



등록특허 10-2801670



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월25일  
(11) 등록번호 10-2801670  
(24) 등록일자 2025년04월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/519* (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)  
*C12Q 1/6886* (2018.01) *G01N 33/50* (2017.01)  
*G01N 33/574* (2006.01) *G01N 33/60* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/519* (2013.01)  
*A61P 1/16* (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7024948
- (22) 출원일자(국제) 2017년01월30일  
심사청구일자 2022년01월27일
- (85) 번역문제출일자 2018년08월29일
- (65) 공개번호 10-2018-0125460
- (43) 공개일자 2018년11월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/015608
- (87) 국제공개번호 WO 2017/132661  
국제공개일자 2017년08월03일
- (30) 우선권주장  
PCT/US2016/015817 2016년01월29일 미국(US)  
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌  
US20140335048 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

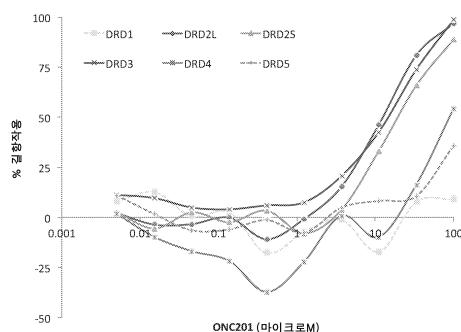
전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 이형준

## (54) 발명의 명칭 이미프리돈에 의한 G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR) 조절

**(57) 요약**

이미프리돈은 부류 A G 단백질-커플링된 수용체 (GPCRs), 예컨대 도파민 수용체의 D2-유사 서브페밀리를 선택적으로 조절하고 그와 같은 조절이 필요한 병태 및 장애, 예컨대 암, 정신과 장애, 및 박테리아 감염의 치료에 유용한 것으로 밝혀졌다. 또한, 이들 병태를 가지고 있는 대상체가 치료 레지멘, 예컨대 이미프리돈의 투여에 반응할 것 같은지를 확인하는 방법이 제공된다. 게다가, 치료 레지멘, 예컨대 이미프리돈의 투여의 유효성을 평가하고, 이를 병태를 가지고 있는 대상체에 대한 예후을 모니터링 또는 제공하는 방법이 또한 제공된다.

**대 표 도**

(52) CPC특허분류

*A61P 35/00* (2018.01)  
*A61P 37/00* (2018.01)  
*C12Q 1/6886* (2022.01)  
*G01N 33/5008* (2013.01)  
*G01N 33/57484* (2013.01)  
*G01N 33/60* (2020.05)  
*C12Q 2600/106* (2013.01)  
*C12Q 2600/158* (2013.01)  
*G01N 2800/52* (2021.08)

---

(30) 우선권주장

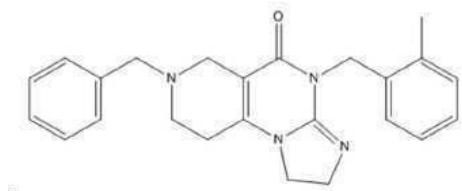
62/308,325 2016년03월15일 미국(US)  
62/425,403 2016년11월22일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

식 (1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는,  
대상체에서 중추신경계 암 치료용 약제학적 조성물로서,  
상기 중추신경계 암이 히스톤 H3 돌연변이를 가진 것인, 약제학적 조성물:



#### 청구항 2

제1항에 있어서,  
상기 히스톤 H3 돌연변이가 H3.3 K27M인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,  
상기 암이 신경아교종인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,  
상기 암이 뇌종양인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,  
상기 암이 수막종, 뇌실막세포종, 신경교세포종, 또는 확산 고유 뇌교 신경아교종인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,  
상기 암이 후생학적으로 침묵화된 O(6)-메틸구아닌-DNA 메틸전달효소 (MGMT) 유전자를 가진 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,  
상기 대상체가 인간인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 약제학적으로 허용가능한 염이 디-하이드로클로라이드 염인, 약제학적 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

## 발명의 설명

### 배경기술

[0001]

인간 세포는 그것의 표면에서 다양한 수용체를 갖는다. G 단백질-커플링된 수용체 ("GPCR" 또는 "GPCRs")는 막관통 수용체의 최대 단백질 계열 중 하나를 형성한다. 인간 게놈은 대략 30,000 유전자를 갖고, 이들 중 1,000 만큼 많은 수가 GPCRs는 5 부류로 그룹화된다. 제1 부류는 로돕신 수용체 계열 또는 670 수용체 단백질을 가진 "부류 A GPCR"이다. 로돕신 수용체 계열은 아민 (알파 그룹), 펩타이드 (베타 그룹), 지질-유사 서브스턴스 (감마 그룹), 뉴클레오타이드, 및 당단백질 (델타 그룹)을 포함하는 다양한 리간드와 반응할 수 있고, 많은 약물 표적 수용체를 포함한다. 제2 부류는 세크레틴 수용체 계열을 포함하고, 펩타이드 호르몬용 결합 도메인을 갖는다. 이러한 계열내 수용체는 항상성과 관련되고 약물 개발용 중요한 표적으로서 떠오르고 있다. 제3 부류는, GPCR 단백분해 부위 (GPS)를 특징으로 하는, 접착 수용체 계열이다. GPCRs의 이러한 계열을 표적화하는 약물의 개발이 아직 일어나지 않고 있는 것은 이들이 다양한 N-말단 모이어티를 나타내고 그것의 리간드에 대하여 공지된 것이 거의 없기 때문이다. 제4 부류는 지금까지 확인되어 온 22 GPCR 구성원을 가진 글루타메이트 수용체 계열이다. 각각의 단백질의 특이성에 대하여 공지된 것은 상대적으로 거의 없다. 마지막 부류는 Wnt 당단백질이 리간드로서 작용하는 10 프리즐레드 수용체, 리간드가 필요없는 5 SMO (부드럽게된) 수용체, 및 다양한 미각 감지에 요구되는 25 Taste2 수용체를 포함하는 프리즐레드/Taste2 계열이다. GPCRs를 포함하는 수용체는 내인성 리간드의 확인에 기초하여 또한 분류된다. 수용체는 공지된 내인성 화합물과 결합하거나 내인성 리간드가 아직 확인되지 않았던 고아 수용체로서 분류된다.

[0002]

GPCRs는 넓은 범위의 조직 및 세포 유형에서 발견되고 많은 상이한 생리적 기전과 관련된다. 이들은 광범위한 리간드, 예를 들어, 호르몬 예컨대 갑상선-자극 호르몬 (TSH), 부신피질자극 호르몬, 글루카곤 및 바소프레신, 아민 예컨대 5-HT, 아세틸콜린 (무스카린성 AchR), 및 히스타민, 지질 예컨대 LPA 및 S1P, 및 신호 전달물질 예컨대 아미노산,  $\text{Ca}^{2+}$ , 핵산, 펩타이드 및 광에 의해 활성화된다. GPCRs가 하는 역할의 넓은 분포 및 다양성은 다양한 병리적 질환에서 그것의 중요성의 증거이다. 사실상, GPCRs는 기관지수축, 고혈압, 당뇨병, 염증, 세포사, 호르몬 장애, 암, 신경전달 및 행동 장애를 포함하는 다양한 질환에서 관여된다. GPCRs는 따라서 의약품의 개발에 중요한 영역이다. 대략 360 GPCRs는 현재 약물 개발에 이용가능한 것으로 간주된다. 이들 중, 46개는 약물 개발에 이미 사용되어 왔다. 대략 추정된 150 고아 GPCRs (oGPCRs)가 있다. 약물 개발 분야에서, 세포막 수용체는 약물 작용을 위한 선택적 부위로서 작용하고 모든 약물 표적의 50%를 책임지고; GPCR 활성 조절 약물은 대부분의 빈번하게 사용된 최상부 100 약물의 30% (400억 달러, 총 약물 시장의 9%)를 차지한다. 따라서, GPCRs는 신규한 약물 개발을 위하여 가장 유의미한 표적 중에 있다.

[0003]

GPCRs는 공통 구조적 피쳐를 갖는다. 이들은, 다양한 길이의 친수성 아미노산 서열에 의해 연결되는, 각각 20-

30 아미노산 길이의, 7개 소수성 막-스페닝 도메인을 갖는다. 수용체는 세포외 N-말단을 갖는 반면 C-말단은 세포질에서 위치한다. GTP-결합 단백질 (G 단백질)은 GPCR을 자극시키는 결합 호르몬 또는 다른 화학 리간드에 의해 생성되는 신호인 세포내 효과기에 전하는 매개체로서 작용한다. 리간드 결합후, GPCR 세포내 도메인은 형태적 변화를 경험하여 수용체가 G 단백질과 반응하게 하고, 이는 차례로 세포내 신호 전달물질 예컨대 아데닐레이트 사이클라제, 포스포리파제 C 또는 이온 통로를 활성화시킨다. 이러한 시스템은 많은 2차 전달물질이 GPCR에 1 리간드의 결합에 반응하여 작용하는 신호전달 캐스케이드를 생성한다. 세포는 이러한 기전을 사용하여 세포외 환경 변화를 검출하고 변화에 반응하여 적절하게 반응한다. 대체로, 내인성 리간드는, 수용체와 G 단백질 사이 회합을 허용하는, 형태적 변화의 수반되는 생성과 함께 수용체를 활성화시킨다. 단백질 사이 상호작용에서 최근 연구는 GPCRs가 신호전달 형질도입에 참여하기 위해 다양한 단백질 예컨대 GRK 또는 SH2 (Src 상동성 2) 도메인-함유 단백질, 및 어댑터 Grb2 뿐만 아니라 G 단백질과 회합한다는 것이 드러났다.

[0004] 정상 조건 하에, 신호전달 형질도입은 세포 활성화 또는 억제인 최종 결과를 초래한다. 생리적 환경에서, GPCRs는 세포막에서 그것의 불활성과 활성 상태 사이 평형 상태에서 존재한다. 불활성 수용체는 세포 신호 형질도입 경로와 함께 생물학적 반응을 발휘할 수 없다. 수용체는 이들이 그것의 활성 형태로 구조적으로 변화된 경우에만 신호 형질도입 경로를 통해 (G 단백질을 통해) 생물학적 반응을 나타낸다. 수용체는 화합물 예컨대 내인성 리간드 또는 약물에 의해 활성 형태로 안정화될 수 있다. 따라서, 기능성 연구, 예컨대 그와 같은 유전자 계열의 클로닝, 및 그것의 신규한 리간드의 확인은 신규한 약물 후보, 즉, siRNA, 항체, 폴리펩타이드, 효과기, 억제제, 효능제, 길항제의 개발과 동일한 의미를 갖는다.

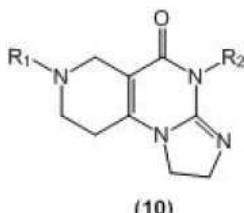
[0005] 살아있는 유기체의 발생, 분화, 항상성, 자극에 반응, 세포 주기의 제어, 뿐만 아니라 에이징 및 세포자멸사는 주로 세포 안에 특이 유전자의 선택적 발현의 결과이다. 이것은 질환과 관련된 세포 기전에 대하여 사실이다. 특히, 병리적 현상, 예컨대 종양형성은 결국 유전자 발현내 변화로 이어지는 유전자 돌연변이에 의해 유도된다.

[0006] ONC201 (7-벤질-4-(2-메틸벤질)-1,2,6,7,8,9-헥사하이드로이미다조 [1,2-a]파리도 [3,4-e]파리미딘-5(1H)-온)은 다중 진행암에서 II기 임상시험인 이미프리돈으로 불리는 항암 화합물의 부류의 설립 구성원이다. TRAIL 유전자 전사의 p53-독립적인 유발제로서 ONC201의 발견 아래로, 전임상 연구는 ONC201이 정상 세포가 아닌 넓은 범위의 종양 세포에 대해 항-증식 및 세포자멸유도 효과를 갖는다는 것을 결정하였다. ONC201의 작용 기전은, DR5의 종양 상향조절 및 이중 Akt/ERK 불활성화로 이어지는, 통합된 스트레스 반응의 PERK-독립적인 활성화, 및 사망 리간드 TRAIL의 상향조절로 이어지는 필연적인 Foxo3a 활성화의 참여를 관여시킨다. ONC201은 동물 모델에서 드문 투약으로 경구 활성이고, 지속된 약동학적 효과를 야기시키고, 유전독성이 아니다. 진전된 공격성 난치성 고형 종양에서 퍼스트-인-휴먼 ONC201 임상시험은 양호하게-용인된다는 것을 확인하였다. 요약하면, ONC201 및 그것의 화학 유사체를 포함하는 이미프리돈 계열은 신규한 부류의 치료제를 나타낸다.

## 발명의 내용

### 과제의 해결 수단

[0007] 일 측면에서, 식 (10)의 화합물이 제공된다:



[0008]

[0009] 식 중, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴알킬, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 및 아실 라디칼로부터 독립적으로 선택된다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>2</sub>Ph일 때, R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(2-CH<sub>3</sub>-Ph)가 아니다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>2</sub>Ph이고, 그리고 R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(2-CH<sub>3</sub>-Ph) (즉, ONC201)이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>2</sub>Ph이고, 그리고 R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(2,4-디 F-Ph) (즉, ONC206)이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>2</sub>Ph이고, 그리고 R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(4-CF<sub>3</sub>-Ph) (즉, ONC212)이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>2</sub>Ph이고, 그리고 R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(3,4-디 F-Ph) (즉, ONC213)이다. 일

구현예에서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>2</sub>(3,4-디-Cl-Ph)이고, 그리고 R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(4-CF<sub>3</sub>-Ph) (즉, ONC234)이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>2</sub>-3-티에닐이고, 그리고 R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(4-CF<sub>3</sub>-Ph) (즉, ONC236)이다.

[0010]

또 다른 측면에서, 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환, 장애, 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 식(10)의 화합물 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 본 화합물은 ONC201, ONC206, ONC212, ONC213, ONC234 및 ONC236으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나, 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 상기 암은 중추신경계 종양, 뇌종양, 말초 신경계 종양, 크롬친화세포종, 부신경절종, 신경내분비 종양, 유방 육종, 췌장암, 전립선암, 자궁내막 암, 혈액 악성종양, 골암, 및 럼프계 종양으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 암은 수막종, 뇌실막세포종, 신경아교종, 신경교세포종, 또는 확산 고유 뇌교 신경아교종으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 암은 급성 램프구 백혈병, 급성 골수 백혈병, 골수이형성 증후군, 또는 골수증식성 질환으로부터 선택된 급성 백혈병으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 일 구현예에서, 암은 히스톤 H3 돌연변이 (예를 들어, 돌연변이 H3.3 K27M) 또는 후생학적으로 침묵화된 비메틸화된 O(6)-메틸구아닌-DNA 메틸 전달효소 (MGMT) 유전자를 가지고 있다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 정신과 장애를 가지고 있거나 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 정신과 장애는 정신병, 정신분열증, 양극성 장애, 또는 주요 우울 장애로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 감염을 가지고 있거나 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 감염은 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 감염은 그램-음성 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 감염은 그램-양성 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 박테리아 감염은 엔테로코쿠스 패슘, 스타필로코쿠스 아우레스, 클렙시엘라 뉴모니아에, 아시네토박터 바우마니, 슈도모나스 에어루기노사, 및 엔테로박터 종. 일 구현예에서, 박테리아 감염은 스타필로코쿠스 감염이다. 일 구현예에서, 스타필로코쿠스 감염은 S. 아우레스 감염 (예를 들어, 메티실린-저항성 S. 아우레스 (MRSA) 감염)로 구성된 군으로부터 선택된 박테리아의 감염이다.

[0011]

또 다른 측면에서, G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR) 또는 G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR) 신호전달 경로의 활성의 선택적 조절이 필요한 대상체에서 질환, 장애, 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 조절은, 비제한적으로, 작용, 부분적인 작용, 역효능작용, 부분적인 길항작용, 길항작용, 2가 조절, 또는 바이토픽 조절을 포함한다. 일 구현예에서, 본 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 식(10)의 화합물 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나, 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 정신과 장애를 가지고 있거나 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 정신과 장애는 정신병이다. 일 구현예에서, 정신과 장애는 정신분열증이다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 감염을 가지고 있거나 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 감염은 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 감염은 그램-음성 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 감염은 그램-양성 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 감염은 엔테로코쿠스 패슘, 스타필로코쿠스 아우레스, 클렙시엘라 뉴모니아에, 아시네토박터 바우마니, 슈도모나스 에어루기노사, 또는 엔테로박터 종으로부터 선택된 박테리아의 감염이다. 일 구현예에서, 박테리아 감염은 스타필로코쿠스 감염이다. 일 구현예에서, 스타필로코쿠스 감염은 S. 아우레스 감염 (예를 들어, 메티실린-저항성 S. 아우레스 (MRSA) 감염)이다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 치료제, 예컨대 식(10)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, GPCR은 부류 A GPCR이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 또는 이들의 조합이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR132 (또한 소위 G2A)이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR91이다. 일 구현예에서, GPCR은 MTNR1A이다. 일 구현예에서, GPCR은 CXCR7이다.

[0012]

또 다른 측면에서, 도파민 수용체 또는 도파민 수용체 신호전달 경로의 구성원의 활성의 선택적 조절이 필요한 대상체에서 질환, 장애, 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일 구현예에서, 본 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 식(10)의 화합물 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나, 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 정신과 장애를 가지고 있거나 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 정신과 장애는 정신병이다. 일 구현예에서, 정신과 장애는 정신분열증이다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 감염을 가지고 있거나 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 감염은 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 감염은 그램-음성 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 감염은 그램-양성 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 박테리아 감염은 엔테로코쿠스 패슘, 스타필로코쿠스 아우레스, 클렙시엘라 뉴모니아에, 아시네토박터 바우마니, 슈도모나스 에어루기노사, 및 엔테로박터 종으로 구성된 군으로부터 선택

된 박테리아의 감염이다. 일 구현예에서, 박테리아 감염은 스타필로코쿠스 감염이다. 일 구현예에서, 스타필로코쿠스 감염은 *S. 아우레스* 감염 (예를 들어, 메티실린-저항성 *S. 아우레스* (MRSA) 감염)이다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 치료제, 예컨대 식 (10)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 D2-유사 계열의 도파민 수용체로부터 유래한다.

[0013] 또 다른 측면에서, 간 섬유증을 치료 또는 예방하거나 간 조직을 재생하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 comprising 치료적 유효량의 식 (10)의 화합물 또는 식 (100)의 화합물 (예를 들어, TIC-10), 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 본 화합물은 CXCR7 효능제이다.

[0014] 또 다른 측면에서, 필요로 하는 대상체에서 면역계를 자극하는 (예를 들어, NK 세포를 활성화하는) 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 식 (10)의 화합물 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 본 화합물은 GPR91 효능제이다. 일 구현예에서, 본 화합물은 ONC213이다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있고, 본 방법은 암 면역요법의 방법이다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 바이러스성 감염 (예를 들어, HI V)를 가지고 있다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 전신 홍반성 낭창을 가지고 있다. 일 구현예에서, 본 방법은 추가로, 백신 (예를 들어, 암 백신)을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 본 화합물은 아쥬반트로서 투여된다.

[0015] 또 다른 측면에서, 병태를 가지고 있는 대상체가 본 명세서에 기재된 치료 레지멘에 반응할 것 같은지를 확인하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일 구현예에서, 본 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (i) 생물학적 샘플을 상기 대상체로부터 얻는 단계; (ii) 상기 샘플에서 적어도 하나의 도파민 수용체 또는 G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR)의 발현 수준을 측정하는 단계; (iii) 상기 샘플에서 측정된 수준을 사전-결정된 표준에 대한 것과 비교하는 단계; 및 (iv) 사전-결정된 표준에 대한 샘플에서 측정된 수준을 기준으로 상기 대상체가 치료 레지멘에 반응할 것 같은지를 결정하는 단계. 일 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나, 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 정신과 장애를 가지고 있거나 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 감염을 가지고 있거나 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 추가로, 유효량의 치료제, 예컨대 식 (10)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 D2-유사 계열의 도파민 수용체로부터 유래한다. 일 구현예에서, GPCR은 부류 A GPCR이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 또는 이들의 조합이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR132, GPR91, MTNR1A, CXCR7 또는 이들의 조합이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR132이다.

[0016] 또 다른 측면에서, 본 명세서에서 기재된 치료 레지멘의 유효성을 평가하고, 병태를 가지고 있는 대상체 모니터링하거나 그 예후를 제공하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일 구현예에서, 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (i) 생물학적 샘플을 상기 대상체로부터 얻는 단계; (ii) 상기 샘플에서 적어도 하나의 도파민 수용체 또는 G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR)의 발현 수준을 측정하는 단계; (iii) 상기 샘플에서 측정된 수준을 사전-결정된 표준에 대한 것과 비교하는 단계; 및 (iv) 사전-결정된 표준의 수준에 대한 샘플에서 측정된 수준을 기준으로, 예후를 결정하거나 상기 대상체는 치료 레지멘에 반응하는지를 결정하는 단계. 일 구현예에서, 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (i) 생물학적 샘플을 상기 대상체로부터 얻는 단계; (ii) 상기 샘플 중 적어도 하나의 도파민 수용체에서 유전자 복제수 또는 돌연변이를 측정하는 단계; (iii) 상기 샘플에서 측정된 복제수 또는 발견된 돌연변이를 사전-결정된 표준에 대한 것과 비교하는 단계; 및 (iv) 사전-결정된 표준의 것에 대한 상기 샘플에서 측정된 복제수 또는 발견된 돌연변이를 기준으로, 상기 대상체가 치료 레지멘에 반응하는지를 결정하는 단계. 일 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나, 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 감염을 가지고 있거나 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 치료제, 예컨대 식 (10)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD2, DRD2S, DRD2L, 및 DRD3으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 D2-유사 계열의 f 도파민 수용체로부터 유래한다. 일 구현예에서, GPCR은 부류 A GPCR이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 또는 이들의 조합.

