10	>100 0	>100 0	>100 0	>100 0	>100 0	>100 0	>100 0	>1 00	>100 0	>100 0	>100 0	>1 00
メチシリ ン	---	---	---	---	>100 0	>100 0	>100 0	>1 00	>100 0	>100 0	>100 0	>1 00
バンコマ イシン	3.13	3.13	6.25	3.1 25	0.39	0.39	0.78	0. 39 1	12.5	25	25	25

20

30

【0427】

考察

40

【0428】

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) 3 菌株に対する 6 種類のイミブリドンの活性を評価した。ONC 201、ONC 207 および TIC-10 は全 3 菌株に対して不活性であった。ONC 206、ONC 212 および ONC 213 は、全 3 細菌株に対して 3.13 µg / mL ~ 25 µg / mL の範囲にわたる様々な活性を示した。この 3 種類のイミブリドンの 29213 株に対する活性は、バンコマイシンと同等またはその 8 分の 1 ~ 2 分の 1 であった。この 3 種類のイミブリドンはいずれも、33591 株に対する活性がバンコマイシンの 30 分の 1 ~ 10 分の 1 であり、3 種類の化合物の 700699 株に対する活性はいずれもバンコマイシンの 2 倍であった。

【0429】

50

上記の実験をほかのイムピリドン (imipridone) ならびに表10に示すようなグラム陽性菌およびグラム陰性菌の両方を含めたほかの細菌でも繰り返す。

【0430】

【表12】

表10

微生物	条件	グラム+／ グラム-
フェシウム菌 (<i>Enterococcus faecium</i>)	院内菌血症、創傷感染症、心内膜炎、UTI	+
黄色ブドウ球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)	菌血症、心内膜炎	+
肺炎桿菌 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	肺炎、UTI、上気道感染症	-
アシネトバクター・バウマンニ (<i>Acinetobacter baumannii</i>)	ICUおよび熱傷患者の感染症；一般の病院および介護施設でもみられる	-
緑膿菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	肺炎、CF	-
エンテロバクター・クロアカ (<i>Enterobacter cloacae</i>)	UTI、気道感染症	-

10

20

20

【0431】

実施例16：再発性膠芽腫を有する対象のONC201治療に関する症例研究

30

【0432】

この実施例では、再発性膠芽腫（非メチル化MGMT、H3.3 K27M変異体）を有し、3週間に1回、625mgのONC201で治療した22歳の女性に関する症例研究を記載する。図28(A)対象の総腫瘍量のベースラインに対する腫瘍サイズ(%)。1サイクルは3週間である。(B) 625mg q3w ONC201を実施した対象の2つの悪性病変のうち1つの病変のベースライン時、ONC201開始21週間後、27週間後および36週間後の造影MRIスキャン。

【0433】

当業者には、上に図示および記載した例示的実施形態に対し、その広い発明概念から逸脱することなく変更を施し得ることが理解されよう。したがって、本発明は、図示および説明した例示的実施形態に限定されるものではなく、請求項により定められる本発明の趣旨および範囲内の修正を包含することを意図するものであることが理解される。例えば、例示的実施形態の特定の特徴は、特許請求される本発明の一部であることと、そうでないこともあります。開示される実施形態の特徴は組み合わせてもよい。本明細書に特に記載しない限り、「a」、「an」および「the」は、1つの要素に限定されるものではなく、代わりに「少なくとも1つ」を意味するものとして解釈されるべきである。

40

【0434】

図面および説明は、明確な理解に重要な要素に焦点を当てるため簡略化される場合があるが、明確化を目的に除外されており当業者には理解され得る他の要素も、本発明の一部を構成していることが理解されるべきである。しかし、そのような要素は、当技術分野で周

50

知であり必ずしも本発明の理解を進めやすくするものであるとは限らないため、そのような要素の説明は本明細書に記載されていない。

【 0 4 3 5 】

さらに、ある方法が、記載される段階の特定の順序に依存しない限り、特定の順序が請求項を限定するものであると解釈されるべきではない。方法に関する請求項は、記載される順序で諸段階を実施することに限定されるべきものではなく、当業者であれば、それらが変更を施してもなお本発明の趣旨および範囲に含まれ得ることが容易に理解できよう。

【 0 4 3 6 】

本明細書で引用される刊行物、特許出願および特許を含めた参考文献はいずれも、各参考文献が個別にかつ具体的に参照により組み込まれることが明記され、全体が本明細書に記載された場合と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