[0017] 또 다른 측면에서, 병태에 대한 잠재적인 치료제를 스크리닝하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일 구현예에서, 상기 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (i) 적어도 하나의 G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR)를 병태에 대

한 치료제인 것으로 의심되는 시험 분자와 접촉시키는 단계; (ii) 상기 GPCR에 대한 시험 화합물의 결합 친화성, 상호작용 또는 GPCR 신호전달을 측정하는 단계; 및 (iii) 상기 시험 분자의 결합 친화성, 상호작용 또는 신호전달을 사전-결정된 역치와 비교하는 단계. 일 구현예에서, 상기 역치와 또는 그 초과와 비교할만한 시험 분자에 의한 GPCR 조절 또는 GPCR 신호전달 조절은 병태에 대한 치료제를 나타낸다. 일 구현예에서, 병태는 암이다. 일 구현예에서, 사전-결정된 역치는 치료제, 예컨대 식 (10)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체의 GPCR 조절 또는 GPCR 신호전달 조절이다. 일 구현예에서, GPCR은 부류 A GPCR이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR132이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 또는 이들의 조합이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR132이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR91이다. 일 구현예에서, GPCR은 MTNR1A이다. 일 구현예에서, GPCR은 CXCR7이다.

[0018] 또 다른 측면에서, 병태에 대한 잠재적인 치료제를 스크리닝하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일 구현예에서, 상기 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (i) 적어도 하나의 도파민 수용체를 병태에 대한 치료제인 것으로 의심되는 시험 분자와 접촉시키는 단계; (ii) 적어도 하나의 도파민 수용체에 대한 상기 시험 분자의 결합 친화성, 상호작용 또는 신호전달을 측정하는 단계; 및 (iii) 상기 시험 분자의 결합 친화성 또는 상호작용을 사전-결정된 역치와 비교하는 단계. 일 구현예에서, 상기 역치와 또는 그 초과와 비교할만한 시험 분자에 의한 도파민 수용체의 조절은 병태에 대한 치료제를 나타낸다. 일 구현예에서, 병태는 암이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 D2-유사 계열의 도파민 수용체의 구성원이다. 일 구현예에서, 사전-결정된 역치는 치료제, 예컨대 식 (10)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체에 의한 도파민 수용체의 조절 또는 도파민 수용체 신호전달이다.

[0019] 또 다른 측면에서, 병태에 대한 잠재적인 치료제를 스크리닝하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일 구현예에서, 프로세서를 사용하여, 상기 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (i) 전산 도킹 방법을 사용하여 적어도 하나의 도파민 수용체의 3-차원 구조 또는 모델에 대한 병태에 대한 치료제인 것으로 의심되는 시험 분자의 하나 이상의 3-차원 구조 (형태)의, 있다면, 결합 또는 상호작용을 모델링하는 방법; (ii) 상기 전산 방법을 사용하여 상기 적어도 하나의 도파민 수용체의 구조 또는 모델에 대한 상기 시험 분자의 결합 친화성 또는 상호작용 구조를 추출하는 단계; 및 (iii) 상기 전산 방법을 사용하여 상기 시험 분자의 결합 친화도 또는 상호작용을 사전-결정된 역치와 비교하는 단계로서, 상기 역치와 또는 그 초과와 비교할만한 시험 분자에 의한 도파민 수용체의 조절은 병태에 대한 치료제를 나타내는 단계. 일 구현예에서, 병태는 암이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 D2-유사 계열의 도파민 수용체의 구성원이다.

[0020] 또 다른 측면에서, 병태를 가지고 있는 대상체를 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일 구현예에서, 상기 방법은 적어도 하나의 도파민 수용체 또는 G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR)를 표적으로 하는 유효량의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 치료제는 중화제이다. 일 구현예에서, 치료제는 수용체의 길항제이다. 일 구현예에서, 치료제는 수용체의 효능제이다. 일 구현예에서, 치료제는 도파민에 대한 수용제의 경쟁적 억제제이다. 일 구현예에서, 치료제는 도파민에 대한 수용체의 비-경쟁적 억제제이다. 일 구현예에서, 치료제는 D1-유사 계열의 도파민 수용체에 대한 D2-유사 계열의 도파민 수용체에 대해 선택적이다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나, 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 정신과 장애를 가지고 있거나 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 감염을 가지고 있거나 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 D2-유사 계열의 도파민 수용체의 구성원이다. 일 구현예에서, GPCR은 부류 A GPCR이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR132이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR91이다. 일 구현예에서, GPCR은 MTNR1A이다. 일 구현예에서, GPCR은 CXCR7이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 또는 이들의 조합이다. 일 구현예에서, 치료제는 단클론성 항체 (예를 들어, 키메라화된 또는 인간화된 단클론성 항체), 다클론성 항체 (예를 들어, 키메라화된 또는 인간화된 다클론성 항체), 또는 이중특이적 항체이다. 일 구현예에서, 치료제는 항체에 접합된 약물 또는 활성제, 예컨대 항암제이다. 일 구현예에서, 치료제는 방사선활동적으로-접합된 항체 또는 소분자-접합된 항체이다. 일 구현예에서, 치료제는 도파민 수용체 또는 GPCR에 대한 재조합 항체를 발현시키는 벡터이다. 일 구현예에서, 치료제는 도파민 수용체 또는 GPCR를 표적으로 하는 용합 단백질 또는 웹타이드이다. 일 구현예에서, 치료제는 도파민 수용체 또는 GPCR를 표적으로 하는 siRNA, shRNA, 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체 또는 GPCR은 CRISPR 간섭에 의해 표적화된다.

[0021] 또 다른 측면에서, 병태를 가지고 있는 대상체를 치료하고 그 치료의 효능을 평가하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일 구현예에서, 상기 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (i) 본 명세서에서 기재된 치료 방법에 따라 상기 대상체를 치료하는 단계 (ii) 본 명세서에서 기재된 바와 같이 치료의 효능을 평가하는 단계. 일 구현예에

서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나, 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 치료제, 예컨대 식 (10)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 치료 투여된 치료의 투약량, 화합물 (예를 들어, 식 (10)의 화합물)의 투여 빈도, 또는 둘 모두은 측정된 유전자 발현 또는 유전자 복제수 또는 발견된 돌연변이의 수준을 기준으로 선택되거나 조정된다.

### 도면의 간단한 설명

[0022]

상기 요약, 뿐만 아니라 본 발명의 구현예의 하기 상세한 설명은 첨부된 도면과 함께 판독한 경우 더 나은 이해가 될 것이다. 그러나, 본 발명이 도시된 정확한 배열 및 수단에 제한되지 않는 것이 이해되어야 한다. 도면에서:

도 1. ONC201에 의한 도파민 수용체 (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4, 및 DRD5)의 길항작용.

도 2는 기준선에서 그리고 단일 ONC201 용량 (PO 125-625 mg) 이후 진전된 고형 종양 환자의 말초 혈액에서 ELISA에 의해 검출된 가용성 프로락틴을 설명한다. 샘플링 시점 후처리는 6 시간, 1, 2, 7, 및 21 일 후처리를 포함한다.

도 3. 암 프로그램 (GDSC) 세포주 수집에서 약물 감수성의 계놈의 종양 유형 감수성. 평균 감수성은 72 시간 후처리에서 수행된 세포 생존력 측정으로부터 평균 추정된 IC<sub>50</sub> 값에 의해 결정되었다. 막대 위 숫자는 종양 유형당 세포주의 수를 명시한다.

도 4. ONC201은 선택적 DRD2 길항제이다. (A) 아레스틴 동원 리포터 측정 ( $10 \mu M$  ONC201)을 사용하는 고아 또는 공지된 GPCRs의 작용 또는 공지된 GPCRs의 길항작용. (B) 아레스틴 동원 리포터 측정을 사용하는 ONC201에 의한 리간드-자극된 도파민 수용체의 길항작용. (C) 아레스틴 동원 또는 (D) cAMP 조절 리포터를 사용하는 ONC201에 의한 DRD2L 길항작용의 혈도 분석.

도 5. DRD2의 ONC201 길항작용은 GPCRs 및 다른 암 약물 표적 중에서 고도로 특이적이다. (A) 아레스틴 동원 리포터 측정 ( $10 \mu M$  ONC201)을 사용하는 GPCRs의 길항작용. (B) 아레스틴 동원 또는 (C) cAMP 조절 리포터에서 도파민에 의한 DRD2L의 ONC201-매개된 길항작용의 경쟁. (D) 핵 전자 리포터 측정과 ONC201 (2 또는  $20 \mu M$ )에 의한 핵 호르몬 수용체의 길항작용 또는 작용. (E) ONC201 ( $1 \mu M$ )에 의한 키나제 효소 활성의 시험관내 억제. (F) 아레스틴 동원 리포터 측정을 사용하는 생물학적 활성 없는 ONC201 또는 ONC201 선형 이성질체의 DRD2L 길항적 활성.

도 6. 더 높은 DRD2 발현을 가진 GBM 세포주는 ONC201에 더욱 반응성이다. (A) ONC201 농도의 함수로서 NCI60 GBM 세포주의 억제. (B) 각각의 GBM 세포주에 대하여 Log ONC201 GI<sub>50</sub> (M) 대 DRD2 발현.  $R^2 = 0.8707$ .

도 7. ONC201은 다른 DRD2 길항제, 예컨대 리스페리돈에 비교된 DRD2에 대하여 GPCRs 중에서 우월한 선택성을 나타낸다.

도 8. ONC201은 항정신병 DRD2 길항제, 티오리다진보다 종양 세포에 대하여 더 높은 선택성을 갖는다.

도 9. DRD2 칼슘 유동의 ONC201 억제의 최적화. HEK-293T 세포는 야생형 DRD2 (A) 또는 대조군 GPCR (B)에 대하여 발현 작제물로 형질감염되었다. DRD2-특이적 칼슘 유동 억제는 100 pM 내지  $100 \mu M$  ONC201 농도에 대하여 0.1 및 1 nM 도파민에서 조사되었다. 100  $\mu M$  ONC201은 DRD2 도파민-유도된 칼슘 유동을 완전히 억제시켰지만 대조군 GPCR에서 효과는 없었다.

도 10. DRD2 억제제의 비교. DRD2-특이적 칼슘 유동 억제는, 농도의 범위에서 억제제 스피페론 (정사각형), 돔페리돈 (삼각형), 및 ONC201 (원형)을 사용하는, 1 nM 도파민에서 조사되었다. 개별 측정용 데이터는 100% 활성으로서 (10-11 M로서 보여진) 무-억제제 값을 사용하여 정규화되었다.

도 11. 도파민-유도된 칼슘 유동에 핵심인 DRD2 잔기의 확인. (A) 도파민-유도된 칼슘 유동은, 전체 DRD2 알라닌-스캔 라이브러리를 거쳐, 1 nM 도파민에서 이전처럼 분석되었다. 데이터는 3 실험의 평균을 나타낸다. 돌연변이체 클론은 이들이 전체 라이브러리에 대하여 평균 칼슘 유동 값 아래 2 표준 편차 미만 유동 값 (AV ? 2SD)를 실증하였다면 칼슘 유동에 대하여 결핍된 것으로 간주되었다. (B) 확인된 28 돌연변이된 잔기의 위치는 DRD3 결정 구조에서 (녹색 구형체) 명시되었다 (PDB id 3PBL; Chien, E.Y. 등 (2010) Science 330:1091-5). D2R/D3R 길항제 에티클로프라이드는 시안에서 보여진다.

도 12. 도파민-유도된 칼슘 유동의 ONC201 억제에 핵심인 DRD2 잔기의 확인. (A) 도파민-유도된 칼슘 유동은,

전체 DRD2 알라닌-스캔 라이브러리에 걸쳐, 1 nM 도파민에서 그러나 100  $\mu$ M ONC201의 존재 하에 이전처럼 분석되었다. 데이터는 야생형 DRD2 (%WT)를 가진 유동 값으로 정규화된 3 실험의 평균을 나타낸다. 돌연변이체 클론은 이들이 전체 라이브러리에 대하여 평균 칼슘 유동 값 위 2 표준 편차 초과 유동 값 (AV + 2SD)를 실증하였다면 ONC201 억제에 대하여 핵심인 것으로 간주되었다. (B) 확인된 8 돌연변이된 잔기의 위치는 DRD3 결정 구조에서 (적색 구형체) 명시된다.

도 13. 2.5 nM 및 21  $\mu$ M, 각각의 IC<sub>50</sub> 값으로, [3H]메틸스페페론에 대하여 성공적으로 경쟁하였던, 참조 화합물, (+) 부타클라몰, 및 시험 화합물, ONC201 디하이드로클로라이드.

도 14. Kon 및 Koff를 결정하기 위해 DRD2S 수용체에 대한 ONC201 디하이드로클로라이드용 회합 동력학 곡선.

도 15. 선택된 GPCR 및 고아 GPCR 바이오센서 검정을 이용한 화합물 활성. 화합물은 원하는 GPCR 및 고아 GPCR 바이오센서 검정을 이용하여 길항제 및 작용제 방식으로 시험되었다. 작용제 검정을 위하여, 데이터는 대조군 리간드 및 비히클의 존재 하에 관측된 최대 및 최소 반응에 정규화되었다. 길항제 검정을 위하여, 데이터는 EC80 리간드 및 비히클의 존재 하에 관측된 최대 및 최소 반응에 정규화되었다. 하기 EC80 농도는 사용되었다: CCR4 아레스틴: 0.0078  $\mu$ M CCL22; CHRM2 아레스틴: 26  $\mu$ M 아세틸콜린; 및 MC4R 아레스틴: 0.0026  $\mu$ M 멜라노탄 II.

도 16. ONC206 및 ONC212는 NCI60 암 세포주 패널에서 다양한 종양 유형에 걸쳐 항암 효능을 실증하였다. ONC203은 불활성 음성 대조군이다

도 17. ONC206은 개선된 DRD2 길항작용을 가진 이미프리돈이다. ONC201의 유사체인, ONC206은 D2-유사 도파민 수용체 계열의 우월한 길항작용을 나타내고, 다른 항정신병에 비교된 D2-유사 도파민 수용체, 예컨대 할로페리돌의 고도로 선택적 길항작용을 보유한다.

도 18. 골암은 ONC201보다 ONC206에 더욱 반응성이다.

도 19. 유잉 육종은 가장 ONC206 반응성 골암 하위유형이다.

도 20. ONC206 항암 효능은 16 유잉 육종 세포주 중 14에서 나노몰 범위이다. ONC206은 모든 세포주에서 ONC201에 비교된 우월한 효능을 실증하였다

도 21. 이미프리돈 ONC212은 고아 GPCR을 표적한다 고아 GPCR 종양 억제인자 GPR132의 고도로 선택적 작용제이고, DRD2를 관여시키지 않는다.

도 22. ONC212는 나노몰 농도에서 정상 세포 (MRC5)가 아닌 암 세포 (HCT116)에서 세포사를 유도하였다.

도 23. ONC212는 통합된 스트레스 반응을 유도하고 나노몰 농도에서 그리고 ONC201에 비교된 이른 시점에서 Akt/ERK 인산화를 억제시킨다.

도 24. ONC212는 결장직장 및 유방암의 이종이식 마우스 모델에서 경구 및 IP 항암 효능을 실증한다.

도 25. 백혈병은 ONC201보다 ONC212에 더욱 반응성이다.

도 26. ONC212는 하위유형과 무관하게 55 백혈병 세포주내 나노몰 범위에서 항암 효능 (및 ONC201에 비교된 우월한 효능)을 실증한다.

도 27. GPCRs는 시험된 9 이미프리돈에 의해 작용화하였거나 길항작용화하였다 (>50%). 이미프리돈은 선택적으로 로돕신-유사 부류 A GPCRs를 표적한다.

도 28. 재발성 교모세포종을 가진 대상체의 사례 연구 (실시예 16). (A) 대상체에서 총 종양 부담의 기준선에 비한 종양 크기 (%). 1 사이클은 3 주이다. (B) 2 약성 병변 중 하나의 기준선, 21, 27 및 36 주 후-ONC201 개시에서 콘트라스트 MRI.

도 29. ONC212는 급성 골수 백혈병 (AML) 세포주에서 항암 효과를 입증한다. (A) ONC212 또는 사이타라빈으로 처리된 MV411 AML 세포의 세포 생존력의 비교. (B) ONC212로 처리된 MOLM14, MV411 AML 세포, MRC5 폐 섬유아세포 및 Hs27a 골수 세포의 세포 생존력의 비교. (C) 4, 8, 24, 48, 72 및 96시간 동안 ONC212 (250nM)로 처리된 MOLM14 및 MV411 AML 세포의 세포 생존력.

도 30. ONC201-저항성 AML 이종이식 모델 (무흉선 누드 마우스의 옆구리에서 피하로 이식된 MV411 AML 세포 (5  $\times$  106))에서 ONC212 효능. ONC212 및 ONC201은 명시된 대로 경구로 (PO) 투여되었다. 종양 부피 (A 및 B) 및

체중 (C) ( $n=10$ )은 명시된 날에 측정되었다. \*는 비히클에 비해  $p < 0.05$ 를 나타낸다.

도 31. 유잉 육종 이종이식 모델 (무흉선 누드 마우스의 옆구리에서 피하로 이식된 MHH-ES-1 유잉 육종 세포 (5  $\times$  106))에서 ONC206 효능. ONC206 (PO) 및 메토트랙세이트 (IV)는 명시된 대로 일 1 및 일 13에서 투여되었다. 종양 부피 (A) 및 체중 (B) ( $n=4$ )는 명시된 날에 측정되었다.

도 32.  $\beta$ -아레스틴 동원 리포터 검정을 사용하는 ONC213 ( $10 \mu\text{M}$ ) GPCR 프로파일.

도 33. ONC213은 ONC212에 유사한 HCT116/RPMI8226 암 세포에서 시험관내 항암 효력을 실증하였지만, 정상 세포에 시험관내 독성을 ONC212에 비교하여 감소되었다.

도 34.  $\beta$ -아레스틴 동원 리포터 검정을 사용하는 ONC237 ( $10 \mu\text{M}$ ) GPCR 프로파일.

도 35.  $\beta$ -아레스틴 동원 리포터 검정을 사용하는 ONC236 ( $10 \mu\text{M}$ ) GPCR 프로파일.

도 36.  $\beta$ -아레스틴 동원 리포터 검정을 사용하는 ONC234 ( $10 \mu\text{M}$ ) GPCR 프로파일.

도 37.  $\beta$ -아레스틴 동원 리포터 검정을 사용하는 ONC201 선형 이성질체 (TIC-10) ( $10 \mu\text{M}$ ) GPCR 프로파일.

도 38. 몇 개의 이미프리돈에 대한 GPCRs 히트의 수치.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023]

본 명세서에서 사용된 과학적 및 기술 용어들은 당해 분야의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는 것으로 의도된다. 그와 같은 용어들은 예시적으로 문헌 [J. Sambrook 및 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 등, Molecular Biology of Cell, 4th Ed., Garland, 2002; D. L. Nelson and M. M. Cox, Lehninger Principles of Biochemistry, 4th Ed., W.H. Freeman & Company, 2004; Engelke, D. R., RNA Interference (RNAi): Nuts and Bolts of RNAi Technology, DNA Press LLC, Eagleville, PA, 2003; Herdewijn, P. (Ed.), Oligonucleotide Synthesis: Methods and Applications, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2004; A. Nagy, M. Gertsenstein, K. Vintersten, R. Behringer, Manipulating Mouse Embryo: A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Dec. 15, 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Turksen (Ed.), Embryonic stem cells: methods and protocols in Methods Mol Biol. 2002; 185, Humana Press; Current Protocols in Stem Cell Biology, ISBN: 9780470151808, 뿐만 아니라 U.S. 특허 번호 8,673,923을 포함하는 다양한 표준 참조 문헌에서 발견되고 사용됨을 알 수 있다. 전술한 참조 문헌 각각의 내용은 이로써 그 전체가 참고로 편입된다.

[0024]

용어 "치환된"은 지정된 원자의 정상 원자가가 초과되지 않고 그리고 치환이 안정적인 화합물을 초래하는 한, 지정된 원자 상의 임의의 하나 또는 그 이상의 수소가 제시된 군으로부터의 선택으로 대체되는 것을 의미한다. 치환체가 케토 (즉, =O)일 때, 그러면 원자 상의 2 수소가 대체된다. 케토 치환체는 방향족 모이어티에는 존재하지 않는다. 고리 이중 결합은 두 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합이다 (예를 들면, C=C, C=N, 또는 N=N).

[0025]

변수 (예를 들면,  $R^4$ )가 화합물에 대한 구성요소 또는 구조식에서 한 번 초과로 발생할 때, 각 경우에 그의 정의는 모든 다른 경우에서 그것의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들면, 만일 기가 0-3개의  $R^4$  잔기로 치환된 것으로 나타난다면, 그러면 기는 최대 3개  $R^4$  모이어티로 선택적으로 치환될 수 있고 각 경우에  $R^4$ 는  $R^4$ 의 정의와 독립적으로 선택된다. 또한, 치환체 및/또는 변수의 조합은 허용될 수 있지만, 그러한 조합이 안정한 화합물을 초래하는 경우에만 허용될 수 있다.

[0026]

원자 또는 화학 모이어티가 하첨자의 수치 범위 (예를 들면,  $C_{1-6}$ )에 따를 때, 이것은 범위 내의 각 수뿐만 아니라 모든 중간 범위를 포함하는 것으로 의미될 수 있다고 인정될 것이다. 예를 들면, " $C_{1-6}$  알킬"은 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, 및 5-6개의 탄소를 갖는 알킬 기를 포함한다.

[0027]

용어 "알킬"은 지정된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 분지쇄 및 직쇄 포화된 지방족 탄화수소 기 둘 모두를 포함한다. 예를 들면,  $C_{1-6}$  알킬은  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ , 및  $C_6$  알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알킬의 예는, 하기를 포함한다: 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, 이소부틸 s-부틸, t-부틸, n-펜틸, s-펜틸, 네오펜

틸 및 n-헥실. 특정 경우에서, 칙쇄 또는 분지쇄 알킬은 그것의 골격 (예를 들면, 칙쇄에 대해 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 분지쇄에 대해 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)에서 6개 이하의 탄소 원자를 가지며, 다른 경우에서, 칙쇄 또는 분지쇄 알킬은 4개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 마찬가지로, 사이클로알킬은 3 내지 8개의 탄소 원자를 그것의 고리 구조 내에 가지며, 다른 경우에서, 사이클로알킬은 5 또는 6개의 탄소를 고리 구조 내에 갖는다. 가장 바람직한 것은 C<sub>1-6</sub> 알킬, 특히 에틸, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, n-펜틸, n-헥실 및 사이클로프로필메틸이다.

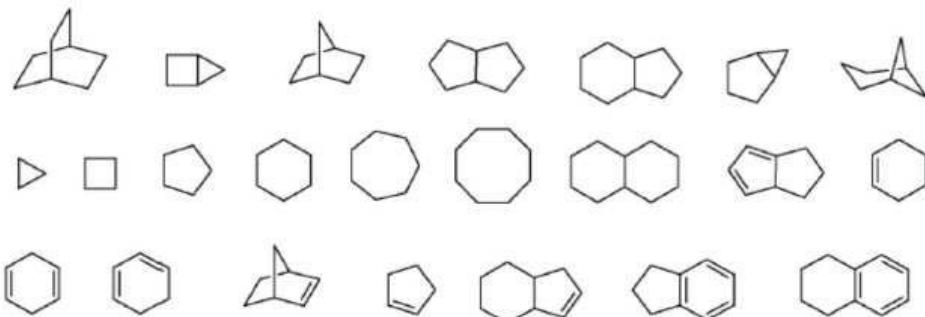
[0028] 용어 "치환된 알킬"은 상기에서 정의된 알킬을 의미하고, 이 알킬은 하기된다: 할로겐, -OH, 알콕시, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, 트리플루오로메틸, -C≡N, -C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, 및 -NO<sub>2</sub>로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고, 이 치환체는 바람직하게는 할로겐, -OH, 알콕시, -NH<sub>2</sub>, 트리플루오로메틸, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 및 -C(=O)OH로부터 선택된, 더 바람직하게는 할로겐, 알콕시 및 -OH로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체를 함유한다. 치환된 알킬의 예는, 하기를 포함한다: 2,2-디플루오로프로필, 2-카복시사이클로펜틸 및 3-클로로프로필.

[0029] 탄소의 수가 달리 지정되지 않으면, "저급 알킬"은 상기에서 정의된 바와 같지만, 1 내지 6개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 4개를 그것의 골격 구조 내에 갖는 알킬 기이다. "저급 알케닐" 및 "저급 알키닐"은 2-6개의 탄소 원자 및 바람직하게는 2-4개의 탄소 원자의 가슬 길이를 갖는다.

[0030] "알케닐"은 상기에 기재된 알킬에 대해 길이가 유사하고 치환이 가능하지만 적어도 1종의 이중 결합을 함유하는 불포화된 지방족 기를 포함한다. 예를 들면, 용어 "알케닐"은 하기를 포함한다: 칙쇄 알케닐 기 (예를 들면, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 테세닐), 분지형-사슬 알케닐 기, 사이클로알케닐 (예를 들면, 치환족) 기 (예를 들면, 사이클로프로페닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐), 알킬 또는 알케닐 치환된 사이클로알케닐 기, 및 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 치환된 알케닐 기. 특정 경우에서, 칙쇄 또는 분지쇄 알케닐기는 6개 이하의 탄소 원자를 그것의 골격 (예를 들면, 칙쇄에 대해 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, 분지쇄에 대해 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 내에 갖는다. 마찬가지로, 사이클로알케닐기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 그것의 고리 구조 내에 가질 수 있고, 그리고 일부 경우에서, 사이클로알케닐기는 5 또는 6개의 탄소를 고리 구조 내에 갖는다. 용어 "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 기를 포함한다. 용어 "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 기를 포함한다.

[0031] "알키닐"은 상기에 기재된 알킬에 대해 길이가 유사하고 치환이 가능하지만 적어도 1종의 삼중 결합을 함유하는 불포화된 지방족 기를 포함한다. 예를 들면, "알키닐"은 칙쇄 알키닐 기 (예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐), 분지형-사슬 알키닐 기, 및 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 치환된 알키닐 기를 포함한다. 특정 경우에서, 칙쇄 또는 분지쇄 알키닐기는 6개 이하의 탄소 원자를 그것의 골격 (예를 들면, 칙쇄에 대해 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, 분지쇄에 대해 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 내에 갖는다. 용어 "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐 기를 포함한다. 용어 "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐 기를 포함한다.

[0032] 용어 "사이클로알킬"은 단환식 또는 다환식 비-방향족 라디칼을 지칭하고, 여기서 고리를 형성하는 각각의 원자 (즉 골격 원자)은 탄소 원자이다. 일부 경우에서, 사이클로알킬기는 포화되거나 부분적으로 불포화된다. 다른 경우에서, 사이클로알킬기는 방향족 고리과 융합된다. 사이클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 사이클로알킬기의 예는, 비제한적으로, 하기 모이어티를 포함한다:



[0033]

- [0034] 단환식 사이클로알킬은, 하기를 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥이실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸. 이환식 사이클로알킬은, 하기를 포함한다: 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 및 테트라하이드로펜탈렌. 다환식 사이클로알킬은 아다만틴 및 노르보르난을 포함한다. 용어 사이클로알킬은 "불포화된 비방향족 카보사이클릴" 또는 "비방향족 불포화된 카보사이클릴" 기를 포함하고, 이 둘 모두는 적어도 1개의 탄소 탄소 이중 결합 또는 1개의 탄소 탄소 삼중 결합을 함유하는, 본 명세서에서 정의된 비방향족 카보사이클을 지칭한다.
- [0035] 용어 "사이클로알킬알킬"은 사이클로알킬 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다. 사이클로알킬알킬 기의 예는 사이클로프로필알킬, 사이클로헥실알킬을 포함한다.
- [0036] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 비-방향족 복소환을 지칭하고, 여기서 고리-형성 원자 중 하나 이상은 헤테로원자 예컨대 O, N, 또는 S 원자이다. 사이클로알킬 기는 모노- 또는 다환식 (예를 들면, 2, 3 또는 4개의 융합 고리를 가짐) 고리계뿐만 아니라 스피로사이클을 포함한다. 사이클로알킬 기의 예는 모폴리노, 티오모폴리노, 피페라지닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 2,3-디하이드로벤조퓨릴, 1,3-벤조디옥솔, 벤조-1,4-디옥산, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 및 이미다졸리디닐을 포함한다. 비방향족 복소환식 고리, 예를 들면 복소환의 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 및 벤조 유도체에 융합된 (즉, 그것과 함께 결합을 갖는) 1종 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티가 사이클로알킬의 정의 내에 또한 포함될 수 있다. 1개 이상의 융합된 방향족 고리를 갖는 사이클로알킬 기는 방향족 또는 비-방향족 부분을 통해 부착된다. 1종 이상의 고리-형성 원자가 1 또는 2개의 옥소 또는 설피도 기에 의해 치환될 수 있는 모이어티가 헤테로사이클로알킬의 정의 내에 또한 포함될 수 있다. 일부 경우에서, 헤테로사이클로알킬 기는 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 및 추가 경우에서 약 3 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 경우에서, 헤테로사이클로알킬 기는 3 내지 약 20, 3 내지 약 14, 3 내지 약 7, 또는 5 내지 6개의 고리-형성 원자를 함유한다. 일부 경우에서, 헤테로사이클로알킬 기는 1 내지 약 4, 1 내지 약 3, 또는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는다. 일부 경우에서, 헤테로사이클로알킬 기는 0 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 일부 경우에서, 헤테로사이클로알킬 기는 0 내지 2개의 삼중 결합을 함유한다.
- [0037] 용어 "헤테로사이클로알킬알킬"은 헤테로사이클로알킬에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다. 헤테로사이클로알킬 알킬 기의 예는 모폴리노알킬 및 피페라지닐알킬, 등을 포함한다.
- [0038] 용어 "아릴"은 단환식 또는 다환식 (예를 들면, 2, 3 또는 4개의 융합 고리를 가짐) 방향족 탄화수소 예를 들면, 폐닐, 나프틸, 안트라세닐, 웬안트레닐을 지칭한다. 일부 경우에서, 아릴 기는 6 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0039] 용어 "아릴알킬"은 아릴 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다. 아릴알킬 기의 예는 벤질 및 폐닐에틸을 포함한다.
- [0040] 용어 "헤테로아릴" 기는 적어도 1개의 헤테로원자 고리 멤버 예컨대 O, S, , 또는 N를 갖는 방향족 복소환을 지칭한다. 헤테로아릴 기는 단환식 및 다환식 (예를 들면, 2, 3 또는 4개의 융합 고리를 가짐) 시스템을 포함한다. 헤테로아릴 기 중 고리-형성 N 원자는 또한 산화되어 N-옥소 모이어티를 형성할 수 있다. 헤테로아릴 기의 예는 하기를 포함한다: 피리딜, N-옥소피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 퓨릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피릴, 옥사졸릴, 벤조퓨릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조티에닐, 퓨리닐, 카바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐. 일부 경우에서, 헤테로아릴 기는 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 및 추가 경우에서 약 3 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 경우에서, 헤테로아릴 기는 3 내지 약 14, 3 내지 약 7, 또는 5 내지 6 고리-형성 원자를 함유한다. 일부 경우에서, 헤테로아릴 기는 1 내지 약 4, 1 내지 약 3, 또는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는다.
- [0041] 용어 "헤테로아릴알킬" 기는 헤테로아릴 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다. 헤테로아릴알킬 기의 예는 피리딜메틸이다.
- [0042] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 불소 (F), 염소(Cl), 브롬(Br), 또는 요오드(I) 원자, 바람직하게는, F, Cl, 또는 Br, 더 바람직하게는, F 또는 Cl를 지칭한다. 용어 "퍼할로겐화된"은, 모든 수소가 할로겐에 의해 치환된 모이어티를 지칭한다. 용어 "할로알킬"은 탄화수소 골격의 1개 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 할로겐을 갖는 알킬 모이어티를 지칭한다. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬은 6개 이하의 골격 탄소 원자를 갖는 적쇄 또는 분지형 알킬 및 1개 이상의 골격 탄소 상의 수소 원자를 대체하는 할로겐을 포함한다.

- [0043] 용어 "알콕시" 또는 "알콕실"은 산소 원자에 공유결합된, 치환된 및 비치환된 알킬, 알케닐, 및 알키닐 기를 포함한다. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시는 몇 개의 탄소 원자 중 6개를 탄화수소 골격 내에 갖는 모이어티를 지칭한다. 알콕시 기(또는 알콕실 라디칼)의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로포록시, 부톡시, 및 웬톡시 기를 포함한다. 바람직한 것은 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시, 특히 에톡시 및 메톡시이다. 치환된 알콕시 기의 예는 할로겐화된 알콕시 기를 포함한다.
- [0044] 용어 "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 또는 -O<sup>-</sup>를 갖는 기를 포함한다.
- [0045] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 화합물의 유도체를 지칭하고, 상기 모 화합물은 현존하는 산 또는 염기 모이어티를 그것의 염 형태로 전환시킴으로써 변형된다. 약제학적으로 허용가능한 염의 예는, 하기를 포함한다: 염기성 잔기 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산성 염; 산성 잔기 예컨대 카복실산의 알칼리 또는 유기 염. 약제학적으로 허용가능한 염은 예를 들면, 무독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 종래의 무독성 염을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 종래의 화학 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 그와 같은 염은 유리 산 또는 염기성 형태의 이들 화합물을 화학 양론적 양의 적절한 염기 또는 산과, 물 또는 유기 용매에서, 또는 이들의 혼합물에서 반응시킴으로써 제조될 수 있고; 일반적으로, 비수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 아래에 발견될 수 있다: Remington's 약제학적 Sciences, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, Journal of 약제학적 Science, 66, 2 (1977), 및 P. H. Stahl 및 C. G. Wermuth, editors, Handbook of 약제학적 염: 특성, 선택 및 Use, 2<sup>nd</sup> 수정판, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA (2011) (이들 각각은 그 전체가 참조로 본 명세서에 편입되어 있음).
- [0046] 적합한 무기 산의 예는 염산, 황산, 인산, 또는 브롬화수소산을 포함하고, 한편 적합한 유기 산의 예는 하기를 포함한다: 카복실산, 설포 산, 또는 설폰산, 예컨대 아세트산, 타르타르산, 락트산, 프로파온산, 글라이콜산, 말론산, 말레산, 푸마르산, 탄닌산, 석신산, 알긴산, 벤조산, 2-페녹시벤조산, 2-아세톡시벤조산, 신남산, 만델산, 시트르산, 말레산, 살리실산, 트리플루오로아세트산, 3-아미노살리실 산, 아스코르브산, 엠본산, 니코틴산, 이소니코틴산, 옥살산, 글루콘산, 아미노산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 에탄-1,2-디설폰산, 벤젠설폰산, 4-메틸벤젠설폰산 또는 나프탈렌-2-설폰산. 적합한 무기 염기의 예는 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 암모니아를 포함할 수 있고, 한편, 적합한 유기 염기는 아민, 예를 들면, 3차 아민, 예컨대 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, α-피콜린, β-피콜린, γ-피콜린, 퀴날дин, 또는 피리미딘을 포함한다.
- [0047] 용어 "항체"는 항체의 천연 생물학적 형태를 구성하는 구조를 포함한다. 인간, 및 마우스를 포함하는, 대부분의 포유동물에서, 이러한 형태는 사량체이고 2 면역글로불린 쇄의 2 동일한 쌍으로 구성되고, 각각의 쌍은 1 경쇄 및 1 중쇄를 갖고, 각각의 경쇄는 면역글로불린 도메인 V<sub>L</sub> 및 C<sub>L</sub>을 포함하고, 각각의 중쇄는 면역글로불린 도메인 V<sub>H</sub>, C<sub>γ</sub>1, C<sub>γ</sub>2, 및 C<sub>γ</sub>3을 포함한다. 각각의 쌍에서, 경쇄 및 중쇄 가변 영역 (V<sub>L</sub> 및 V<sub>H</sub>)는 함께 항원에 결합을 책임지고, 불변 영역 (C<sub>L</sub>, C<sub>γ</sub>1, C<sub>γ</sub>2, 및 C<sub>γ</sub>3, 특히 C<sub>γ</sub>2, 및 C<sub>γ</sub>3)은 항체 효과기 기능을 책임진다. 일부 포유동물에서, 예를 들어 낙타 및 라마에서, 전장 항체는 단지 2 중쇄로 구성될 수 있고, 각각의 중쇄는 면역글로불린 도메인 V<sub>H</sub>, C<sub>γ</sub>2, 및 C<sub>γ</sub>3을 포함한다. "면역글로불린 (Ig)"은 본 명세서에서 면역글로불린 유전자에 의해 실질적으로 인코딩된 하나 이상의 폴리펩타이드로 구성되는 단백질을 의미한다. 면역글로불린은 비제한적으로 항체를 포함한다. 면역글로불린은 전장 항체, 항체 단편, 및 V<sub>H</sub>, C<sub>γ</sub>1, C<sub>γ</sub>2, C<sub>γ</sub>3, V<sub>L</sub>, 및 C<sub>L</sub>을 포함하는 개별 면역글로불린 도메인을 포함하는, 수많은 구조적 형태를 가질 수 있다.
- [0048] 중쇄 불변 도메인 아미노산 서열에 기반하여, 온전한 항체는 상이한 "부류"에 배정될 수 있다. 온전한 항체의 5-주요 부류 (아이소타입): IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM가 있고, 몇 개의 이들은 "서브클래스", 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, 및 IgA2로 추가로 분할될 수 있다. 상이한 항체 부류에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 알파, 베타, 엡실론, 감마, 및 뷰, 각각으로 불린다. 면역글로불린의 상이한 부류의 하위단위 구조 및 3 차원 배치형태는 당해 분야의 숙련가에 잘 알려진다.
- [0049] 용어들 "항체" 또는 "항원-결합 단편", 각각은 원하는 표적과 구체적으로 상호작용할 수 있는 온전한 분자 뿐만 아니라 기능성 이의 단편, 예컨대 Fab, scFv-Fc 2가 분자, F(ab')<sub>2</sub>, 및 Fv를 지칭한다. 일부 경우에, 항원-결합

단편은 하기를 포함한다:

- [0050] (1) 항체 분자의 1가 항원-결합 단편을 함유하는, 온전한 경쇄 및 1 종쇄의 부분을 수득하기 위해 효소 파파인으로 전체 항체의 소화에 의해 생산될 수 있는 단편인, Fab;
- [0051] (2) 온전한 경쇄 및 중쇄의 부분을 수득하기 위해, 펩신으로 전체 항체 처리, 이어서 환원에 의해 수득될 수 있는 항체 분자의 단편인, Fab'; 2 Fab' 단편은 항체 분자에 따라 수득된다;
- [0052] (3) 후속적인 환원 없이 효소 펩신으로 전체 항체 처리에 의해 수득될 수 있는 항체의 단편인,  $(Fab')_2$ ;  $F(ab')_2$ 는 2 디설파이드 결합에 의해 함께 유지된 2 Fab' 단편의 이량체이다;
- [0053] (4) 2 쇄로서 발현된 중쇄의 가변 영역 및 경쇄의 가변 영역을 함유하는 유전자적으로 조작된 단편인, Fv;
- [0054] (5) 유전자적으로 융합된 단일 쇄 분자로서 적합한 폴리펩타이드 링커에 의해 연결된, 중쇄의 가변 영역 및 경쇄의 가변 영역을 함유하는 유전자적으로 조작된 분자인, 단일 쇄 항체 ("SCA"); 및
- [0055] (6) scFv-Fc는 면역글로불린 (Ig)로부터 힌지 영역 예컨대 IgG, 및 Fc 영역과 단일-쇄 Fv (scFv) 융합에 의해 생산된다.
- [0056] 일 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 단클론성 항체이다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 항원-결합 단편은 단일 쇄 Fv (scFv), 디아바디, 탠덤 scFv, scFv-Fc 2가 분자, Fab, Fab', Fv,  $F(ab')_2$  또는 항원 결합 스캐폴드 (예를 들어, 아피바디, 모노바디, 안티칼린, DARPin, 크노틴)이다.
- [0057] 용어들 "결합하다", "결합하는" 또는 문법적 등가물은, 직접적으로 또는 간접적으로, 서로에 대하여 친화성을 갖는 조성물을 지칭한다. "특이적 결합"은 결합이 2 분자 사이 선택적인 경우이다. 특이적 결합의 특정 예는 항체와 항원 사이 발생한다. 전형적으로,  $^5\text{M}$  미만 또는 약  $1\times 10^6\text{ M}$  미만 또는  $1\times 10^7\text{ M}$ 인 경우 비-특이적과 구별될 수 있다. 특이적 결합은, 예를 들어, ELISA, 면역침강, 공동침전, 화학 가교결합에 무관하게, 그리고 2-하이브리드 검정에 의해 검출될 수 있다. 적절한 대조군은 "특이적"과 "비-특이적" 결합 사이 구별하는데 사용될 수 있다. "친화성"은, 하나의 지정된 결합 부위에서 리간드의 결합의 강도로서 1 초과 결합 부위를 가진 항체 및 다른 분자에 대하여 정의되는, 2 분자, 예컨대 항원 및 그것의 항체의 결합 상호작용의 강도이다. 항체 또는 다른 분자에 리간드의 비공유결합이 전형적으로 공유결합만큼 강하지 않아도, "고 친화성"은  $10^4\text{ M}^{-1}$  초과, 전형적으로  $10^5\text{-}10^{11}\text{ M}^{-1}$ 의 친화성 상수 ( $K_a$ )를 갖는 항체 또는 다른 분자에 결합하는 리간드에 대한 것이고; 비교할만한 기술, 예컨대 Scatchard plots에 의해 또는,  $K_a$ 의 역수인,  $K_d/\text{해리}$  상수를 이용하여 결정된 억제 ELISA 또는 등가 친화성에 의해 결정된 바와 같다.
- [0058] 결합, 억제, 자극, 또는 조절에 관하여 용어 "선택적"은 제2 활성에 비해 제1 활성의 우선적인 결합, 억제, 자극, 또는 조절, 각각 (예를 들어, 하나의 수용체의 또 다른 수용체에의 우선적인 결합; 다른 수용체에 비해 우선적인 억제; 또는 야생형에 돌연변이체의 또는 그 반대의 우선적인 억제)을 의미한다. 일부 경우에, 결합은 원하는 분자 표적 또는 경로 대 원하지 않는 분자 표적 또는 경로에 대하여 2배 초과 더 선택적, 5배 초과 더 선택적, 10배 초과 더 선택적, 50배 초과 더 선택적, 100배 초과 더 선택적, 또는 1000배 초과 더 선택적이다. 일부 경우에, 화합물은 제1 분자 표적을 결합할 것이거나 제2 표적에 비해 적어도 2-배, 적어도 5-배, 적어도 10-배, 적어도 20-배, 적어도 50-배, 적어도 100-배만큼 경로 또는 동일한 조건 하에서 경로에 영향을 줄 것이다. 바람직한 구현예에서, D2-유사 계열의 도파민 수용체 또는 이의 구성원에 결합이 임의의 전술한 양에 의해 D1-유사 계열의 도파민 수용체 또는 이의 구성원에 관하여 선택적일 것이 인정될 것이다. 분자 표적 또는 경로의 시험관내 또는 생체내 활성은 임의의 적합한 재생가능한 수단에 의해 측정될 수 있다.
- [0059] 용어 "조절하는"은 분자 표적 또는 경로의 활성 "자극" 또는 "억제"를 지칭한다. 예를 들어, 조성물은 조성물의 존재만이 부족하지만 동일한 조건 하에서 그 분자 표적 또는 경로의 활성에 비해 적어도 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 또는 약 99% 이상만큼 그 표적 또는 경로의 활성을 자극 또는 억제시킨다면 분자 표적 또는 경로의 활성을 조절한다. 또 다른 예에서, 조성물은 조성물의 존재만이 부족하지만 동일한 조건 하에서 그 표적 또는 경로의 활성에 비해 적어도 2-배, 적어도 5-배, 적어도 10-배, 적어도 20-배, 적어도 50-배, 적어도 100-배만큼 그 표적 또는 경로의 활성을 자극 또는 억제시킨다면 분자 표적 또는 경로의 활성을 조절한다. 분자 표적 또는 경로의 활성은 임의의 재생가능한 수단에 의해

측정될 수 있다. 예를 들어, 분자 표적 또는 경로의 활성은 활성 측정을 위하여 당해 분야에서 공지된 적합한 검정에 의해 시험관내 또는 생체내 측정될 수 있다. (조성물로 미처리된) 대조군 샘플은 100%의 상태 활성 값으로 배정될 수 있다.