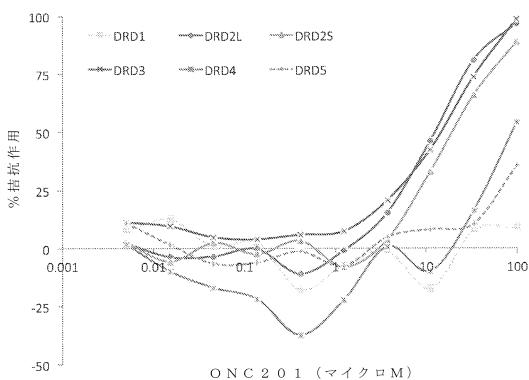
30

40

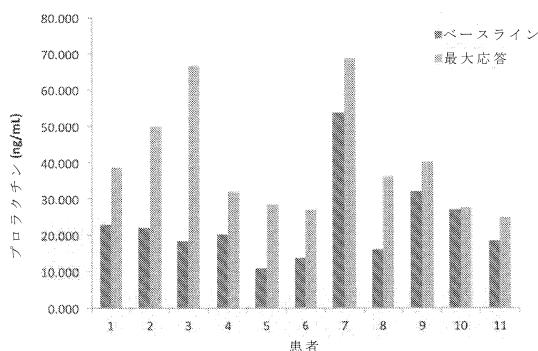
50

【义面】

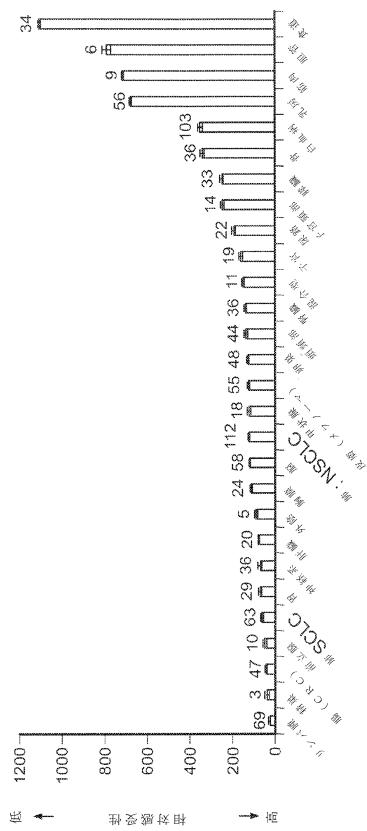
【 四 1 】



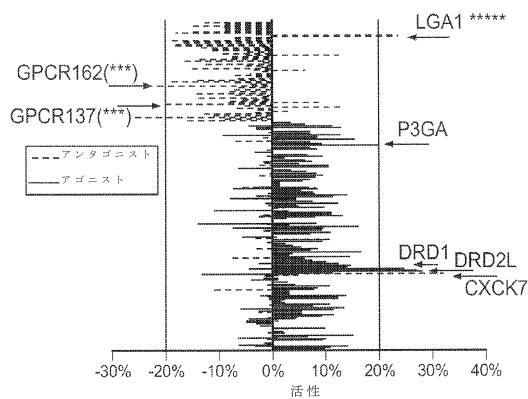
【 図 2 】



【図3】



【図4A】



10

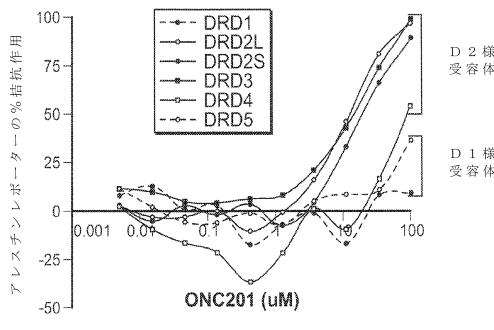
20

30

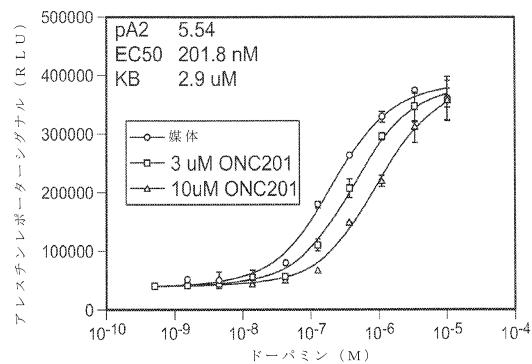
40

50

【図 4 B】

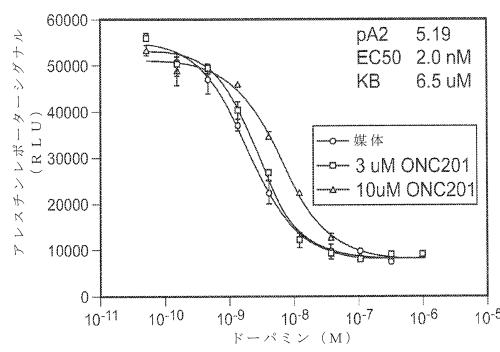


【図 4 C】

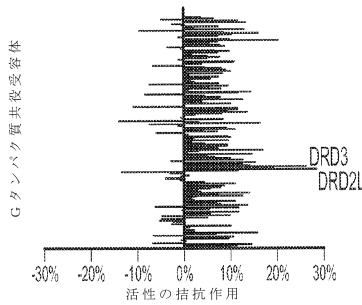