[0060] 일 구현예에서, 항체, 항원-결합 단편, 또는 친화성 태그는 0.1 nM - 10 mM, 0.1 nM - 1 mM의  $K_D$ 로, 또는 0.1 nM 범위 안에서 그것의 표적을 결합시킨다. 일 구현예에서, 항체, 항원-결합 단편, 또는 친화성 태그는 0.1-2 nM, 0.1-1 nM, 0.05-1 nM, 0.1-0.5 nM, 또는 0.1-0.2 nM의  $K_D$ 로 그것의 표적을 결합시킨다. 일 구현예에서, 항체, 항원-결합 단편, 또는 친화성 태그는 직접적으로 그것의 표적을 결합시킨다. 일 구현예에서, 항체, 항원-결합 단편, 또는 친화성 태그는 간접적으로, 예를 들어, 표적에 결합된 항체에 결합하는 2차 항체로서 결합으로 그것의 표적을 결합시킨다.

[0061] 단어 "표지"는 시약 예컨대 핵산 탐침 또는 항체에 직접적으로 또는 간접적으로 접합되거나 융합되고 접합되거나 융합되는 것에 시약의 검출을 용이하게 하는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 표지 (예를 들어, 방사선동위원소 또는 형광 표지)는 자체 검출가능할 수 있거나, 효소 표지의 경우에서, 검출가능한, 기질 화합물 또는 조성물의 화학적 변경을 촉매화시킬 수 있다.

[0062] 용어 "탐침"은 핵산 서열을 표적하기 위해 업격한 조건 하에 하이브리드화하는 특정 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 합성 또는 생물학적으로 생산된 핵산을 지칭한다. 용어들 "표지된 탐침", "검출가능한 표지에 작동가능하게 연결된 핵산 탐침", 또는 "검출가능한 표지에 작동가능하게 연결된 핵산 가닥"은 검출용 "검출가능한 표지" 또는 마커 모이어티로 제조되는 탐침을 지칭한다. 마커 모이어티는 어느 한쪽 5' 단부, 3' 말단, 내부적으로, 또는 이들의 조합에서 부착된다. 즉, 하나의 탐침은 다중 마커 모이어티에 부착될 수 있다. 바람직한 모이어티는 확인 표지 예컨대 형광단이다. 표지된 탐침은 또한 하나 이상의 마커 모이어티로 각각 표지된 복수의 상이한 핵산 서열을 포함할 수 있다. 각각의 마커 모이어티는 동일 또는 상이할 수 있다. 상이한 마커 모이어티를 가진 상이한 탐침 (예를 들어, 핵산 서열) 각각을 표지하는 것이 유익할 수 있다. 이것은 각각의 탐침에서 단일 구별가능한 모이어티를 가짐으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 탐침 A는 모이어티 X에 부착되고 탐침 B는 모이어티 Y에 부착된다. 대안적으로, 탐침 A는 모이어티 X 및 Y에 부착되고 반면 탐침 B는 모이어티 Z 및 W에 부착된다. 대안적으로, 탐침 A는 모이어티 X 및 Y에 부착되고, 반면 탐침 B는 모이어티 Y 및 Z에 부착된다. 상기 모든 탐침 "A" 및 "B"는 구별될 수 있을 것이고 독특하게 표지될 것이다.

[0063] "조직 샘플"은 대상체 또는 환자의 조직으로부터 수득된, 바람직하게는 염색체 물질과 유핵 세포를 함유하는 유사한 세포의 수집을 의미한다. 4 주요 인간 조직은 (1) 상피; (2) 혈관, 뼈 및 연골을 포함하는, 결합 조직; (3) 근육 조직; 및 (4) 신경 조직이다. 조직 샘플 공급원은 신선한, 냉동된 및/또는 보존된 장기로부터 고체 조직 또는 조직 샘플 또는 생검 또는 흡인물; 혈액 또는 혈액 구성성분; 체액 예컨대 뇌 척수액, 양수, 복막 유체, 또는 간질액; 임신 또는 대상체의 발생시에서 세포일 수 있다. 조직 샘플은 1차 또는 배양 세포 또는 세포주일 수 있다. 조직 샘플은 사실상 조직과 자연적으로 상호혼합되지 않는 화합물 예컨대 보존제, 항응고제, 완충액, 정착액, 영양소, 또는 항생제를 함유할 수 있다. 조직 샘플의 "부문"은 조직 샘플의 단일 일부 또는 피스, 예를 들어, 조직 샘플로부터 절단된 조직 또는 세포의 박형 슬라이스를 의미한다. 조직 샘플의 다중 부문은 취득될 수 있고 분석에 적용될 수 있다. "세포주"는 적절한 신선 배지 및 공간이 주어지면 증식할 영구적으로 확립된 세포 배양물을 지칭한다.

#### 검출 방법

[0065] 다양한 측면에서, 생물학적 샘플내 표적 수용체 (예를 들어, 도파민 수용체 또는 GPCR)의 검출 또는 측정 방법이 본 명세서에서 제공된다. 표적은 상기 샘플을 표적 검출 시약, 예를 들어, 항체 또는 이의 단편, 및 표지화 시약과 접촉시킴으로써 검출된다. 표적의 존재 또는 부재는 표지화 시약의 존재 또는 부재에 의해 검출된다. 일부 사례에서, 샘플은 표적 검출 및 표지화 시약과 동반하여 접촉되고 예를 들어, 검출 시약은 1차 항체이고 표지화 시약은 그것에 접합된 형광 염료이다. 대안적으로, 생물학적 샘플은 표적 검출 및 표지화 시약과 순차적으로 접촉되고, 예를 들어, 검출 시약은 1차 항체이고 표지화 시약은 2차 항체를 포함한다. 예를 들어, 샘플은, 검출 시약 (및 표지화 시약)과 표적 사이 복합체를 형성하게 하는 조건 하에, 일부 경우에 표지화 시약과 함께, 검출 시약과 인큐베이션된다. 착물 형성후 샘플은 1회 이상 선택적으로 세정되어 미결합된 검출 시약 (및 표지화 시약)을 제거한다. 샘플이 표적에 결합된 검출 시약을 특이적으로 결합시키는 표지화 시약과 추가로 접촉되는 경우, 샘플은 1회 이상 선택적으로 세정되어 미결합된 표지화 시약을 제거할 수 있다. 샘플에서 상기 표적의 존재 또는 부재는 그 다음 표지화 시약의 검출에 의해 결정된다.

- [0066] 여기에서 기재된 방법은 샘플내 다중 표적의 검출을 제공한다. 다중 표적은 추가의 검출 시약 이어서 기재된 방법을 이용하는 추가의 검출 시약에 특이적인 추가의 표지화 시약과 생물학적 샘플의 접촉에 의해 확인된다.
- [0067] 검출 모이어티, 즉, 검출가능한 표지는 표적의 확인 및/또는 정량화를 용이하게 하는데 사용된 서브스턴스이다. 검출 모이어티는 직접적으로 관측 또는 측정되거나 간접적으로 관측 또는 측정된다. 검출 모이어티는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 방사선-계수 디바이스로 측정될 수 있는 방사선표지; 시각적으로 관측될 수 있거나 분광측정기로 측정될 수 있는 안료, 염료 또는 다른 색원체; 스핀 표지 분석기로 측정될 수 있는 스핀 표지; 및 출력 신호가 적합한 문자 부가물의 여기에 의해 생성되고 염료에 의해 흡수되는 광으로 여기에 의해 시각화될 수 있거나 표준 형광측정기 또는 이미지형성 시스템으로 측정될 수 있는 형광 모이어티. 검출 모이어티는 하기 일 수 있다: 발광성 서브스턴스 예컨대 포스포르 또는 플루오로전; 생물발광 서브스턴스; 출력 신호가 신호 화합물의 화학 변형에 의해 생성되는, 화학발광 서브스턴스; 금속-함유 서브스턴스; 또는 신호의 효소-의존적 2차 생성, 예컨대 무색 기질로부터 착색된 생성물의 형성이 일어나는, 효소. 검출 모이어티는 또한, 콜로이드성 금, 마이크로구형체, 양자점, 또는 무기 결정 예컨대 나노결정 또는 포스포르를 포함하는, 화학적 또는 생화학적, 또는 불활성 입자의 형태를 취할 수 있다. 용어 검출 모이어티 또는 검출가능한 표지는 또한, 후속적으로 첨가된 경우, 표지된 문자가 검출가능한 신호를 생성하는데 사용되도록 표지된 문자에 선택적으로 결합할 수 있는 "태그" 또는 합텐을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 바이오틴, 이미노바이오틴 또는 데스티오바이오틴을 태그로서 사용할 수 있고 그 다음 태그에 결합하기 위해 홀스래디쉬 폐록시다아제 (HRP)의 아비딘 또는 스트렙타비딘 콘주게이트를 사용할 수 있고, 그 다음 HRP의 존재를 검출하기 위해 발색 기질 (예를 들어, 테트라메틸벤지딘) 또는 플루오로제닉 기질 예컨대 Amplex Red 또는 Amplex Gold (Molecular Probes, Inc.)를 사용할 수 있다. 유사하게, 태그는 합텐 또는 항원 (예를 들어, 디옥시제닉), 및 효소 동맹일 수 있거나, 형광적으로, 또는 방사선활동적으로 표지된 항체는 태그에 결합하기 위해 사용될 수 있다. 수많은 표지는 당해 분야의 숙련가에 의해 공지되고, 비제한적으로, 입자, 형광 염료, 합텐, 효소 및 그것의 발색, 플루오로제닉, 및 화학발광 기질을 포함한다.
- [0068] 형광단은 최대280 nm를 넘는 흡수를 나타내고, 표지화 시약에서 공유결합된 경우 그것의 스펙트럼 특성을 보유하는 화학 모이어티이다. 형광단은 하기를 포함한다: 피렌, 안트라센, 나프탈렌, 아크리딘, 스틸렌, 인돌 또는 벤즈인돌, 옥사졸 또는 벤즈옥사졸, 티아졸 또는 벤조티아졸, 포르피린, 시아닌, 페릴렌, 4-아미노-7-니트로벤즈-2-옥사-1,3-디아졸 (NBD), 카보시아닌, 카보스티릴, 살리실레이트, 안트로아닐레이트, 아줄렌, 피리딘, 퀴놀린, 보라폴리아자인다센, 크산텐, 옥사진 또는 벤족사진, 카르바진, 페날레논, 쿠마린, 벤조푸란 및 벤즈페날레논 및 그것의 유도체. 옥사진은 레조루핀, 아미노옥사지논, 디아미노옥사진, 및 그것의 벤조-치환된 유사체를 포함한다.
- [0069] 형광단이 크산텐인 경우, 형광단은 플루오레신, 로돌, 또는 로다민일 수 있다. 플루오레신은 벤조- 또는 디벤조 플루오레신, 세미나프토플루오레신, 또는 나프토플루오레신을 포함한다. 유사하게, 로돌은 세미나프토로디플루오르를 포함한다. 대안적으로, 형광단은 크산텐의 9-위치에서 단일 공유결합을 통해 결합되는 크산텐이다. 바람직한 크산텐은 3H-크산텐-6-올-3-온의 유도체, 6-아미노-3H-크산텐-3-온의 유도체, 또는 6-아미노-3H-크산텐-3-이민의 유도체를 포함한다. 형광단은 크산텐 (로돌, 로다민, 플루오레신 및 그것의 유도체) 쿠마린, 시아닌, 피렌, 옥사진 및 보라폴리아자인다센을 포함한다. 또한, 형광단은 설폰화된 크산텐, 플루오르화된 크산텐, 설폰화된 쿠마린, 플루오르화된 쿠마린 및 설폰화된 시아닌일 수 있다. 표지화 시약에서 형광단의 선택은 표지화 시약의 흡수 및 형광 방출 특성을 결정할 것이다. 형광단 표지의 물리적 특성은 스펙트럼 특징 (흡수, 방출 및 스톡스 이동)을 포함하고, 형광 강도, 수명, 분극화 및 광-표백 속도는 모두 하나의 형광단을 또 다른 것과 구별하는데 사용될 수 있다.
- [0070] 전형적으로, 형광단은 할로겐, 니트로, 시아노, 알킬, 퍼플루오로알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴알킬, 아실, 아릴 또는 헤테로아릴 고리계, 벤조, 또는 당해 분야에서 공지된 형광단에서 전형적으로 존재하는 다른 치환체를 포함하는, 다양한 치환체 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환되는 하나 이상의 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 함유한다.
- [0071] 바람직하게는, 검출 모이어티는 형광 염료이다. 형광 염료는, 예를 들어, 하기를 포함한다: 플루오레신, 로다민, 텍사스 레드, Cy2, Cy3, Cy5, Cy0, Cy0.5, Cy1, Cy1.5, Cy3.5, Cy7, VECTOR Red, ELF제 (효소-표지된 형광), FluorX, Calcein, Calcein-AM, CRYPTOFLUOR제' S, Orange (42 kDa), Tangerine (35 kDa), Gold (31 kDa), Red (42 kDa), Crimson (40 kDa), BHMP, BHD MAP, Br-Oregon, Lucifer Yellow, Alexa 염료 계열, N-(6-(7-니트로벤즈-2-옥사-1,3-디아졸-4-일)아미노)카프로일) (NBD), BODIPY제, 블소 디파이로메텐 디플루오라이드, 오레곤 그린, MITOTRACKER제 Red, DiOC7 (3), DiIC18, 파이코에리트린, 파이코빌리단백질 BPE (240 kDa) RPE

(240 kDa) CPC (264 kDa) APC (104 kDa), 스펙트럼 블루, 스펙트럼 아쿠아, 스펙트럼 그린, 스펙트럼 골드, 스펙트럼 오렌지, 스펙트럼 레드, NADH, NADPH, FAD, 적외선 (IR) 염료, 환형 GDP-리보오스 (cGDP-Ribovos), 칼코플루오르 화이트, 티로신 및 트립토판. 많은 형광단은 또한 발색단으로서 기능할 수 있고 따라서 이들은 또한 바람직한 발색단이다.

[0072] 형광단에 더하여, 효소는 또한 검출가능한 모이어티로서 용도를 찾는다. 검출가능한 신호의 증폭이 증가된 검정 감수성을 초래하여 달성될 수 있기 때문에 효소는 바람직한 검출가능한 모이어티이다. 효소 자체는 검출가능한 반응을 생산하지 않지만 전환된 기질이 형광, 비색계 또는 발광성 신호를 생산하는 정도로 적절한 기질에 의해 접촉되는 경우 기질을 파괴한다. 표지화 시약에서 하나의 효소가 검출가능한 신호로 전환되는 다중 기질을 초래 할 수 있기 때문에 효소는 검출가능한 신호를 증폭시킨다. 이것은 샘플에서 존재하는 표적의 적은 양이 있는 경우 또는 효소보다 더 강한 신호 또는 비교할만한 신호를 제공할 형광단이 존재하지 않는 경우 유리하다. 그러나, 이들이 추가의 검정 단계를 요구하지 않고, 따라서 완전한 검정까지 전반적인 시간을 감소시키기 때문에 형광단은 바람직하다. 효소 기질은 바람직한 측정가능한 생성물, 예를 들어 비색, 형광 또는 화학발광을 수득하기 위해 선택된다. 그와 같은 기질은 당해 분야에서 광범위하게 사용된다.

[0073] 바람직한 비색계 또는 플루오로제닉 기질 및 효소 조합은, 식별하는 색상 (갈색 및 적색, 각각)을 수득하는, 산화환원효소 예컨대 홀스래디쉬 폐록시다아제 및 기질 예컨대 3,3'-디아미노벤지딘 (DAB) 및 3-아미노-9-에틸카바졸 (AEC)를 사용한다. 검출가능한 생성물을 수득하는 다른 비색계 산화환원효소 기질은, 비제한적으로 하기를 포함한다: 2,2-아지노-비스(3-에틸벤조티아졸린-6-설폰산) (ABTS), o-페닐렌디아민 (OPD), 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘 (TMB), o-디아니시딘, 5-아미노살리실 산, 4-클로로-1-나프트올. 플루오로제닉 기질은, 비제한적으로, 호모바닐산 또는 4-하이드록시-3-메톡시페닐아세트산, 환원된 펜옥사진 그리고 암플렉세 레드 시약 및 그것의 변이체를 포함하는 환원된 벤조티아진, 디하이드로로다민 123을 포함하는 디하이드로로다민 및 디하이드로플루오레신을 포함하는, 환원된 디하이드로크산텐을 포함한다. 티라미드인 폐록시다아제 기질은 이들이 효소의 작용전 본질적으로 검출가능할 수 있지만 티라미드 신호 증폭 (TSA)로서 기재된 공정에서 폐록시다아제의 작용에 의해 "원위치에 고정된"다는 점에서 폐록시다아제 기질의 특유의 부류를 나타낸다. 이들 기질은 세포, 조직 또는 현미경검사, 유세포측정, 광학 스캐닝 및 형광분석법에 의한 그것의 후속적인 검출용 배열인 샘플에서 표적을 표지하는데 광범위하게 이용된다.

[0074] 추가의 비색계 (및 일부 경우에 플루오로제닉) 기질 및 효소 조합은 하기를 사용한다: 포스파타제 효소 예컨대 산 포스파타제, 알칼리성 포스파타제 또는 하기와 조합으로 그와 같은 포스파타제의 재조합 버전: 비색계 기질 예컨대 5-브로모-6-클로로-3-인돌릴 포스페이트 (BCIP), 6-클로로-3-인돌릴 포스페이트, 5-브로모-6-클로로-3-인돌릴 포스페이트, p-니트로페닐 포스페이트, 또는 o-니트로페닐 포스페이트 또는 플루오로제닉 기질 예컨대 4-메틸암밸리페릴 포스페이트, 6,8-디플루오로-7-하이드록시4-메틸쿠마리닐 포스페이트 (DiFMUP) 플루오레신 디포스페이트, 3-0-메틸플루오레신 포스페이트, 레조루핀 포스페이트, 9H-(1,3-디클로로-9,9-디메틸아크리딘-2-온-7-일) 포스페이트 (DDAO 포스페이트), 또는 ELF 97, ELF 39 또는 관련된 포스페이트.

[0075] 글리코시다아제, 특히  $\beta$ -갈락토시다아제,  $\beta$ -글루코로니다제 및  $\beta$ -글루코시다제는 추가의 적합한 효소이다. 적절한 비색계 기질은, 비제한적으로, 5-브로모-4-클로로-3-인돌릴  $\beta$ -D-갈락토피라노시드 (X-gal) 및 유사한 인돌릴 갈락토시드, 글루코사이드, 및 글루쿠로나이드, o-니트로페닐  $\beta$ -D-갈락토피라노시드 (ONPG) 및 p-니트로페닐  $\beta$ -D-갈락토피라노시드를 포함한다. 바람직한 플루오로제닉 기질은 레조루핀  $\beta$ -D-갈락토피라노시드, 플루오레신 디갈락토시드 (FDG), 플루오레신 디글루쿠로나이드 및 그것의 구조적 변이체, 4-메틸암밸리페릴  $\beta$ -D-갈락토피라노시드, 카복시암밸리페릴  $\beta$ -D-갈락토피라노시드 및 플루오르화된 쿠마린  $\beta$ -D-갈락토피라노시드를 포함한다. 추가의 효소는 가수분해효소 예컨대 콜린에스테라제 및 웹티다아제, 옥시다제 예컨대 글루코스 옥시다제 및 사이토크롬 옥시다제, 및 적합한 기질이 공지되어 있는 환원효소를 포함한다.

[0076] 화학발광을 생산하는 효소 및 그것의 적절한 기질은 일부 검정에 바람직하다. 이들은, 비제한적으로, 루시퍼라아제 및 에퀴린의 천연 및 재조합 형태를 포함한다. 포스파타제, 글리코시다아제 및 옥시다제용 화학발광-생산기질 예컨대 안정적인 디옥세탄, 루미놀, 이소루미놀 및 아크리디늄 에스테르를 함유하는 것은 추가로 유용하다. 예를 들어, 효소는 루시퍼라아제 또는 에퀴린이다. 기질은 루시페린, ATP,  $\text{Ca}^{++}$  및 코엘렌테라진이다.

[0077] 효소에 더하여, 합텐 예컨대 바이오틴은 유용한 검출가능한 모이어티이다. 바이오틴은 검출가능한 신호를 추가로 증폭시킬 수 있는 효소 시스템에서와 같이 유용하고, 단리 목적을 위하여 친화성 크로마토그래피에서 태그로서 작용할 수 있다. 검출을 위하여, 바이오틴에 친화성을 갖는 효소 콘주게이트, 예컨대 아비딘-HRP는 사용된다. 후속적으로, 폐록시다아제 기질은 검출가능한 신호를 생산하기 위해 첨가된다. 합텐은 또한 호르몬,

자연 발생 및 합성 약물, 오염물질, 알러지항원, 영향인자 분자, 성장 인자, 케모카인, 사이토카인, 림포카인, 아미노산, 웨타이드, 화학 중간체, 또는 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0078] 일부 경우에, 검출가능한 모이어티는 형광 단백질이다. 예시적인 형광 단백질은 녹색 형광 단백질 (GFP), 파이코빌리단백질 및 그것의 유도체, 루시페라아제 또는 에퀴린을 포함한다. 형광 단백질, 특히 파이코빌리단백질은 탠덤 염료 표지된 표지화 시약 창출에 특히 유용하다. 이들 탠덤 염료는 방출 스펙트럼이 형광 단백질의 흡수 스펙트럼으로부터 추가로 이동되는 더 큰 스토크 이동을 수득하기 위해 형광 단백질 및 형광단을 포함한다. 이것은 방출된 형광이 최대로 측적화되는 샘플에서 표적의 적은 양을 검출하는데 특히 유리하고, 환언하면 형광 단백질은 방출된 광을 거의 내지 전혀 재흡수하지 않는다. 형광 단백질 및 형광단은 형광단이 흡수하는 광장에서 형광 단백질이 방출하고, 형광단이 그 다음 형광 단백질로만 수득될 수 있는 것보다 형광 단백질로부터 더 먼 광장에서 방출하는 에너지 전달 쌍으로서 기능한다. 특히 유용한 조합은 파이코빌리단백질 및 설포로다민 형광단, 또는 설폰화된 시아닌 형광단; 또는 설폰화된 크산텐 유도체이다. 대안적으로, 형광단은 에너지 공여체 및 형광 단백질은 에너지 수용체이다.

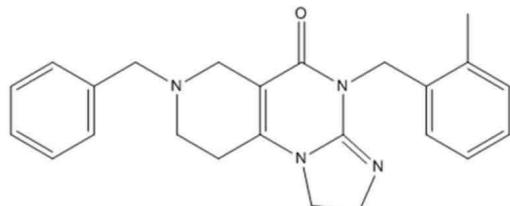
#### [0079] 검출 모이어티 시각화 방법은 표지에 의존한다.

[0080] 일부 경우에, 샘플은 검출가능한 광학 반응을 제공하기 위해 선택된 광 광장으로 조명되고, 그 반응 검출용 수단으로 관측된다. 형광 화합물 조명에 유용한 설비는 휴대용 자외선 램프, 수은 아크 램프, 크세논 램프, 레이저 및 레이저 다이오드를 포함한다. 이들 조명 공급원은 레이저 스캐너, 형광 마이크로플레이트 판독기 또는 표준 또는 마이크로형광측정기 속에 광학적으로 통합된다. 표준 또는 기대된 반응에 비교된, 신호의 정도 또는 위치는 샘플 및 샘플의 어느 정도가 주어진 특징 또는 원하는 표적을 보유하는지를 명시한다.

[0081] 광학 반응은 육안 검사에 의해, 또는 하기 디바이스: CCD 카메라, 비디오 카메라, 사진 필름, 레이저-스캐닝 디바이스, 형광측정기, 광다이오드, 양자 카운터, 에파형광 현미경, 스캐닝 현미경, 유세포측정기, 형광 마이크로플레이트 판독기 중 하나의 이용에 의해, 또는 신호 증폭용 수단 예컨대 광증폭기 튜브에 의해 검출된다. 샘플이 유세포측정기를 사용하여 검사되는 경우, 이의 시험은 선택적으로 그것의 형광 반응에 따라 그것의 부분 분류를 포함한다.

[0082] 간접적으로 검출가능한 표지가 사용되는 경우, 조명은 전형적으로 검출가능한 신호 예컨대 비색계 효소 기질을 생산하기 위한 시약 첨가를 포함한다. 방사선동위원소는 또한 추가의 시약이 필요 없는 경우 간접적으로 검출가능한 것으로 간주되고, 오히려 방사선동위원소는 X-선 필름 또는 다른 기전에 노출되어 신호를 기록 및 측정한다. 이것은 필름에 노출후 관측되는 일부 화학발광 신호에 대하여 사실이다.

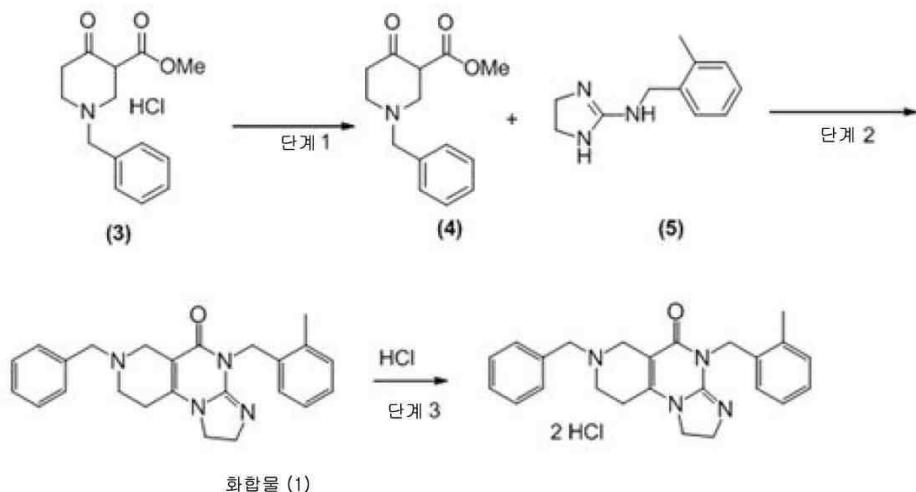
#### [0083] I. ONC201 (화합물 (1)), 이의 염 및 그의 합성



[0084] ONC201 (화합물 (1))

, 및 이의 유사체, 및 그것의 약제학적

으로 허용가능한 염, 뿐만 아니라 그의 합성이 본 명세서에 제공된다. 시험관내 모델에서, 동물 모델, 및 인간 임상시험, ONC201은 넓은 항암 활성, 있다면, 적은 역효과를 포함하는 저독성, 낮은 유전독성, 및 경구를 포함하는 높은 생체이용률을 갖는다. 이들 특징은, ONC 201 및 다양한 유사체가 또는 다양한 적용에 적합하도록 한다. ONC201은 반응식 1에 도시된 합성으로 만들어질 수 있다.



[0085]

반응식 1

[0087]

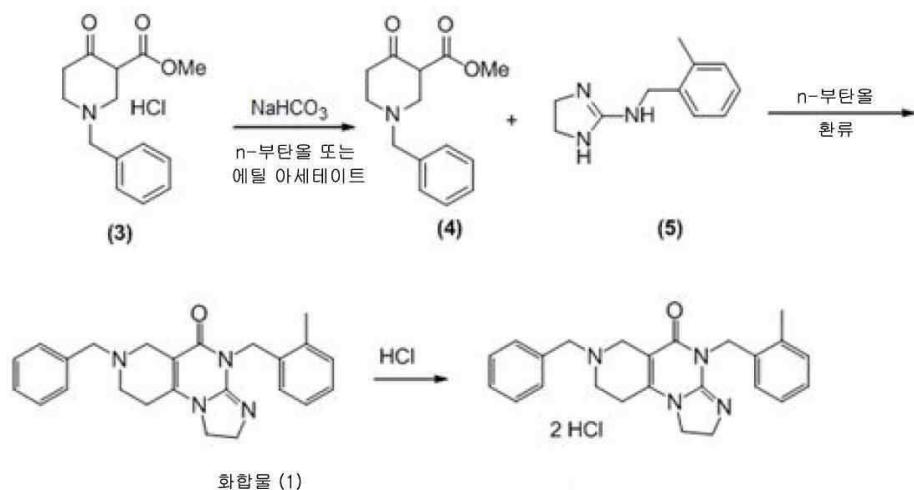
ONC201 디하이드로클로라이드 염의 합성은 상업적으로 입수 가능한 중개 N-벤질-3-카보메톡시-4-페리돈 하이드로클로라이드, 즉 화합물 (3)으로 개시된다. 일 구현예에서, 합성은 화합물 (3)을 염기 (단계 1)으로 중화하여 화합물 (4), 유리 염기를 생성하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 (3)은 무기 염기로 중화하여 화합물 (4)를 행성한다. 일 구현예에서, 화합물 (3)은 유기 염기로 중화하여 화합물 (4)를 생성한다. 일 구현예에서, 화합물 (3)은 알코올, 예를 들어, n-부탄올의 존재에서 중화된다. 일 구현예에서, 화합물 (3)은 적어도 하나의 유기 용매, 예를 들어, n-부탄올 및/또는 에틸 아세테이트의 존재에서 중화된다. 일 구현예에서, 화합물 (3)은 염기의 존재 및 적어도 하나의 유기 용매, 예를 들어, NaHCO<sub>3</sub> 및 n-부탄올의 존재에서 중화된다. 일 구현예에서, 화합물 (3)은 n-부탄올 및 트리에틸 아민 (Et<sub>3</sub>N)의 존재에서 중화된다.

[0088]

일 구현예에서, 합성은 화합물 (4)를 화합물 (5) (단계 2)와 반응시켜 중개 화합물 (1)을 생성하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 단계 2에서의 반응은 화합물 (4)을 화합물 (5)과 함께 가열하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 단계 2에서의 반응은 화합물 (4) 및 화합물 (5)을 용매의 존재에서 환류 가열시키는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 단계 2에서의 반응은 딘-스탁 트랩의 사용으로 반응에서 형성된 물 및/또는 메탄올 (MeOH)을 제거하는 것을 포함한다.

[0089]

일 구현예에서, ONC201 디하이드로클로라이드 염은 합성된 (단계 3)이다. 일 구현예에서, 이러한 반응 (단계 3)은 ONC201을 HCl로 디옥산에서 처리하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 단계 3은 디옥산에서 ONC201을 4N HCl로 처리하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 합성은 선택적으로 ONC201 이-염을 재결정화하는 것을 포함한다. 바람직한 구현예에서, ONC201 디-하이드로클로라이드 염은 반응식 2에서 나타낸 바와 같이 합성된다.



[0090]

[0091] 반응식 2

## II. TNF-관련된 세포자멸사-유도 리간드 ("TRAIL")

TRAIL 단백질은 대상체로부터 수득된 샘플에서 분석될 수 있어 본 명세서에 기재된 화합물 및 그것의 염에 의해 유도된 TRAIL 발현을 검출한다. 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA), 효소-결합 면역여과 검정 (ELIFA), 유세포측정, 면역블랏, 면역침강, 면역조직화학, 면역세포화학, 발광성 면역검정 (LIA), 형광 면역검정 (FIA), 및 방사선면역검정을 포함하는 면역검정이 샘플에서 TRAIL을 검정하기 위해 사용될 수 있다. 검정은 정성적 및/또는 정량적 결과를 얻기 위해 사용될 수 있다. 정성적 및 정량적 샘플을 검정 양자에 대한 적합한 검정 방법의 특정한 세부사항은 문헌 [E. Harlow & D. Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling & S. Diibel, Recombinant Antibodies, John Wiley & Sons, New York, 1999; H. Zola, Monoclonal Antibodies: Preparation and Use of Monoclonal Antibodies and Engineered Antibody Derivatives, Basics: From Background to Bench, BIOS Scientific Publishers, 2000; B.K.C. Lo, Antibody Engineering: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2003; F.M. Ausubel 등, Eds., Short Protocols in Molecular Biology, Current Protocols, Wiley, 2002; S. Klussman, Ed., 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., ELISA Guidebook (Methods in Molecular Biology), Humana Press, 2000; Wild, D., Immunoassay Handbook, 3<sup>rd</sup> Edition, Elsevier Science, 2005, 및 J. Sambrook 및 D.W. Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3<sup>rd</sup> ed., 2001]을 포함하는 표준 참조에 기재된다.

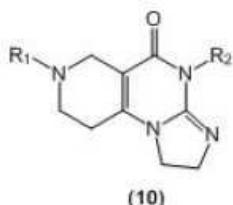
[0094] 약제학적 조성물의 흡과를 검출하기 위해 TRAIL에 대한 샘플을 검정하고 분석하기 위한 프로토콜은 하기에서 기재되어 있다: U.S. 특허 8,673,923 (Wafik S. El-deiry 등, 이는 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0095] 일 구현예에서, TRAIL 검정은 대상체를 모니터링하기 위해 사용된다. 예를 들어, 샘플은 대상체로부터 수득된 후, 치료의 유효성을 평가하기 위한 처리 동안 및/또는 다음에 약제학적 조성물로 그리고 1회 이상 처리된다. 또 다른 예에서, 샘플은 질환 또는 치유의 과정 또는 진행을 평가하기 위해 다양한 히간에 대상체로부터 수득된다. 일 구현예에서, 순환 종양 세포로부터의 사멸 수용체는 분석되어, 본 명세서에 기재된 치료가 사멸 수용체의 양 또는 유형을 증가시키는지를 아본다.

[0096] 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물을 사용하여 치료된 암은 전-신생물성 과증식, 암 인-시류, 신생물 및 전이를 포함하는 비정상 세포 증식을 특징으로 한다. 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물은 암 징후 또는 증상의 예방, 뿐만 아니라 완화를 위해 사용될 수 있다. 대상체의 암의 "치료"는 하기를 포함한다: 대상체에서 암을 예방, 억제 또는 완화하는 것, 예컨대 암 진행을 느리게 하는 것 또는 암 징후 증상을 감소 또는 완화시키는 것. 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물을 사용하여 치료된 암의 예는 유방암, CNS 암, 결장암, 난소암, 전립선암, 백혈병, 폐암, 및 림프종을 포함한다.

## III. 식 (10)의 화합물 및 이의 염

[0098] 일 측면에서, 식 (10)의 화합물 및 염 및 이의 제조 방법이 본 명세서에 제공된다. 당해 분야의 숙련가는, 방법 및 약제학적 조성물과 관련된 원리 및 개념을 포함하는, ONC201 (화합물 (1)) 및 그것의 염과 함께 본 명세서에 기재된 일반적인 원리 및 개념이 식 (10)의 화합물 및 이의 염과 동등한 힘으로 적용됨을 이해할 것이다.



[0099] 일 구현예에서, 식 (10)의 화합물: 이 본 명세서에 제공되며, 여기서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 및 아실 라디칼로부터 독립적으로

선택된다. 일 구현예에서,  $R_1$ 은  $CH_2Ph$ 이고, 그리고  $R_2$ 은  $CH_2-(2-CH_3-Ph)$  (즉, ONC201)이다. 일 구현예에서,  $R_1$ 은  $CH_2Ph$ 이고, 그리고  $R_2$ 은  $CH_2-(2,4-\text{디 } F-Ph)$  (즉, ONC206)이다. 일 구현예에서,  $R_1$ 은  $CH_2Ph$ 이고, 그리고  $R_2$ 은  $CH_2-(4-CF_3-Ph)$  (즉, ONC212)이다. 일 구현예에서,  $R_1$ 은  $CH_2Ph$ 이고, 그리고  $R_2$ 은  $CH_2-(3,4-\text{디 } F-Ph)$  (즉, ONC213)이다. 일 구현예에서,  $R_1$ 은  $CH_2(3,4-\text{디 } Cl-Ph)$ 이고, 그리고  $R_2$ 은  $CH_2-(4-CF_3-Ph)$  (즉, ONC234)이다. 일 구현예에서,  $R_1$ 은  $CH_2-3-\text{티에닐}$ 이고, 그리고  $R_2$ 은  $CH_2-(4-CF_3-Ph)$  (즉, ONC236)이다.

[0100] 일 구현예에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 H,  $C_{1-4}\text{알킬}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬페닐}$ ,  $C_{1-4}\text{벤질-피페라진}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬티에닐}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬페리디닐}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬이속사졸리디닐}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬모폴리닐}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬티아졸릴}$ , 및  $C_{1-4}\text{알킬페라지닐}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서  $C_{1-4}\text{알킬}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬페닐}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬페닐케톤}$ ,  $C_{1-4}\text{벤질-피페라진}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬티에닐}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬페리디닐}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬이속사졸리디닐}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬모폴리닐}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬티아졸릴}$ , 및  $C_{1-4}\text{알킬페라지닐}$ 은  $C_{1-4}\text{알킬}$ ,  $C_{1-4}\text{알콕실}$ , 하이드록실, 퍼할로겐화된  $C_{1-4}\text{알킬}$ , 또는 할로로 선택적으로 치환된다. 일 구현예에서,  $R_1$  및/또는  $R_2$ 는 치환된 또는 비치환된, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이다. 일 구현예에서, 헤테로아릴알킬은  $C_{1-4}\text{알킬페롤릴}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬퓨릴}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬페리딜}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬}-1,2,4-\text{티아디아졸릴}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬페리미딜}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬티에닐}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬이소티아졸릴}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬이미다졸릴}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬테트라졸릴}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬페라지닐}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬페리미딜}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬퀴놀릴}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬이소퀴놀릴}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬티오페닐}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬벤조티에닐}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬이소벤조퓨릴}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬페라졸릴}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬인돌릴}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬퓨리닐}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬카바졸릴}$ ,  $C_{1-4}\text{알킬벤즈이미다졸릴}$ , 및  $C_{1-4}\text{알킬이속사졸릴}$ 로부터 선택된다.

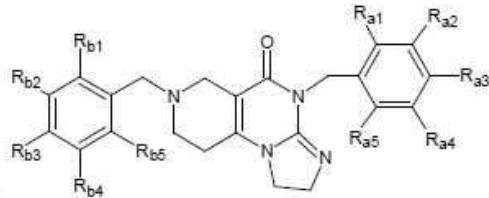
[0101] 일 구현예에서,  $R_1$  및/또는  $R_2$ 은 벤질 고리 상의 하기 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 벤질이다: X,  $-CH_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CN$ ,  $-CXH_2$ ,  $-CX_2H$ ,  $C_2-C_4\text{ 알킬}$ ,  $-CX_3$ ,  $-CH_2(CX_3)$ ,  $-CH(CX_3)_2$ ,  $-C(CX_3)_3$ ,  $-C_pX_{2p+1}$ ,  $-OCX_3$ ,  $-OC_pH_{2p+1}$ ,  $-OC_pX_{2p+1}$ ,  $OR^m$ ,  $SR^m$ ,  $NR^mR^n$ ,  $NR^mC(O)R^n$ ,  $SOR^m$ ,  $SO_2R^m$ ,  $C(O)R^m$ , 및  $C(O)OR^m$ ;  $R^m$  및  $R^n$ 은 H 또는  $C_{1-4}\text{ 알킬}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 p는 2 내지 20의 정수이고, 그리고 X은 F, Cl, Br, 또는 I; 바람직하게는, F, Cl, 또는 Br; 더 바람직하게는, F 또는 Cl를 포함하는 할로겐이다.