10

【図 4 D】

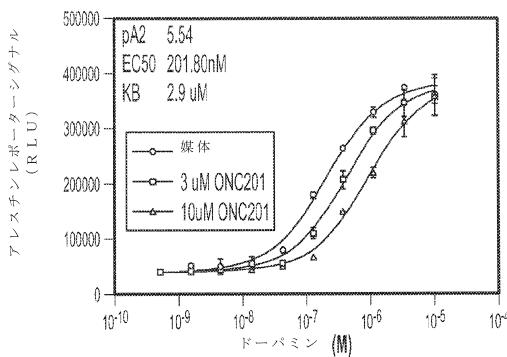


【図 5 A】

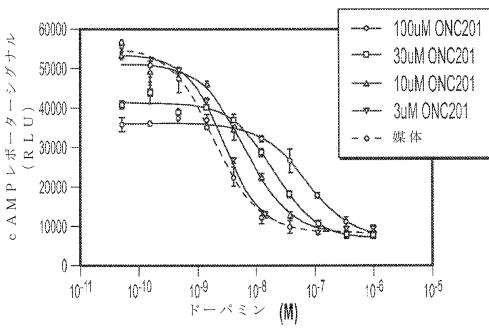


20

【図 5 B】



【図 5 C】

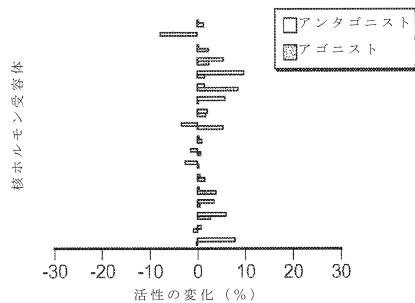


30

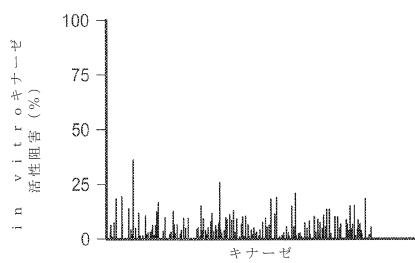
40

50

【図 5 D】

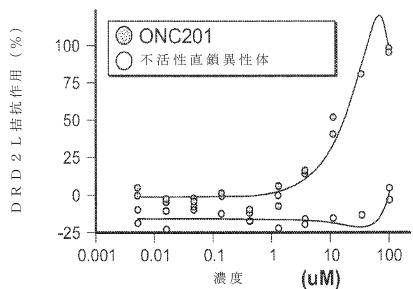


【図 5 E】

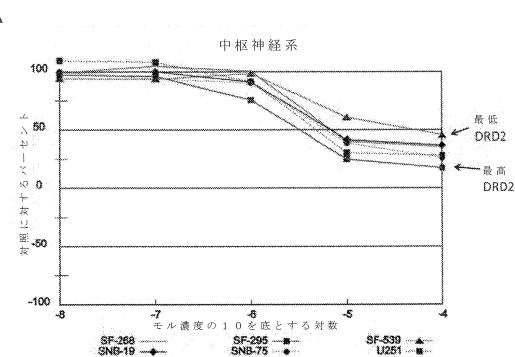


10

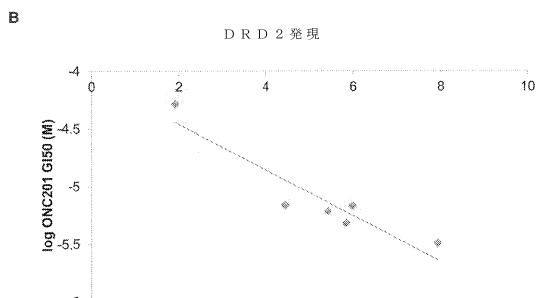
【図 5 F】



【図 6】



20

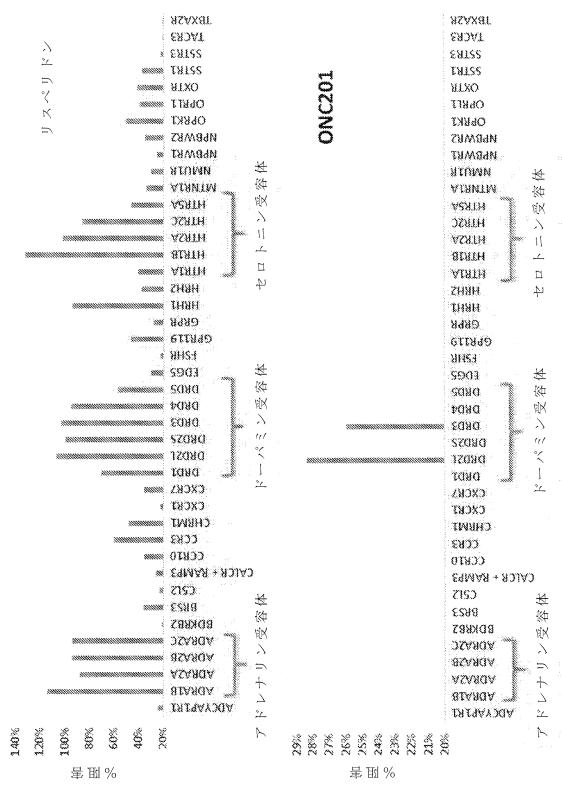


30

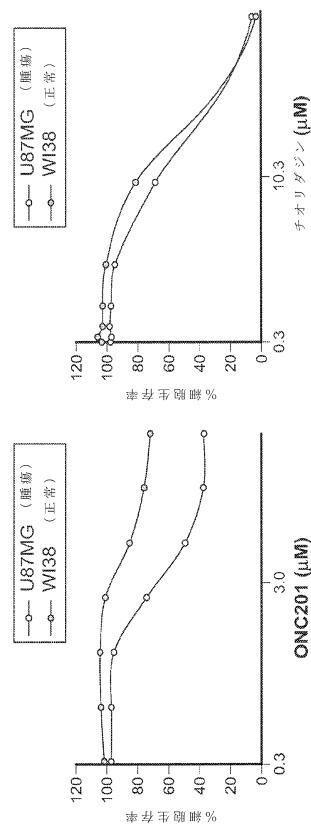
40

50

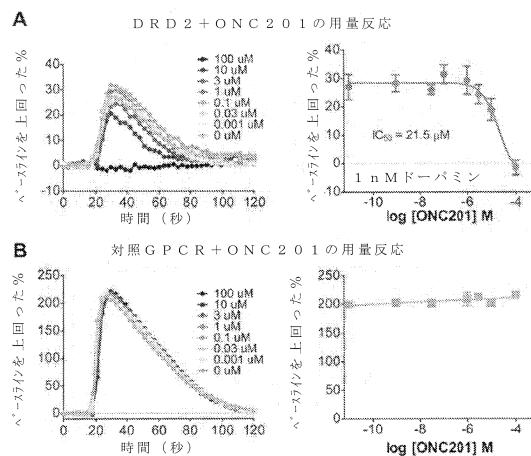
【図7】



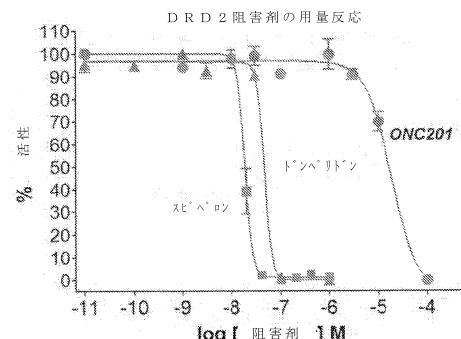
【図8】



【 図 9 】



【图 10】



10

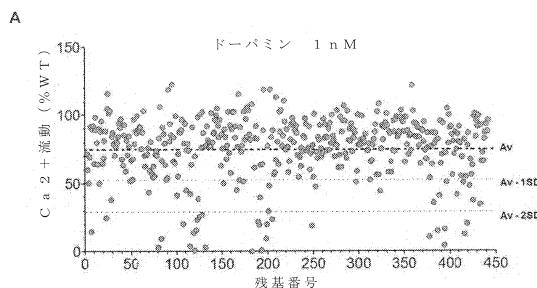
20

30

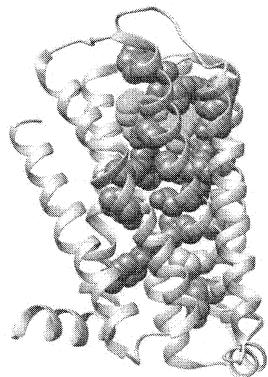
40

50

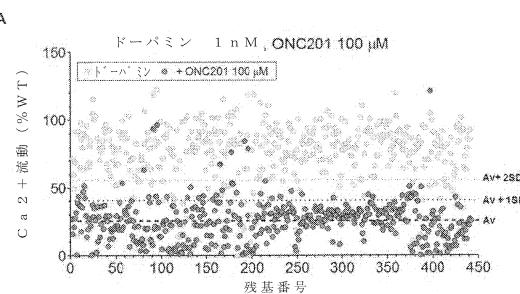
【図 1 1】



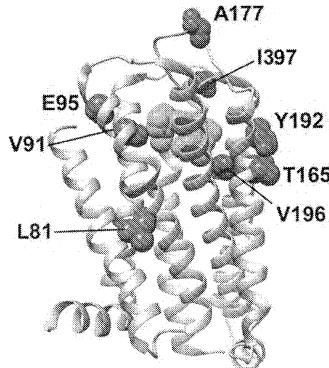