[0102] 일 구현예에서,  $R_1$ 은 H,  $CH_3$ ,  $CH_2Ph$ ,  $CH_2-(4-CF_3-Ph)$ ,  $CH_2-(4-F-Ph)$ ,  $CH_2-(4-Cl-Ph)$ ,  $CH_2-(OCH_3-Ph)$ ,  $CH_2-((2-C_1)-Ph)$ ,  $CH_2-(2-\text{티에닐})$ ,  $CH_2-(3-\text{티에닐})$ ,  $CH_2-2-\text{피리디닐}$ ,  $CH_2-4-\text{메틸}-2-\text{티아졸릴}$ ,  $CH_2-2-\text{피라지닐}$ ,  $CH_2CH_2Ph$ ,  $CH_2CH_2(4-N-\text{벤질-피페라진})$ ,  $CH_2-(2,4-\text{디 } F-Ph)$ ,  $CH_2-(3,4-\text{디 } Cl-Ph)$ ,  $CH_2-(3,4-\text{디 } F-Ph)$ ,  $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$ ,  $CH_2CH(OH)Ph$ ,  $(4-F-Ph)-4-\text{옥소부틸}$ ,  $CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ ,  $CH_2CH_2CH_2NH_2$ , 및  $CD_2C_6D_5$ 로부터 선택된다. 일 구현예에서,  $R_2$ 은 H,  $CH_3$ ,  $CH_2Ph$ ,  $CH_2-(4-CF_3-Ph)$ ,  $CH_2-((2-Cl)-Ph)$ ,  $CH_2-((2-F)-Ph)$ ,  $CH_2-(2-\text{티에닐})$ ,  $CH_2CH_2Ph$ ,  $CH_2CH_2(4-N-\text{벤질-피페라진})$ ,  $CH_2-(2,4-\text{디 } F-Ph)$ ,  $CH_2-(2,4-\text{디 } Cl-Ph)$ ,  $CH_2-(3,4-\text{디 } Cl-Ph)$ ,  $CH_2-(3,4-\text{디 } F-Ph)$ ,  $CH_2-(3,5-\text{디 } F-Ph)$ ,  $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$ ,  $CH_2(2-CH_3, 4-F-Ph)$ ,  $CH_2-((4-OCH_3)-Ph)$ ,  $CH_2-(3-\text{피리디닐})$ ,  $CH_2-(3-\text{이속사졸리디닐})$ ,  $CH_2CH_2-(4-\text{모폴리닐})$ ,  $CH_2-(2-F, 4-CF_3-Ph)$ ,  $CH_2CH(OH)Ph$ ,  $(CH_2)_3CO-4F-Ph$ ,  $(4-F-Ph)-4-\text{옥소부틸}$ ,  $CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ ,  $CH_2CH_2CH_2NH_2$ , 및  $CD_2C_6D_5$ 로부터 선택된다.

[0103] 일 구현예에서,  $R_1$ 은 H이다. 일 구현예에서,  $R_1$ 은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예를 들어, 벤질 ( $CH_2Ph$ ) 또는 페닐에틸 기이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은  $C_{1-4}\text{알킬}$ ,  $C_{1-4}\text{알콕실}$ , 하이드록실, 퍼할로겐화된  $C_{1-4}\text{알킬}$ , 또는 할로로 치환된다.

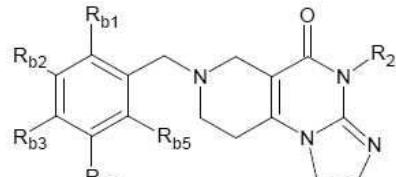
[0104] 일 구현예에서,  $R_2$ 은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예를 들어, 벤질 또는 페닐에틸이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은  $C_{1-4}\text{알킬}$ ,  $C_{1-4}\text{알콕실}$ , 하이드록실, 퍼할로겐화된  $C_{1-4}\text{알킬}$ , 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 할로,  $CH_3$ ,  $CF_3$  또는  $OCH_3$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다. 일 구현예에서,  $R_2$ 은 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬알킬, 예를 들어, 퍼페라지닐알킬 또는 모폴리노알킬이다. 일 구현예에서,  $R_2$ 은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 예를 들어, 퍼리딜메틸 또는 이속사졸리디닐메틸이다. 일 구현예에서, 헤테로사이클로알킬알킬 또는 헤테로아릴알킬은  $C_{1-4}\text{알킬}$ ,  $C_{1-4}\text{알콕실}$ , 하이드록실, 퍼할로겐화된  $C_{1-4}\text{알킬}$ , 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 헤테로사이클로알킬알킬 또는 헤테로아릴알킬은 할로,  $CH_3$ ,  $CF_3$  또는  $OCH_3$ 로부터

터 선택된 적어도 하나의 치환체로 치환된다.

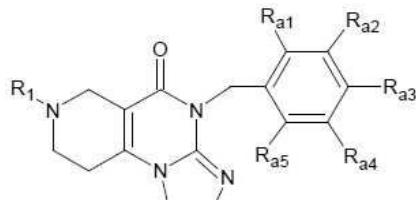


(80), 여

[0105] 일 구현예에서, 화합물 (10)은 식 (80)의 구조를 갖는다: 여기서  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ ,  $R_{a5}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_{b3}$ ,  $R_{b4}$ , 및  $R_{b5}$  각각은 H, X,  $-CH_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CN$ ,  $-CXH_2$ ,  $-CX_2H$ ,  $C_2-C_4$  알킬,  $-CX_3$ ,  $-CH_2(CX_3)$ ,  $-CH(CX_3)_2$ ,  $-C(CX_3)_3$ ,  $-C_pX_{2p+1}$ ,  $-OCX_3$ ,  $-OC_pH_{2p+1}$ ,  $-OC_pX_{2p+1}$ ,  $OR^m$ ,  $SR^m$ ,  $NR^mR^n$ ,  $NR^mC(O)R^n$ ,  $SOR^m$ ,  $C(O)R^m$ , 및  $C(O)OR^m$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;  $R^m$  및  $R^n$ 은 H 또는  $C_1-C_4$  알킬로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 p는 2 내지 20의 정수이고, 그리고 X는 할로겐이다.

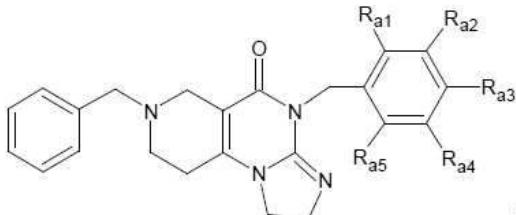
(90), 여기서  $R_2$ 은

[0106] 일 구현예에서, 화합물 (10)은 식 (90)의 구조를 갖는다: 상기와 정의된 바와 같고, 그리고 여기서  $R_{b1}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_{b3}$ ,  $R_{b4}$ , 및  $R_{b5}$  각각은 H, X,  $-CH_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CN$ ,  $-CXH_2$ ,  $-CX_2H$ ,  $C_{2-4}$  알킬,  $-CX_3$ ,  $-CH_2(CX_3)$ ,  $-CH(CX_3)_2$ ,  $-C(CX_3)_3$ ,  $-C_pX_{2p+1}$ ,  $-OCX_3$ ,  $-OC_pH_{2p+1}$ ,  $-OC_pX_{2p+1}$ ,  $OR^m$ ,  $SR^m$ ,  $NR^mR^n$ ,  $NR^mC(O)R^n$ ,  $SOR^m$ ,  $C(O)R^m$ , 및  $C(O)OR^m$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;  $R^m$  및  $R^n$ 은 H 또는  $C_{1-4}$  알킬로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 p는 2 내지 20의 정수이고, 그리고 X는 할로겐이다.

(40), 식 중,  $R_1$ 

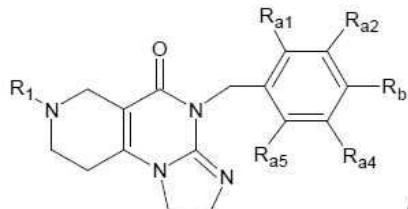
[0107] 일 구현예에서, 화합물 (10)은 식 (40)의 구조를 갖는다: 일 구현예에서,  $R_1$ 은 상기와 정의된 바와 같고, 그리고  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ , 및  $R_{a5}$  각각은 H, X,  $-CH_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CN$ ,  $-CXH_2$ ,  $-CX_2H$ ,  $C_{2-4}$  알킬,  $-CX_3$ ,  $-CH_2(CX_3)$ ,  $-CH(CX_3)_2$ ,  $-C(CX_3)_3$ ,  $-C_pX_{2p+1}$ ,  $-OCX_3$ ,  $-OC_pH_{2p+1}$ ,  $-OC_pX_{2p+1}$ ,  $OR^m$ ,  $SR^m$ ,  $NR^mR^n$ ,  $NR^mC(O)R^n$ ,  $SOR^m$ ,  $C(O)R^m$ , 및  $C(O)OR^m$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;  $R^m$  및  $R^n$ 은 H 또는  $C_{1-4}$  알킬로부터 독립적으로 선택되고; p는 2 내지 20의 정수이고; 그리고 X는 할로겐이다. 일 구현예에서,  $R_1$ 은 H이다. 일 구현예에서,  $R_1$ 은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 폐닐에틸이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된  $C_{1-4}$  알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 벤질은 하나 이상의 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 벤질은 할로,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , 및  $OCH_3$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다. 일 구현예에서, 벤질은 오르토 또는 파라 위치에서 하나의 할로, 예를 들어, F로 치환된다. 일 구현예에서, 벤질은 메타 위치 둘 모두에서 2개의 할로겐, 예를 들어, F로 치환된다.

[0108] 일 구현예에서, 화합물 (40)은 화합물 (45)의 구조를 갖는다:



(45).

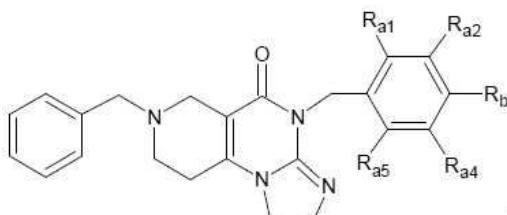
[0109] 식 중, R<sub>a1</sub>, R<sub>a2</sub>, R<sub>a3</sub>, R<sub>a4</sub>, 및 R<sub>a5</sub>는 상기에 정의된 바와 같고. 일 구현예에서, 벤질은 하나 이상의 할로겐으로 치환된다. 일 구현예에서, 벤질은 할로, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub>로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다. 일 구현예에서, R<sub>a1</sub> 또는 R<sub>a5</sub>은 할로, 예를 들어, F이다. 일 구현예에서, R<sub>a2</sub> 및 R<sub>a3</sub> 둘 모두는 할로, 예를 들어, F이다.



(50).

[0110] 일 구현예에서, 화합물 (10)은 화합물 (50)의 구조를 갖는다: R<sub>1</sub>은 상기에 정의된 바와 같고, 그리고 여기서 R<sub>b</sub>은 H, X, -CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CN, -CXH<sub>2</sub>, -CX<sub>2</sub>H, C<sub>2-4</sub>알킬, -CX<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(CX<sub>3</sub>), -CH(CX<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CX<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, -OCX<sub>3</sub>, -OC<sub>p</sub>H<sub>2p+1</sub>, -OC<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, OR<sup>m</sup>, SR<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>, NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>n</sup>, SOR<sup>m</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, C(O)R<sup>m</sup>, 및 C(O)OR<sup>m</sup>으로 구성된 군으로부터 선택되고; R<sup>m</sup> 및 R<sup>n</sup>은 H 또는 C<sub>1-4</sub>알킬로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 p는 2 내지 20의 정수이고, 그리고 X는 할로겐이고, 그리고 여기서 R<sub>a1</sub>, R<sub>a2</sub>, R<sub>a4</sub>, 및 R<sub>a5</sub> 각각은 H, X, -CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CN, -CXH<sub>2</sub>, -CX<sub>2</sub>H, C<sub>2-4</sub>알킬, -CX<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(CX<sub>3</sub>), -CH(CX<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CX<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, -OCX<sub>3</sub>, -OC<sub>p</sub>H<sub>2p+1</sub>, -OC<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, OR<sup>m</sup>, SR<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>, NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>n</sup>, SOR<sup>m</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, C(O)R<sup>m</sup>, 및 C(O)OR<sup>m</sup>으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; R<sup>m</sup> 및 R<sup>n</sup>은 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 p는 2 내지 20의 정수이고, 그리고 X는 할로겐이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 H이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, R<sub>b</sub>은 할로, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub>로부터 선택된다. 일 구현예에서, R<sub>a1</sub>, R<sub>a2</sub>, R<sub>a4</sub>, 및 R<sub>a5</sub>는 H이고, 그리고 R<sub>b</sub>은 할로, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub>로부터 선택된다. 일 구현예에서, R<sub>b</sub>은 할로겐, 예를 들어, F이고, 그리고 R<sub>a1</sub>은 CH<sub>3</sub>이다. 일 구현예에서, R<sub>b</sub>은 F 또는 Cl이고, 그리고 R<sub>a2</sub>은 F 또는 Cl이다. 일 구현예에서, R<sub>b</sub>은 CF<sub>3</sub>이다. 일 구현예에서, R<sub>b</sub>은 OCH<sub>3</sub>이다. 일 구현예에서, R<sub>b</sub> 및 R<sub>a1</sub>은 Cl이다.

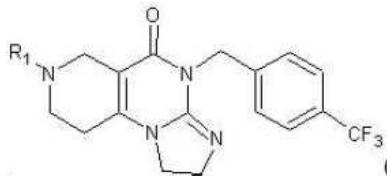
[0111] 일 구현예에서, 화합물 (50)은 화합물 (55)의 구조를 갖는다:



(55).

식 중, R<sub>a1</sub>, R<sub>a2</sub>, R<sub>a4</sub>, R<sub>a5</sub>, 및 R<sub>b</sub>는 상기에 정의된 바와 같고. 일 구현예에서, R<sub>b</sub>은 할로, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub>로부터 선택된다. 일 구현예에서, R<sub>a1</sub>, R<sub>a2</sub>, R<sub>a4</sub>, 및 R<sub>a5</sub> 중 하나 이상은 할로, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub>로부터 선택된다. 일 구현예에서, R<sub>a1</sub>, R<sub>a2</sub>, R<sub>a4</sub>, 및 R<sub>a5</sub>는 H이고, 그리고 R<sub>b</sub>은 할로, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub>로부터 선택된다. 일 구현예에서, R<sub>b</sub>은 할로, 예를 들어, F이고, 그리고 R<sub>a1</sub>은 CH<sub>3</sub>이다. 일 구현예에서, R<sub>b</sub>은 F 또는 Cl이고, 그리고 R<sub>a2</sub>은 F 또는 Cl이다. 일 구현예에서, R<sub>b</sub>은 CF<sub>3</sub>이다. 일 구현예에서, R<sub>b</sub>은

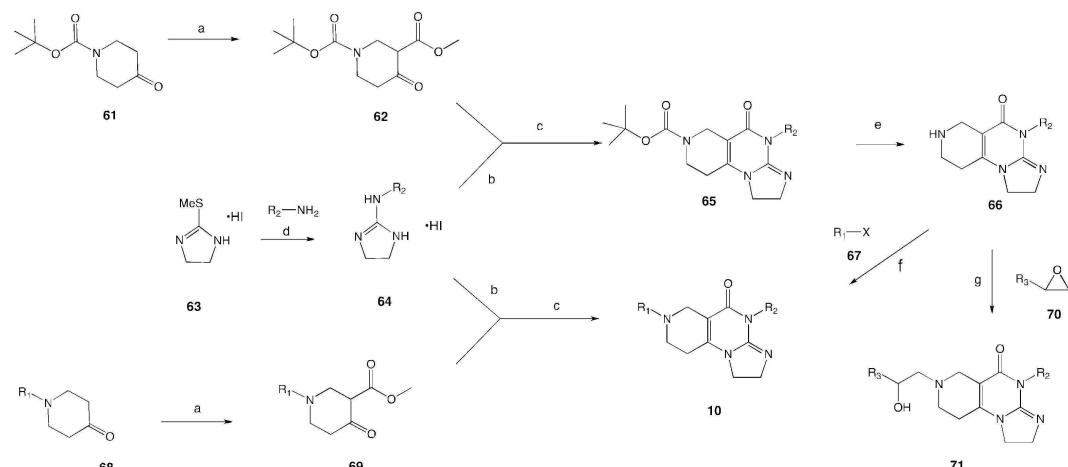
OCH<sub>3</sub>이다. 일 구현예에서, R<sub>b</sub> 및 R<sub>a1</sub>는 C1이다.



[0112] 일 구현예에서, 화합물 (10)은 화합물 (60)의 구조를 갖는다:

에서, R<sub>1</sub>은 H이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 예컨대 CH<sub>2</sub>-(2-티에닐), CH<sub>2</sub>-(3-티에닐), CH<sub>2</sub>-4-메틸-2-티아졸릴, CH<sub>2</sub>-2-피라지닐, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(4-N-벤질-피페라진), CH<sub>2</sub>-(3-이속사졸리디닐), CH<sub>2</sub>-2-피리디닐, CH<sub>2</sub>-3-피리디닐, 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(4-모폴리닐)이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 벤질은 하나 이상의 할로겐으로 치환된다. 일 구현예에서, 벤질은 할로 (예를 들어, F), CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub>으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다. 일 구현예에서, 벤질은 파라 위치에서 할로, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, 또는 OCH<sub>3</sub> 치환체로 치환된다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 플루오로페닐옥소부틸 또는 하이드록시페닐에틸이다.

[0113] 반응식 3은 식 (10)의 화합물의 합성을 설명한다:



[0114]

방법: a. NaH, 디메틸 카보네이트, 톨루엔, 80 °C 4h; b. 1N HCl 유리 염기로 전환시키고, 그 다음 디옥산에서 가열 70 °C; c. 1-부탄올/환류 3-6 h (딘-스타크 트랩) PPTS; 디옥산 70 °C; e. 디옥산 중 HCl -25 °C - RT HCl 염을 얻음; f. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DIEA 80 °C; g. NaOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 유리 염기를 얻고, 그 다음 MeOH 환류, 3.5 h.

[0116] 반응식 3

[0117]

식 (10)의 화합물 (즉, 이미프리돈)은, 치환된 아미노이미다졸린과의 반응에 의해 전환되어 코어 화합물 (10)을 생성하는 치환된 피페리돈으로부터 출발하여 합성된다. 여기에는 두 경로가 있는데, 그 하나는 R<sub>1</sub> 치환체가 피페리돈 (예를 들면, 68)에 존재한다. 그 경로에서, (68)은 80에서 톨루엔에서 수소화나트륨을 사용하여 디메틸 카보네이트로 아실화되어 피페리돈 에스테르 (69)를 형성한다. 상업적으로 입수 가능한 메틸티오이미다졸린 HI 염 (63)은 70에서 디옥산에서 아민과 반응되어 그것의 HI 염으로 R<sub>2</sub>-치환된 아미노이미다졸린 (64)을 얻는다. 3-6시간에 걸친 딘-스타크 트랩을 통한 물의 제거로 환류에서 1-부탄올에서 피페리돈 에스테르 (69)와 (64)의 직접적인 반응은 삼환식 화합물 (10)을 제공한다. 이 반응식의 변이형에서, N-BOC 보호된 피페리돈 (61)은 BOC 보호된 화합물 (65)로 동일한 방법에 의해 전환되어, 이것은 디옥산에서 HCl으로 처리되어 BOC 기를 제거하고 그 다음 메틸렌 염화물로의 추출로 1N NaOH로 (66)의 유리 염기로 전환된다. 할라이드 (67) 또는 에폭사이드 (70)로 (66)의 연속적 처리로 원하는 화합물 (10)을 얻는다.

[0118]

조 생성물은 유리 염기 또는 TFA 염으로 최종 생성물을 생산하기 위해 아세토니트릴:TFA:H<sub>2</sub>O를 사용하여 HPLC에 의해 또는 메틸렌 염화물:메탄올으로 칼럼 크로마토그래피 용출함에 의해 정제될 수 있다. 디옥산에서 HCl로 유

리 염기의 처리 또는 TFA 염의 동결건조는 HCl 또는 TFA 염으로 생성물 (10)을 생성한다. 대안적으로, 유리 염기는 일반적으로 약제학적으로 허용가능한 것으로 공지된 것들로부터 선택된 다른 염을 형성하기 위해 또 다른 무기 또는 유기 산으로 처리될 수 있다. 화합물 (10)의 염은 보통 고체이고 예는 에탄올 또는 다른 용매로부터 결정화되어 높은 품질 결정을 제공한다. X-선 결정 구조 및 NMR에 의해 화합물 (1)의 경우에서 삼환식 구조가 결정적으로 확인되었다.

[0119]

본 명세서에서 기재된 화합물은 세포 내에서 이들과 상호작용하는 분자 (예를 들어, 단백질)를 확인하기 위해 아미노알킬 링커 (예를 들어, 화합물 (33)) 유무에 관계없이 사용될 수 있다. 이들 결합 표적의 발현은 이미프리돈 또는 그것의 유사체 (즉 바이오마커로서 쓰임)에 대한 반응을 예측하기 위해 사용될 수 있다. 이들 화합물은 또한 더 높은 친화도로 상기 표적 상호작용을 능가할 수 있는 약물을 확인하기 위해 당해 분야에서 공지된 경쟁 검정을 사용하여 구조적으로 관련없는 분자를 스크리닝하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 이들 분자는 개선된 약물 특성을 가질 수 있거나 안전성, 효력, 약동학, 체내분포, 또는 대사를 포함하는 약물 특성을 변경하여 추가 적용을 허용할 수 있다.