B



【図 1 2】



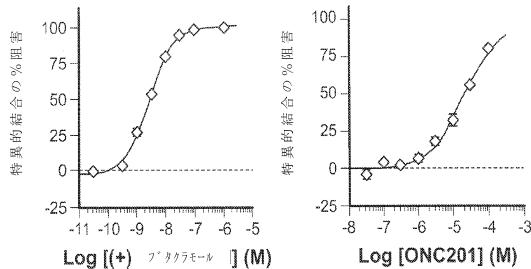
B



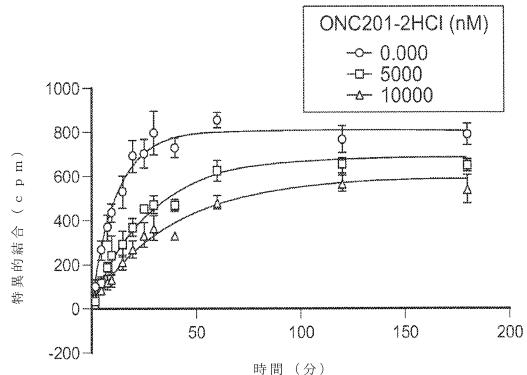
10

20

【図 1 3】



【図 1 4】

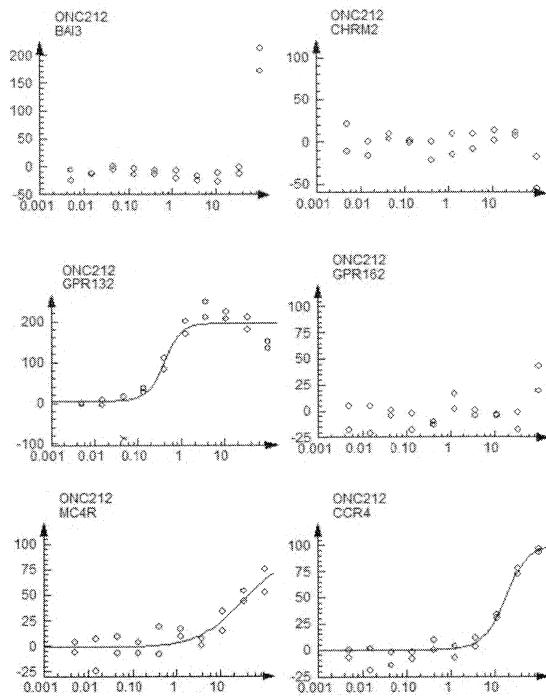


30

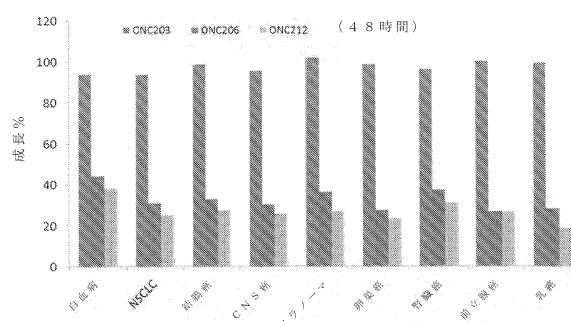
40

50

【図15】



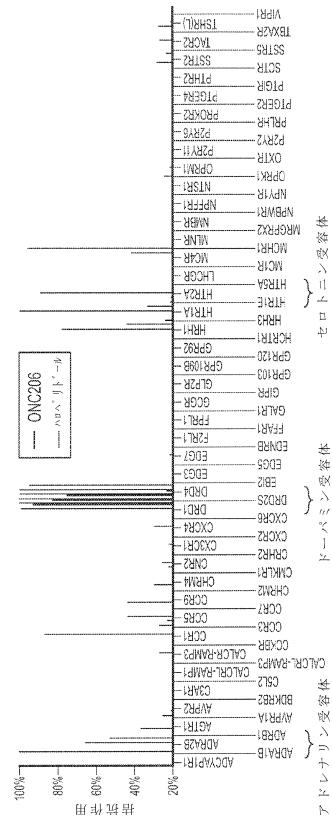
【図16】



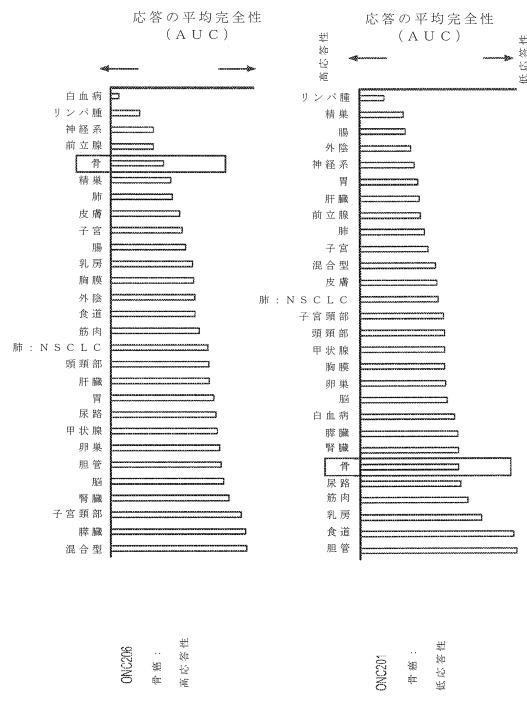
10

20

【図17】



【図18】

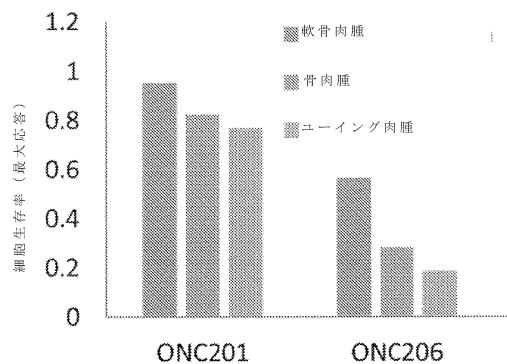


30

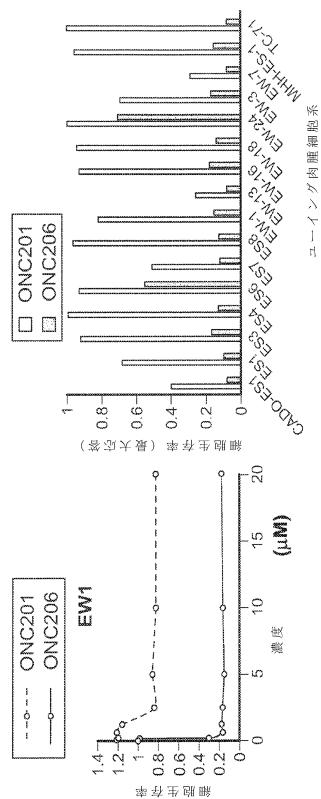
40

50

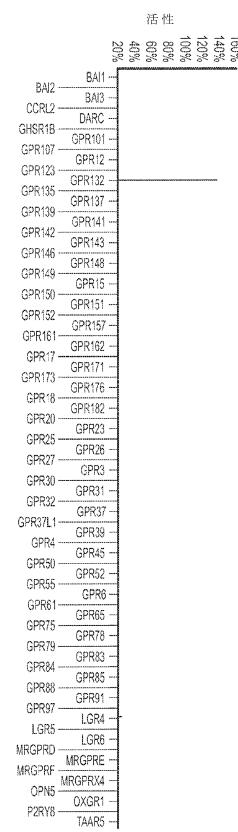
【図 19】



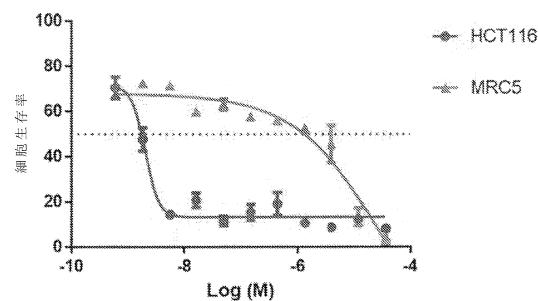
【図 20】



【図 21】



【図 22】



10

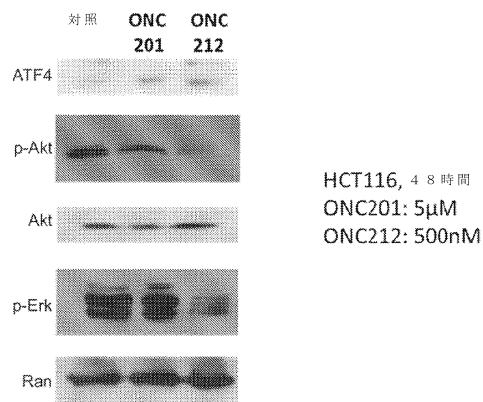
20

30

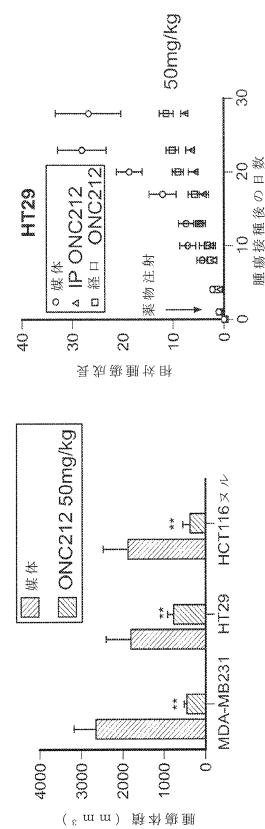
40

50

【図 2 3】



【図 2 4】



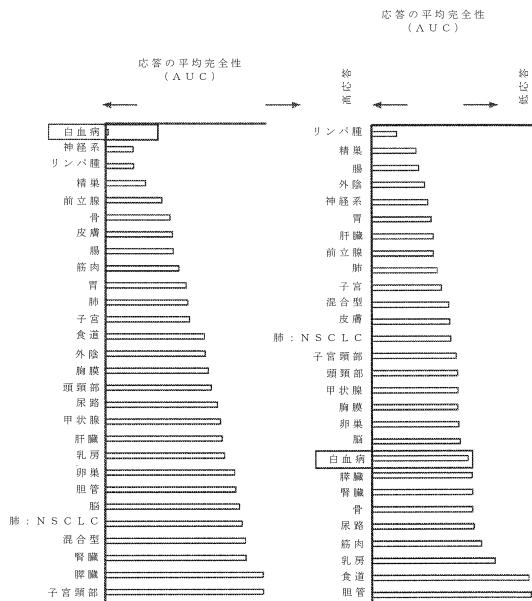
10

20

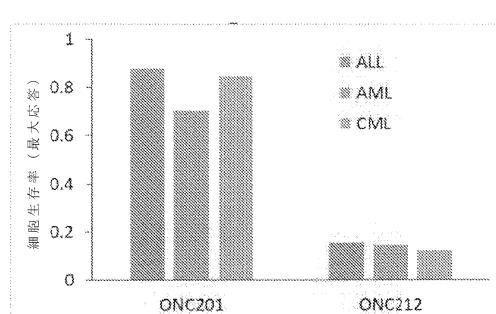
30

40

【図 2 5】