표 1: 식 (10)의 화합물의 예

| 번호 | ONC 번호 | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>                                |
|----|--------|---|---|
| 1  | ONC201 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    |
| 13 |        | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>3</sub>                               |
| 14 | ONC202 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> -((2-Cl)-Ph)                  |
| 15 | ONC203 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> -(2-E) 예닐                     |
| 16 | ONC204 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph            |
| 17 | ONC205 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (4-N-벤질-페페라진) |
| 18 | ONC206 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> -(2,4-Cl] F-Ph)               |
| 19 | ONC207 | H   | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    |
| 20 | ONC208 | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    |
| 21 | ONC209 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                                    | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    |
| 22 |        | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-N-벤질-페페라진)                        | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    |
| 23 |        | CH <sub>2</sub> CHOHPh  | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    |
| 24 |        | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO-4F-Ph                              | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    |
| 32 | ONC215 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCOOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    |
| 33 | ONC216 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>       | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    |
| 41 | ONC210 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> -(3,4-Cl] F-Ph)               |
| 51 | ONC211 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> -(3,4-Cl] Cl-Ph)              |
| 52 | ONC212 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)      |
| 53 | ONC213 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> -(3,4-Cl] F-Ph)               |
| 54 | ONC214 | CD <sub>2</sub> C <sub>6</sub> D <sub>5</sub>                         | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    |
| 43 | ONC217 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> -(2-F-Ph)                     |
| 55 | ONC218 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> (2-CH <sub>3</sub> , 4-F-Ph)  |
| 56 | ONC219 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> -(2,4-Cl] Cl-Ph)              |
| 57 | ONC220 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> -((4-OCH <sub>3</sub> )-Ph)   |
| 34 | ONC226 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> -(3-페리디닐)                     |
| 35 | ONC222 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> -(3-O 속사졸리디닐)                 |
| 36 | ONC224 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-모풀리닐)     |
| 37 | ONC223 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> -(4-CH <sub>3</sub> -Ph)      |
| 38 | ONC221 | H   | CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)      |
| 73 | ONC227 | CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)                              | CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)      |
| 72 | ONC225 | CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> -(2-F, 4-CF <sub>3</sub> -Ph) |
| 74 | ONC228 | CH <sub>2</sub> -(4-F-Ph)   | CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)      |

[0120]

| 번호 | ONC 번호 | R <sub>1</sub>                          | R <sub>2</sub>                           |
|----|--------|---|--|
| 75 | ONC229 | CH <sub>2</sub> -(OCH <sub>3</sub> -Ph) | CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) |
| 76 | ONC230 | (4-F-Ph)-4-옥소부틸                         | CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) |
| 77 | ONC231 | CH <sub>2</sub> -3-[파리]딜                | CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) |
| 78 | ONC232 | CH <sub>2</sub> -4-메틸-2-티아졸릴            | CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) |
| 79 | ONC233 | CH <sub>2</sub> -2-[파라지닐]               | CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) |
| 81 | ONC234 | CH <sub>2</sub> -(3,4-디)Cl-Ph)          | CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) |
| 82 | ONC235 | CH <sub>2</sub> -(4-Cl-Ph)              | CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) |
| 83 | ONC236 | CH <sub>2</sub> -3-[티에닐]                | CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) |
| 84 | ONC237 | CH <sub>2</sub> CH(OH)Ph                | CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph) |

[0121]

#### IV. 치료 레지멘의 감수성 및 효능의 평가

[0123]

도파민 수용체 또는 또 다른 G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR)의 측정 발현, 유전자 돌연변이, 또는 유전자 복제수는 본 명세서에 기재된 치료 방법에 대한 반응 또는 감수성을 예측하고 본 명세서에 기재된 치료, 예컨대식 (10)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체에 의한 치료의 방법에 반응할 것 같은 대상체를 확인하기 위해 사용될 수 있다. 일 측면에서, 병태를 가지고 있는 대상체가 본 명세서에 기재된 치료 레지멘에 반응할 것 같은지를 확인하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일 구현예에서, 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (i) 생물학적 샘플을 상기 대상체로부터 얻는 단계; (ii) 상기 샘플에서 적어도 하나의 도파민 수용체 또는 G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR)의 발현 수준을 측정하는 단계; (iii) 상기 샘플에서 측정된 수준을 사전-결정된 표준에 대한 것과 비교하는 단계; 및 (iv) 사전-결정된 표준에 대한 샘플에서 측정된 수준을 기준으로 상기 대상체가 치료 레지멘에 반응할 것 같은지를 결정하는 단계. 일 구현예에서, 샘플에서 도파민 수용체 또는 GPCR의 발현 수준을 측정하는 단계는 하기의 단계들을 포함한다: (i) 상기 샘플을, 상기 수용체에 특이적으로 결합하여 상기 항체 또는 항원-결합 단편과 상기 수용체와의 복합체를 형성하는 항체 또는 항원-결합 단편과 접촉시키는 단계; 및 (ii) 상기 복합체의 양을 측정하는 단계. 일 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나, 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 상기 암은 신경-종양학 질환. 일 구현예에서, 상기 암은 신경내분비 종양. 일 구현예에서, 상기 암은 수막종, 뇌실막세포종, 신경아교종, 신경교세포종, 및 화산 고유뇌교 신경아교종으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 정신과 장애를 가지고 있거나 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 정신과 장애는 정신병, 양극성 장애, 및 주요 우울 장애로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 감염을 가지고 있거나 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 감염은 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 감염은 그램-음성 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 감염은 그램-양성 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 박테리아 감염은 엔테로코쿠스 패슈, 스타필로코쿠스 아우레스, 클렙시엘라 뉴모니아에, 아시네토박ter 바우마니, 슈도모나스 에어루기노사, 및 엔테로박ter 종으로 구성된 군으로부터 선택된 박테리아의 감염이다. 일 구현예에서, 그램-양성 박테리아 감염은 스타필로코쿠스 감염이다. 일 구현예에서, 스타필로코쿠스 감염은 S. 아우레스 감염 (예를 들어, 메티실린-저항성 S. 아우레스 (MRSA) 감염)이다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 치료제, 예컨대식 (10)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 D2-유사 계열의 도파민 수용체로부터 유래한다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD2이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD3이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD4이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD2, DRD3, 또는 둘 모두이다. 일 구현예에서, GPCR은 부류 A GPCR이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR132이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD5이고, 치료 레지멘은 유효량의 치료제, 예컨대식 (10)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하고, 그리고 상기 사전-결정된 표준에 대한 샘플에서 측정된 DRD5의 증가된 발현 수준은, 상기 대상체가 치료 레지멘에 반응할 것 같거나 그렇지 않은지를 나타낸다.

[0124]

또 다른 측면에서, 본 명세서에서 기재된 치료 레지멘의 유효성을 평가하고, 병태를 가지고 있는 대상체 모니터링하거나 그 예후를 제공하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일 구현예에서, 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (i) 생물학적 샘플을 상기 대상체로부터 얻는 단계; (ii) 상기 샘플에서 적어도 하나의 도파민 수용체 또는 G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR)의 발현 수준을 측정하는 단계; (iii) 상기 샘플에서 측정된 수준을 사전-결정된 표준에 대한 것과 비교하는 단계; 및 (iv) 사전-결정된 표준의 수준에 대한 샘플에서 측정된 수준을 기준으로, 예후를 결정하거나 상기 대상체는 치료 레지멘에 반응하는지를 결정하는 단계. 일 구현예에서, 샘플에서

도파민 수용체 또는 GPCR의 발현 수준을 측정하는 단계는 하기의 단계들을 포함한다: (i) 상기 샘플을, 상기 수용체에 특이적으로 결합하여 상기 항체 또는 항원-결합 단편과 상기 수용체와의 복합체를 형성하는 항체 또는 항원-결합 단편과 접촉시키는 단계; 및 (ii) 상기 복합체의 양을 측정하는 단계. 일 구현예에서, 본 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (i) 생물학적 샘플을 상기 대상체로부터 얻는 단계; (ii) 상기 샘플 중 적어도 하나의 도파민 수용체에서 유전자 복제수 또는 돌연변이를 측정하는 단계; (iii) 상기 샘플에서 측정된 복제수 또는 발견된 돌연변이를 사전-결정된 표준에 대한 것과 비교하는 단계; 및 (iv) 사전-결정된 표준의 것에 대한 상기 샘플에서 측정된 복제수 또는 발견된 돌연변이를 기준으로, 상기 대상체가 치료 레지멘에 반응하는지를 결정하는 단계. 일 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나, 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 상기 암은 신경-종양학 질환. 일 구현예에서, 상기 암은 신경내분비 종양. 일 구현예에서, 상기 암은 수막종, 뇌실막세포종, 신경아교종, 신경교세포종, 및 혁산 고유 뇌교 신경아교종으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 정신과 장애는 정신병, 양극성 장애, 및 주요 우울 장애로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 감염을 가지고 있거나 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 감염은 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 감염은 그램-음성 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 감염은 그램-양성 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 박테리아 감염은 엔테로코쿠스 패슘, 스타필로코쿠스 아우레스, 클렙시엘라 뉴모니아에, 아시네토박터 바우마니, 슈도모나스 에어루기노사, 및 엔테로박터 종으로 구성된 군으로부터 선택된 박테리아의 감염이다. 일 구현예에서, 그램-양성 박테리아 감염은 스타필로코쿠스 감염이다. 일 구현예에서, 스타필로코쿠스 감염은 *S. 아우레스* 감염(예를 들어, 메티실린-저항성 *S. 아우레스* (MRSA) 감염)이다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 치료제, 예컨대 식 (10)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD2, DRD2S, DRD2L, 및 DRD3으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 D2-유사 계열의 도파민 수용체로부터 유래한다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD1이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD2이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD3이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD4이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD5이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD2, DRD3, 또는 둘 모두이다. 일 구현예에서, GPCR은 부류 A GPCR이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR132이다. 일 구현예에서, GPCR은 GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0125] 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD5이고, 치료 레지멘은 유효량의 식 (10)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하고, 및 상기 사전-결정된 표준에 대한 샘플에서 측정된 DRD5의 증가된 발현 수준은, 치료 레지멘이 효과적이거나 그렇지 않음을 나타낸다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD5이고, 치료 레지멘은 유효량의 치료제, 예컨대 식 (10)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하고, 그리고 샘플에서 측정된 DRD5 유전자의 돌연변이는, 치료 레지멘이 효과적이거나 그렇지 않음을 나타낸다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD5이고, 치료 레지멘은 유효량의 치료제, 예컨대 식 (10)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하고, 그리고 샘플에서 측정된 DRD5 유전자에서의 미스센스 돌연변이 Q366R은, 치료 레지멘이 효과적이거나 그렇지 않음을 나타낸다.

[0126] 또 다른 측면에서, 병태를 가지고 있는 대상체가 본 명세서에 기재된 치료 레지멘에 반응할 것 같은지를 확인하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일 구현예에서, 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (i) 생물학적 샘플을 상기 대상체로부터 얻는 단계; (ii) 상기 샘플 중 적어도 하나의 도파민 수용체에서 유전자 복제수 또는 돌연변이를 측정하는 단계; (iii) 상기 샘플에서 측정된 복제수 또는 발견된 돌연변이를 사전-결정된 표준에 대한 것과 비교하는 단계; 및 (iv) 상기 대상체가 사전-결정된 표준의 것에 대한 상기 샘플에서 측정된 복제수 또는 발견된 돌연변이를 기준으로 치료 레지멘에 반응할 것 같은지를 결정하는 단계. 일 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나, 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 상기 암은 신경-종양학 질환이다. 일 구현예에서, 상기 암은 신경내분비 종양이다. 일 구현예에서, 상기 암은 수막종, 뇌실막세포종, 신경아교종, 신경교세포종, 및 혁산 고유 뇌교 신경아교종으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 정신과 장애를 가지고 있거나 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 정신과 장애는 정신병, 정신분열증, 양극성 장애, 및 주요 우울 장애로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 감염을 가지고 있거나 가지고 있을 위험에 있다. 일 구현예에서, 감염은 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 감염은 그램-음성 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 감염은 그램-양성 박테리아 감염이다. 일 구현예에서, 박테리아 감염은 엔테로코쿠스 패슘, 스타필로코쿠스 아우레스, 클렙시엘라 뉴모니아에, 아시네토박터 바우마니, 슈도모나스 에어루기노사, 및 엔테로박터 종으로 구성된 군으로부터 선택된 박테리아의 감염이다. 일 구현예에서, 그램-양성 박테리아 감염은 스타필로코쿠스 감염이다. 일 구현예에서, 스타필로코쿠스 감염은 *S. 아우레스* 감염(예를 들어, 메티실린-저항성

S. 아우레스 (MRSA) 감염)이다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 치료제, 예컨대 식 (10)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 D2-유사 계열의 도파민 수용체로부터 유래한다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD1이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD2이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD3이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD4이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD5이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD2, DRD3, 또는 둘 모두이다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD5이고, 치료 레지멘은 유효량의 치료제, 예컨대 식 (10)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하고, 그리고 샘플에서 측정된 DRD5 유전자의 돌연변이은, 상기 대상체가 치료 레지멘에 반응하거나 그렇지 않은지를 나타낸다. 일 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD5이고, 치료 레지멘은 유효량의 치료제, 예컨대 식 (10)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하고, 그리고 샘플에서 측정된 DRD5 유전자에서의 미스센스 돌연변이 Q366R은, 상기 대상체가 치료 레지멘에 반응하거나 그렇지 않은지를 나타낸다.

[0127] 또한, eIF2- $\alpha$ , ATF4, CHOP, DR5, 또는 절단된 또는 총 사이토케라틴 18개의 발현, 번역후 변형, 또는 활성 수준 또는 이들에서 돌연변이를 측정하는 것은 (식 10)의 화합물, 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체로의 치료와 같은, 본 명세서에서 기재된 치료 방법에 대한 반응 또는 감수성을 예측하기 위해 그리고 본 명세서에서 기재된 치료 방법에 반응하기 쉬운 대상체를 동정하기 위해 사용될 수 있다. 또한, eIF2- $\alpha$ , ATF4, CHOP, DR5, 또는 절단된 또는 총 사이토케라틴 18개의 발현, 번역후 변형, 또는 활성 수준 또는 이들에서 돌연변이를 측정하는 것은 본 명세서에서 기재된 치료 방법의 유효성을 평가하거나 이를 모니터하기 위해 사용될 수 있다. 게다가, eIF2- $\alpha$ , ATF4, CHOP, DR5, 또는 절단된 또는 총 사이토케라틴 18개의 발현, 번역후 변형, 또는 활성 수준 또는 이들에서 돌연변이를 측정하는 것은 구조적으로 관련없는 항암 분자에 대해서 생체내, 시험관내, 또는 인실리코에서 선별을 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 당해 기술에 공지된 경쟁 및 다른 검정이 (식 10)의 화합물 또는 그의 유사체에 의해 생성된 각각의 변화에 대한 이들 수준에서의 변화를 비교하기 위해 보다 높은 친화도로 표적 상호작용을 능가할 수 있는 약물을 동정하는데 사용될 수 있다. 검정은 또한 체내에서 약물의 특정한 혈청 수준의 효과에 보다 밀접하게 가까운 살아있는 포유동물 세포에서 또는 배양 세포주로부터 제조된 마이크로솜 추출물에서 수행될 수 있다.

[0128] 일 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나 가질 위험에 있다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 이미프리돈, 예컨대 ONC201 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 ONC201을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 식 (10)의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (40)의 화합물, 예를 들면, 식 (45)의 화합물이다. 일 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (50)의 화합물, 예를 들면, 식 (55) 화합물이다. 일 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (80)의 화합물이다. 일 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (90)의 화합물이다. 일 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (60)의 화합물이다. 일 구현예에서, 화합물 (1)의 유사체는 식 (25), 식 (26), 식 (27), 식 (28), 식 (29), 식 (30), 또는 식 (31)의 구조로부터 선택된 구조를 갖는다.

[0129] 사전-결정된 표준에 대한 수준은, 예를 들면, 대상체로부터의 샘플에서 측정된 평균 또는 중앙 수준일 수 있다. 사전-결정된 표준에 대한 수준은 대상체로부터의 샘플을 측정할 때와 동일하거나 실질적으로 유사한 실험 조건에서 측정될 수 있다. 사전-결정된 표준에 대한 수준은 이미프리돈, 예컨대 ONC201 또는 그의 유사체로의 치료에 대한 반응성이 대상체로부터 수득될 수 있다. 일 구현예에서, 사전-결정된 표준은 화합물로 치료에 반응성이 대상체로부터 수득되며, 상기 대상체로부터의 샘플 수준이 표준에서의 수준과 유사하면 상기 대상체는 치료에 반응성이 있다고 분류될 수 있다. 사전-결정된 표준에 대한 수준은 화합물로 치료에 반응성이 없는 대상체로부터 수득될 수 있다. 일 구현예에서, 사전-결정된 표준은 화합물로 치료에 반응성이 없는 대상체로부터 수득되며, 상기 대상체로부터의 샘플에서 수준이 사전-결정된 표준에서의 수준과 상이하면 (예를 들면, 업- 또는 다운-조절되면) 상기 대상체는 치료에 반응성이 있다고 분류될 수 있다. 사전-결정된 표준에 대한 수준은 정상의 건강한 대상체에서 수득될 수 있다.

[0130] 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA), 효소-결합 면역여과 검정 (ELIFA), 유세포측정, 면역블랏, 면역침강, 면역조직화학, 면역세포화학, 발광성 면역검정 (LIA), 형광 면역검정 (FIA), 및 방사선면역검정을 포함하는 면역검정이 샘플에서 단백질 또는 메틸화 수준을 검정하기 위해 사용될 수 있다.  $^6\text{A}$  mRNA 메틸화 수준은 메틸레이트화 된 RNA 면역침강 (Me-RIP)) 또는 당해 기술에 공지된 다른 정량적 생화학적 검정에 의해 수득될 수 있다.

[0131] 핵산 돌연변이는 임의의 수의 공지된 절차에 의해 결정될 수 있다. 예를 들면, 개체로부터 생물학적 샘플이 먼저 수득될 수 있다. 그와 같은 생물학적 샘플은, 비제한적으로, 체액 (예컨대 소변, 타액, 혈장, 또는 혈청) 또

는 조직 샘플 (예컨대 구강 조직 샘플 또는 구강 세포)을 포함한다. 상기 생물학적 샘플은 그런 다음 공지된 방법을 사용하여 서열분석 또는 스캐닝될 수 있다. 예를 들면, DNA 배열은 대상체의 유전자 서열의 적어도 일부를 분석하는 데 사용될 수 있다. 게다가, 전체의 또는 부분 게놈 서열 정보가 사용될 수 있다. 그와 같은 서열은 사슬-종료 (생거 디테옥시뉴클레오타이드), 염료-종결자 서열분석, 및 고형제 서열분석 (어플라이드 바이오시스 템스 사)을 포함한 표준 서열분석 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 전체의 게놈 서열은 제한 효소에 의해 절단될 수 있거나 서열분석을 위해 짧은 단편으로 (기계적으로) 전단될 수 있다. DNA 서열은 또한 PCR 및 벡터-기반 클로닝 방법 (예를 들면, 에스케리치아 콜라이)과 같은 공지된 방법을 사용하여 증폭될 수 있다. 일 구현예에서, 대상체의 유전 물질 (예를 들면, DNA, RNA, mRNA, cDNA, 다른 뉴클레오타이드 염기 또는 이들의 유도체)의 적어도 일부분이 돌연변이의 존재 또는 부재 또는 복제수 변동을 동정하기 위해 예를 들면, 종래의 DNA 시퀀서 또는 칩-기반 기술을 사용하여 스캐닝되거나 서열분석된다.

[0132] 일 측면에서, 병태를 갖는 및 본 명세서에 기재된 치료 레지멘에 반응성이기 쉬운 대상체를 동정하고 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일 구현예에서, 상기 방법은 (i) 병태를 갖는 대상체가 본 명세서에 기재된 치료 레지멘에 반응성이기 쉬운지 여부를 동정하는 것; 및 (ii) 그 치료 레지멘에 반응성이기 쉬운 것으로 결정된 대상체를 상기 치료 레지멘으로 치료하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나 가질 위험에 있다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 이미프리돈, 예컨대 ONC201 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 식 (10)의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (40)의 화합물, 예를 들면, 식 (45)의 화합물이다. 일 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (50)의 화합물, 예를 들면, 식 (55) 화합물이다. 일 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (80)의 화합물이다. 일 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (90)의 화합물이다. 일 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (60)의 화합물이다. 일 구현예에서, 화합물 (1)의 유사체는 식 (25), 식 (26), 식 (27), 식 (28), 식 (29), 식 (30), 또는 식 (31)의 구조로부터 선택된 구조를 갖는다.

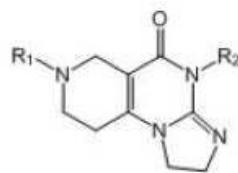
[0133] 사전-결정된 표준에 대한 수준은, 예를 들면, 대상체로부터의 샘플에서 측정된 평균 또는 중앙 수준일 수 있다. 사전-결정된 표준에 대한 수준은 대상체로부터의 샘플을 측정할 때와 동일하거나 실질적으로 유사한 실험 조건에서 측정될 수 있다. 사전-결정된 표준에 대한 수준은 이미프리돈, 예컨대 ONC201 또는 그의 유사체로의 치료에 대한 반응성인 대상체로부터 수득될 수 있다. 일 구현예에서, 사전-결정된 표준은 화합물로 치료에 반응성인 대상체로부터 수득되며, 상기 대상체로부터의 샘플 수준이 표준에서의 수준과 유사하면 상기 대상체는 치료에 반응성일 가능성이 있다고 분류될 수 있다. 사전-결정된 표준에 대한 수준은 화합물로 치료에 반응성이 없는 대상체로부터 수득될 수 있다. 일 구현예에서, 사전-결정된 표준은 화합물로 치료에 반응성이 없는 대상체로부터 수득되며, 상기 대상체로부터의 샘플에서 수준이 사전-결정된 표준에서의 수준과 상이하면 (예를 들면, 업- 또는 다운-조절되면) 상기 대상체는 치료에 반응성일 가능성이 있다고 분류될 수 있다. 사전-결정된 표준에 대한 수준은 정상의 건강한 대상체에서 수득될 수 있다. 면역검정은 샘플에서 단백질 수준을 검정하기 위해 사용될 수 있다.