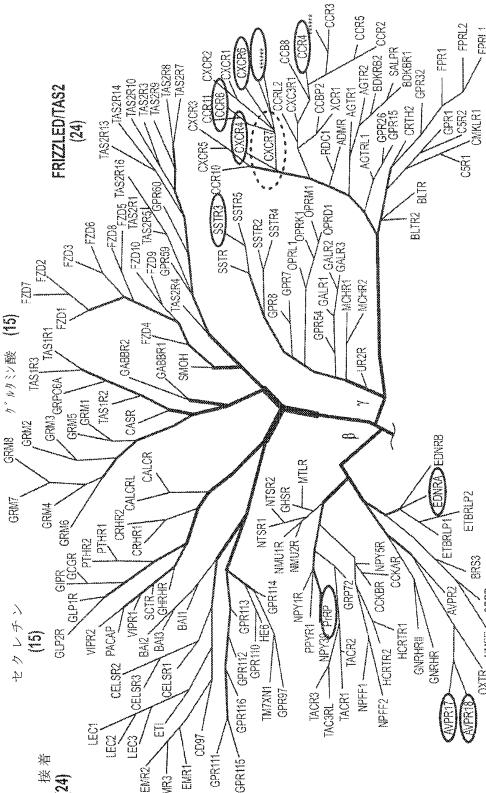


【図 2 6】

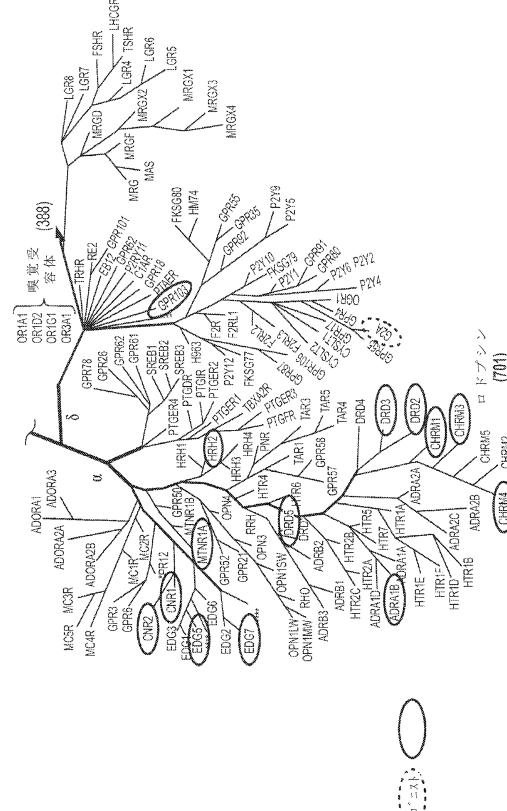
ONC212
白血病:
高応答ONC201:
白血病:
低応答

50

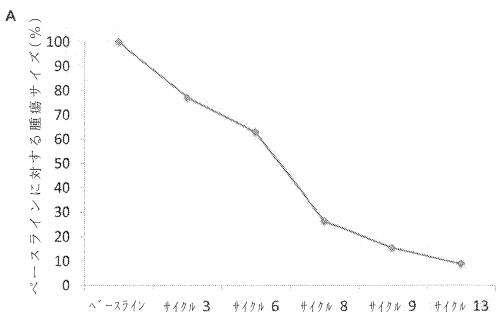
【図27-1】



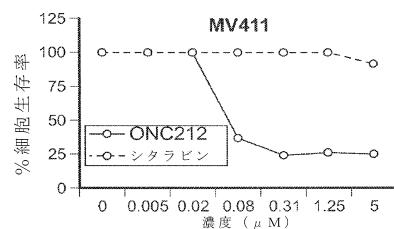
【図27-2】



【図28】



【図29A】



B

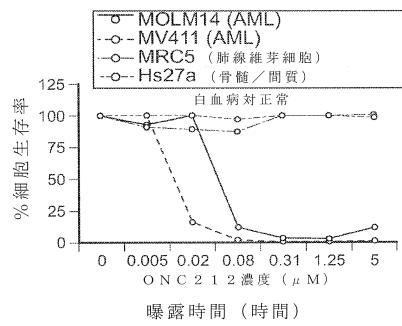
ヘースライン
(17.4x22.7mm)

21週間後
(6.3x16.4mm)

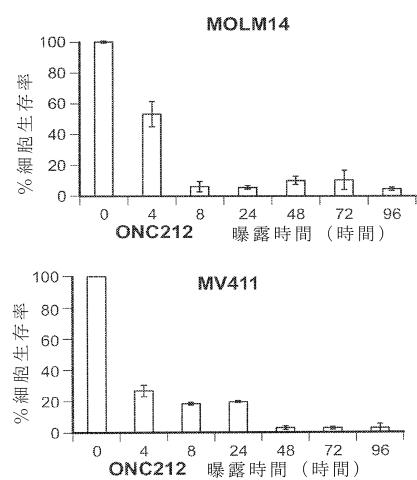
27週間後
(5.1x12mm)

36週間後
(2.97x11.73mm)

【図 29B】

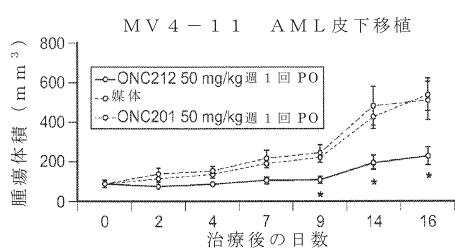


【図 29C】

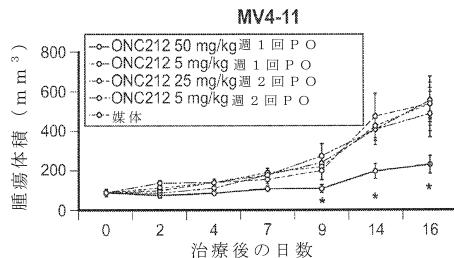


10

【図 30A】



【図 30B】



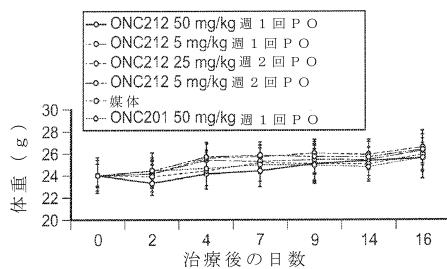
20

30

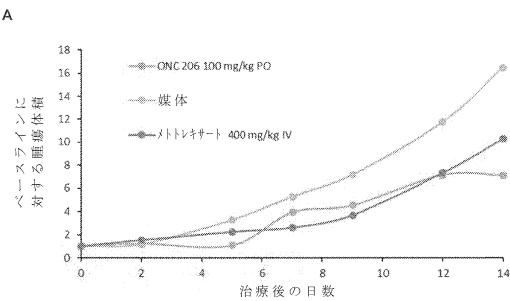
40

50

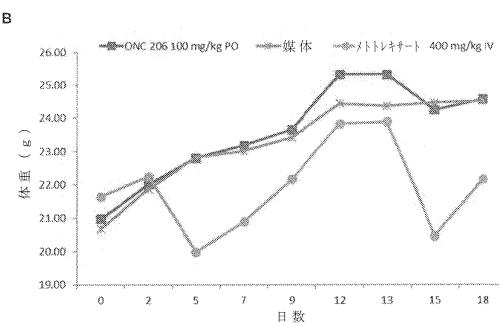
【図 3 0 C】



【図 3 1】

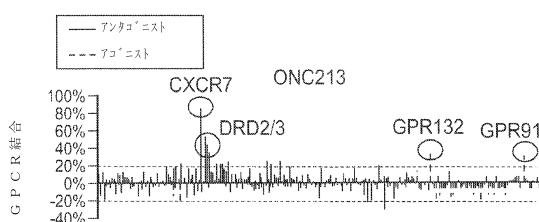


10

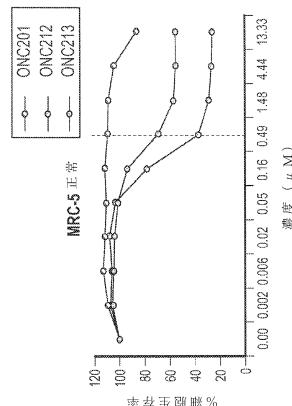


20

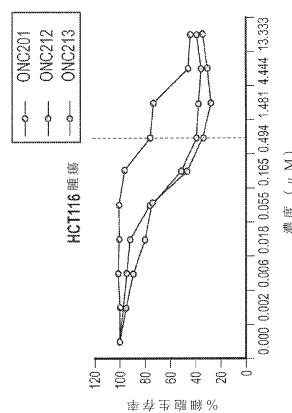
【図 3 2】



【図 3 3】



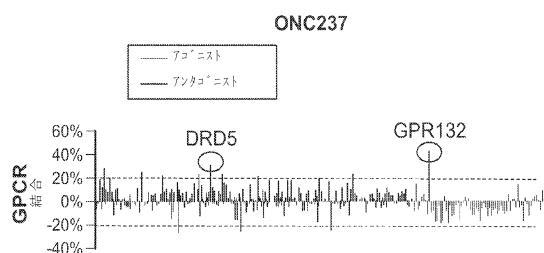
30



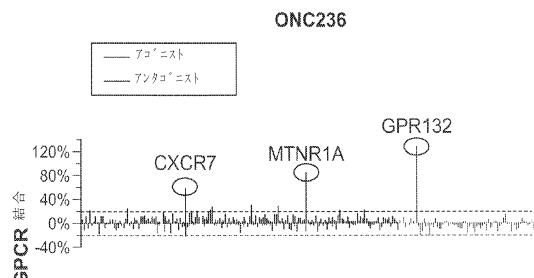
40

50

【図 3 4】

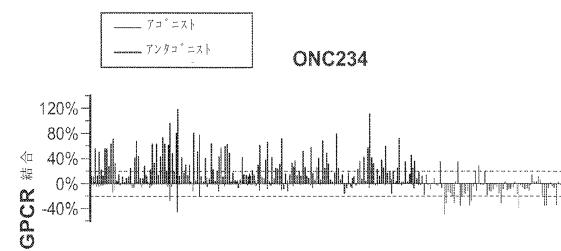


【図 3 5】

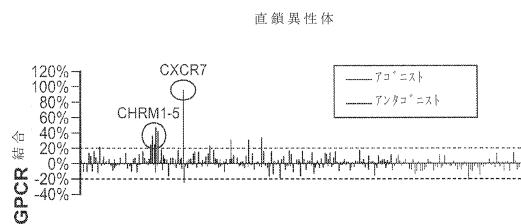


10

【図 3 6】

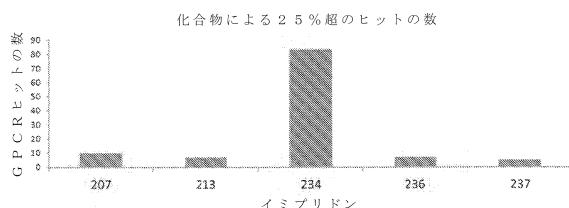


【図 3 7】



20

【図 3 8】



30

【配列表】

0007030701000001.app

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I
A 6 1 P 25/18 (2006.01) A 6 1 P 25/18

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/425,403

(32)優先日 平成28年11月22日(2016.11.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

2 2 ・ ブルー ベル・ファーグソン レーン 1 8 7 0

(72)発明者 プラブ、ヴァルン・ヴィジェイ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 1 1 5 ・ フィラデルフィア・ウッドワード ストリート 2 3
7 5

審査官 吉川 阿佳里

(56)参考文献 中国特許出願公開第 1 0 4 8 6 0 9 4 8 (C N , A)
国際公開第 2 0 1 5 / 1 5 3 4 6 8 (WO , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 3 3 5 0 4 8 (U S , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)