[0134] 일 측면에서, 병태를 갖는 대상체에서 치료의 유효성을 치료하고 평가하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일 구현예에서, 상기 방법은 (i) 본 명세서에서 기재된 치료 방법에 따라 상기 대상체를 치료하는 것 (ii) 치료의 유효성을 본 명세서에서 기술된 바와 같이 평가하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나 가질 위험에 있다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 이미프리돈, 예컨대 ONC201 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (40)의 화합물, 예를 들면, 식 (45)의 화합물이다. 일 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (50)의 화합물, 예를 들면, 식 (55) 화합물이다. 일 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (80)의 화합물이다. 일 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (90)의 화합물이다. 일 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (60)의 화합물이다. 일 구현예에서, 화합물 (1)의 유사체는 식 (25), 식 (26), 식 (27), 식 (28), 식 (29), 식 (30), 또는 식 (31)의 구조로부터 선택된 구조를 갖는다.

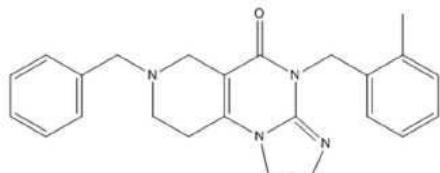
[0135] 본 명세서에서 기재된 방법에 적합할 수 있는 다른 병태는, 주의력 결핍 장애; 중독; 간질; 바이러스성 감염; 염증; 신경퇴행성 질환 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증; 심혈관 질환 예컨대 관상동맥 질환, 심근병증, 고혈압 심장병, 심부전, 폐 심장병, 심장 울동부정, 염증성 심장병, 심내막염, 염증성 심장비대, 심근염, 심장판막증, 뇌혈관 질환, 말초 동맥 질환, 선천 심장병, 류마티스성 심장병; 당뇨병; 및 경쇄 아밀로이드증을 포함한다.

[0136]

## V. 조성물



[0137] 일 측면에서, 식 (10)의 화합물: 또는 식 (1)의 화합물:



및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 염은 상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 일-염이다. 일 구현예에서, 염은 상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 이-염이다. 일 구현예에서, 염은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 그의 약제학적으로 허용가능한 일- 또는 다중-염 (예를 들어, 이-염 또는 삼-염)이다: 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로전설페이트, 설페이트, 포스페이트, 푸마레이트, 석시네이트, 옥살레이트 및 락테이트, 바이설페이트, 하이드록실, 타르트레이트, 니트레이트, 시트레이트, 바이타르트레이트, 카보네이트, 말레이트, 푸마레이트 및 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 리튬, 및/또는 반대 이온 예컨대 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 및 트리에틸아미노 반대 이온으로 구성된 군으로부터 선택된 염이다. 일 구현예에서, 염은 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 리튬, 및/또는 반대 이온 예컨대 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 및 트리에틸아미노 반대 이온으로 구성된 군으로부터 선택된 염이다. 일 구현예에서, 염은 디-하이드로클로라이드 염 또는 디-하이드로브로마이드 염이다.

[0138]

화합물 (1) (ONC201)은 화합물 NSC 350625 (National Cancer Institute's Developmental Therapeutics Program Repository로부터 입수가능)의 구조적 분석 (예를 들어, NMR, X-선 회절)에 의해 드러난 동일한 화학 구조를 갖는다.

[0139]

일 구현예에서, 약제학적 조성물은 ONC201 또는 그것의 유사체 (예를 들어, 이미프리돈)의 이-염 (예를 들어, 디-하이드로클로라이드 염)을 포함한다. ONC201 유사체의 염 (예를 들어, 이-염 또는 삼-염)은 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 표준 화학 합성 방법을 사용하여 합성될 수 있는 ONC201 유사체로부터 제조될 수 있다.

[0140]

일 구현예에서, 약제학적 조성물은 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체는, 비제한적으로, 하기에 기재된 것들을 포함한다: t Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7th ed., edited by Raymond C. Rowe 등, American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London; 및 초판. 예시적인 약제학적으로 허용가능한 담체, 약제학적 조성물 및 다양한 투약 형태를 제조하는 방법, 뿐만 아니라 투여 방식은, 예를 들어 하기에서 상술된 바와 같이 당해분야에서 공지되어 있다: Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, edited by Larry L. Augsburger & Stephen W. Hoag., London: Informa Healthcare, 2008; 및 L.V. Allen, Jr. 등, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8th ed., Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; A.R. Gennaro, Remington: Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed., 2005, particularly chapter 89; 및 J.G. Hardman 등, Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill Professional, 10th ed., 2001.

[0141]

일 구현예에서, 약제학적 조성물은 안구 투여용으로 제형화된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 국소 투여용으로 제형화된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 드롭스, 연고, 또는 액체로서 제형화된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 종래의 약제학적 담체 예컨대 수성, 분말성 또는 오일성 베이스, 증점제를 포함한다.

[0142]

일 구현예에서, 약제학적 조성물은 정맥내 투여용 제형이다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 용매에 용해된 식 (10)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을. 일 구현예에서, 용매는 물을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 또는 그것의 염을 약 0.05, 약 0.25, 약 0.5, 약 2.5, 약 5, 약 25, 또는 약

50 mg/mL의 농도포 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 또는 그것의 염을 약 0.05, 0.5, 또는 5 mg/mL 내지 약 1, 10, 또는 100 mg/mL의 농도로 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 약 0.005% 0.05%, 또는 0.5% 내지 약 0.1%, 1%, 또는 10%의 화합물 또는 그것의 염을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 약 0.05%, 0.5%, 또는 5%의 화합물 또는 그것의 염을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 더 높은 또는 더 낮은 농도의 화합물 또는 그것의 염을 포함한다.

[0143] 일 구현예에서, 정맥내 제형은 약 3의 pH를 갖는다. 일 구현예에서, 제형은 인산염 베퍼로 pH 3으로 조정된다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 텍스트로스 또는 염화나트륨을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 또는 그것의 염을 약 5 mg/mL의 농도 및 pH 3으로 풀마하고, 안정적인 용액을 형성한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 또는 그것의 염을 약 5 mg/mL의 농도 및 pH < 5로 포함하고, 안정적인 용액을 형성한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 또는 그것의 염 및 하나 이상의 산화방지제를 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물의 모노- 및 디-하이드로클로라이드 염의 혼합물을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 약 10 mg/mL의 농도로 1 % 용액으로서 화합물 또는 그것의 염을 포함한다. 예를 들어, 정맥내 제형은 용액 약 3.3의 pH를 갖는 용액이다. 일 구현예에서, pH는 4.0 미만이다.

[0144] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 추가로, 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 일 구현예에서, 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체는 수성 담체를 포함한다. 일 구현예에서, 수성 담체는 멸균수를 포함한다. 일 구현예에서, 제형은 텍스트로스 및/또는 나트륨을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 담체는 오일을 포함한다.

[0145] 일 구현예에서, 정맥내 제형은 ONC201 또는 그것의 유사체 또는 그것의 디-하이드로클로라이드 염을 25 mg/mL의 물에 용해시킨 것을 포함한다. 일 구현예에서, 제형은 인산염 베퍼로 pH 3으로 조정된다. 일 구현예에서, 제형은 텍스트로스, 염화나트륨 또는 둘 모두를 포함한다. 일 구현예에서, 제형은 ONC201 또는 그것의 유사체의 더 높은 또는 더 낮은 농도의 디-하이드로클로라이드 염을 포함한다. 일 구현예에서, 제형은 ONC201 또는 그것의 유사체 또는 그것의 디-하이드로클로라이드 염을 약 5 mg/mL의 농도로 포함한다. 일 구현예에서, 약 5 mg/mL의 제형은 안정적인 용액 및 pH 3를 형성한다. 일 구현예에서, 약 5 mg/mL의 제형은 pH < 5를 가지며, 안정적인 용액을 형성한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 ONC201 또는 그것의 유사체 또는 그것의 디-하이드로클로라이드 염 및 하나 이상의 산화방지제를 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 ONC201 또는 그것의 유사체의 모노- 및 디-하이드로클로라이드 염의 혼합물을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 1 % 용액으로서 ONC201 또는 그것의 유사체 또는 그것의 디-하이드로클로라이드 염을 약 10 mg/mL의 농도로 포함한다. 예를 들어, 정맥내 제형은 약 3.3의 pH를 갖는 용액이다. 일 구현예에서, pH는 4.0 미만이다.

[0146] 일 구현예에서, 정맥내 제형은 약 0.5% 내지 약 10% (또는 약 5 mg/mL 내지 약 100 mg/mL)의 ONC201 또는 그것의 유사체 또는 그것의 이-염을 포함한다. 일 구현예에서, 제형은 약 5 % (또는 약 50 mg/mL)의 ONC201 또는 그것의 유사체 또는 그것의 이-염을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 주입 속도는 ONC201 또는 그것의 유사체 또는 그것의 이-염의 부작용을 감소시키기 위해 느려질 수 있다.

[0147] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 0.1-99%의 ONC201 염 또는 그것의 유사체; 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 예를 들어, 오일 또는 멸균수 또는 다른 수성 담체를 포함한다. 일 구현예에서, 본 조성물은 경구 투약 형태를 위해 ONC201 또는 그것의 유사체의 일- 또는 이-염을 약 5% 내지 약 50%의 범위로 포함한다.

[0148] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 항산화제를 포함한다. 적합한 항산화제는 하기를 포함한다: 아스코르브산 유도체 예컨대 아스코르브산, 에리소르브산, 나트륨 아스코르베이트, 티올 유도체 예컨대 티오글리세롤, 시스테인, 아세틸시스테인, 시스틴, 디티오에리트레이톨, 디티오프레이톨, 글루타티온, 토코페롤, 부틸화된 하이드록시아니솔 (BHA), 부틸화된 하이드록시톨루엔 (BHT), 아황산성 염 예컨대 황산나트륨, 아황산수소나트륨, 아세톤 아황산수소나트륨, 나트륨 메타바이설파이트, 아황산나트륨, 나트륨 포름알데하이드 설폭실레이트, 및 티오황산나트륨, 노르디하이드로구아이아레트산. 수성 제형에 사용된 항산화제가 전형적으로 하기를 포함한다는 것에 유의한다: 나트륨 설파이트, 나트륨 메타바이설파이트, 나트륨 포름알데하이드 설폭실레이트 및 아스코르브산 및 이들의 조합, 반면에 오일 기재 용액, 유기 용매에서 사용된 항산화제는, 부틸화된 하이드록시톨루엔 (BHT), 부틸화된 하이드록시아니솔 (BHA) 및 프로필 갈레이트 및 이들의 조합을 포함한다. 다른 경우에서, 항산화제는 플라바노이드, 이소플라본, 모노티오글리세롤, L-시스테인, 티오글리콜 산, α-토코페롤, 아스코르브산 6-팔미테이트, 디하이드로리포산, 부틸화된 하이드록시톨루엔 (BHT), 부틸화된 하이드록시아니솔 (BHA), 비타민 E, 프로필 갈레이트, β-카로텐, 아스코르브산 중 하나 이상일 수 있다. 항산화제는 전형적으로 약 0.1% 내지 1.0중량 %, 더욱 전형적으로 약 0.2%로 사용될 수 있다.

[0149]

일 구현예에서, 약제학적 조성물은 이미프리돈, 예컨대 ONC201 또는 그것의 유사체 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 1종의 다른 치료제를 포함한다. 예를 들면, 다른 치료제는 하기로 선택된이다: 호르몬 유사체 및 항호르몬제, 방향화효소 억제제, LHRH 효능제 및 길항제, 성장 인자의 억제제, 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체, 티로신 키나제 억제제; 항대사물질; 항종양 항생제; 백금 유도체; 알킬화제; 세포분열저지성 제제; 튜불린 억제제; PARP 억제제, 토포이소머라제 억제제, 세린/트레오닌 키나제 억제제, 티로신 키나제 억제제, 단백질 단백질 상호작용 억제제, RAF 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, IGF-1R 억제제, ErbB 수용체 억제제, 라파마이신 유사체, BTK 억제제, CRM1 억제제 (예를 들면, KPT185), P53 조절물질 (예를 들면, Nutlins), 항콜혈관형성제 (예를 들면, 악시티닙, 아플리베르셉트, 소라페닙, 및 레고라페닙), 아미포스틴, 아나그렐라이드, 클로드로네이트, 필그라스틴, 인터페론, 인터페론  $\alpha$ , 류코보린, 리툭시맙, 프로카바진, 레바미솔, 메스나, 미토탄, 팔미드로네이트 및 포르피며, 2-클로로데스옥시아데노신, 2-플루오로데스옥시-시티딘, 2-메톡시오에스트라디올, 2C4, 3-알레틴, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-에틸-10-하이드록시캄프토테신, 16-아자-에포틸론 B, A 105972, A 204197, 아비라테론, 알데스류킨, 알리트레티노인, 알로벡틴-7, 알트레타민, 알보시닙, 아모나파이드, 안트라피리졸, AG-2037, AP-5280, 아파지쿠온, 아포민, 아라노스, 아르글라빈, 아르족 시펜, 아타메스탄, 아트라센탄, 아우리스타틴 PE, ABT-199 (베네토클락스), ABT-263 (나비토클락스), AVLb, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (가니투맙), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (셀루메티닙), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (파마세르팁), 아바스틴, AZD-2014, 아자시티딘, 아자에포틸론 B, 아조나파이드, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, 베바시주맙, BEZ-235, 비리코더 디시트레이트, BCX-1777, BKM-120, 블레오신, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (아파티닙, 톰토복), BIBF 1120 (바가테프), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, 블레오마이신산, 블레오마이신 A, 블레오마이신 B, 브리바닙, 브리오스타틴-1, 보르테조맙, 브로스탈리신, 부설판, BYL-719, CA-4 프로드러그, CA-4, CapCell, 칼시트리올, 카네르티닙, 칸포스파마이드, 카페시타빈, 카복시프탈라토플라틴, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 세ჭ심, 세플라토닌, 세프트리악손, 셀레콕십, 셀모류킨, 세마도틴, CH4987655/RO-4987655, 클로로트리아니센, 실렌지티아드, 사이클로스포린, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, 클로파라빈, 콜히친, 콤브레타스타틴 A4, COT 억제제, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 크립토파이신 52, CTP-37, CTLA-4 단클론성 항체, CP-461, CV-247, 시아노모폴리노독소루비신, 사이타라빈, D 24851, 데시타빈, 데옥소루비신, 데옥시루비신, 데옥시코포르마이신, 템시펩타이드, 데스옥시에포틸론 B, 텍사메타손, 텍스라족산, 디에틸스틸베스트롤, 디플로모테칸, 디독스, DMDC, 돌라스타틴 10, 도라니다졸, DS-7423, E7010, E-6201, 에다트렉사트, 에도트레오타이드, 에파프록시랄, 에플로니틴, EGFR 억제제, EKB-569, EKB-509, 엔자스타우린, 엔잘루타마이드, 엘사미트루신, 에포틸론 B, 에프라투주맙, ER-86526, 에를로티닙, ET-18-OCH3, 에티닐시티딘, 에티닐오에스트라디올, 엑사테칸, 엑사테칸 메실레이트, 엑세메스탄, 엑시서린드, 펜레티나이드, 피지투무맙, 플록수리딘, 엽산, FOLFOX, FOLFOX4, 폴피리, 포르메스탄, 포테무스틴, 갈라루비신, 갈륨 말톨레이트, 계피티닙, 젠투주맙, 지마테칸, 글루포스파마이드, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (픽트렐리십), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT 면역원, GMK, GPX-100, gp100-펩타이드 백신, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (트라메티닙), GSK-2118436 (다브라페닙), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, 그라니세트론, 헤르셉틴, 혼사메틸멜라민, 히스타민, 호모하링토닌, 하이알루론산, 하이드록시우레이, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이반드로네이트, 이브루티닙, 이브리투모맙, 이다트렉세이트, 이데네스트롤, IDN-5109, IGF-1R 억제제, IMC-1C11, IMC-A12 (식수투무맙), 이뮤놀, 인디설람, 인터페론  $\alpha$ -2a, 인터페론  $\alpha$ -2b, 폐길화된 인터페론  $\alpha$ -2b, 인터류킨-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, 이오나파르닙, 이필리무맙, 이프로플라틴, 이로풀벤, 이소호모할리콘드린-B, 이소플라본, 이소트레티노인, 익사베필론, JRX-2, JSF-154, J-107088, 접합된 에스트로겐, 카할리드 F, 케토코나졸, KW-2170, KW-2450, 로바플라틴, 레플루노마이드, 레노그라스팀, 류프롤라이드, 류포렐린, 렉시드로남, LGD-1550, 리네졸라이드, 루테튬 텍사파이린, 로메트렉솔, 로소크산트론, LU 223651, 루르토테칸, LY-S6AKT1, LY-2780301, 마포스파마이드, 마리마스타트, 메클로로에타민, MEK 억제제, MEK-162, 메틸테스토스테론, 메틸프레드니솔론, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, 미도스타우린, 미노드론산, 미토마이신, 미보불린, MK-2206, MK-0646 (달로투주맙), MLN518, 모덱사핀 가돌리늄, MS-209, MS-275, MX6, 네리드로네이트, 네라티닙, 네사바르, 네오바스타트, 널로티닙, 니메셀라이드, 니트로글리세린, 놀라트렉세드, 노렐린, N-아세틸시스테인, 06-벤질구아닌, 오블리메르센, 오메프라졸, 온코파아지, oncoVEXGM-CSF, 오르미플라틴, 오르타탁셀, OX44 항체, OSI-027, OSI-906 (린시티닙), 4-1BB 항체, 옥산트라졸, 에스트로겐, 파니투무맙, 파투필론, 페그필그라스팀, PCK-3145, 페그필그라스팀, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, PD-1 항체, PEG-파클리탁셀, 알부민-안정화된 파클리탁셀, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-

427, P-04, PKC412, P54, PI-88, 펠리티닙, 페메트렉세드, 펜트릭스, 페리포신, 페릴릴알코올, 페르투주맙, PI3K 억제제, PI3K/mTOR 억제제, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (베무라페닙), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, 피코플라틴, 피발로일옥시메틸부티레이트, 핏산트론, 펜옥소디올 0, PKI166, 플레비트 렉세드, 폴리카마이신, 폴리프렌산, 포르피로마이신, 프레드니손, 프레드니솔론, 퀴나메드, 퀴누프리스틴, R115777, RAF-265, 라모세트론, 란페르나제, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, 레베카마이신 유사체, 수용체 터로신 키나제 (RTK) 억제제, 레고라페닙, 레비미드, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, 라이족신, rhu-MAb, 림파베이트, 리센드로네이트, 리툭시맙, 로바투무맙, 로페콕십, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, 루비다준, 루비테칸, R-플루르바이프로펜, RX-0201, S-9788, 사바루비신, SAHA, 사르그라모스팀, 사트라플라틴, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, 세무스틴, 세오칼시톨, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, 소라페닙, 스피로플라틴, 스쿠알라민, 수베라닐로하이드록 삼산, 수텐트, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, 타세디날린, 탈라포르핀, 타르세바, 타리퀴타, 타시술람, 탁소테르, 탁소프렉신, 타자로텐, 테가푸르, 테모졸라마이드, 테스밀리펜, 테스토스테론, 테스토스테론 프로피오네이트, 테스밀리펜, 테트라플라틴, 테트로도톡신, 테자시타빈, 탈리도마이드, 테랄룩스, 테라루비신, 티말파신, 티멕타신, 티아조퓨린, 티피파르닙, 티라파자민, 토클라데신, 토뮤텍스, 토레모핀, 트라벡테딘, Trans 중간-107, 트랜스레틴산, 트拉斯투주맙, 트레멜리무맙, 트래티노인, 트리아세틸우리딘, 트리아핀, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, TLK-286TXD 258, 타이커브/타이버브, 유로시딘, 발루비신, 바탈라닙, 빙크리스틴, 빙풀루닌, 벌루리진, WX-UK1, WX-554, 베티빅스, 젤로다, 크셀록스, 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, 콜레드로네이트, 조수퀴다르, 및 이들의 조합.

[0150]

일부 경우에서, 다른 치료제는 호르몬 유사체, 항호르몬 또는 둘 모두를 포함하고, 이것은 하기로 선택된다: 타목시펜, 토레미펜, 랄록시펜, 폴베스트란트, 메게스트롤 아세테이트, 폴루타미드, 닐루타마이드, 바이칼루타마이드, 아미노글루테티미드, 사이프로테론 아세테이트, 피나스테라이드, 부세렐린 아세테이트, 폴루드로코르티손, 폴루옥시메스테론, 메드록시-프로게스테론, 옥트레오타이드, 및 이들의 조합. 일부 경우에서, 다른 치료제는 1종 이상의 LHRH 효능제 및/또는 길항제를 포함하고, 이것은 하기로 선택된다: 고세렐린 아세테이트, 루프롤라이드 아세테이트, 트립토렐린 파모에이트 및 이들의 조합 및 상기 LHRH 길항제는로 구성된 군으로부터 선택되고 테가렐릭스, 세트로렐릭스, 아바렐릭스, 오자렐릭스, 데가렐릭스 이들의 조합. 일부 경우에서, 다른 치료제는 1종 이상의 성장 인자 억제제를 포함하고, 이것은 하기로 선택된다: 억제제 of: 혈소판 유도된 성장 인자 (PDGF), 섬유아세포 성장 인자 (FGF), 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 표피 성장 인자 (EGF), 인슐린-유사 성장 인자 (IGF), 인간 표피 성장 인자 (HER) 및 간세포 성장 인자 (HGF)이다. 일부 경우에서, 다른 치료제는 인간 표피 성장 인자의 1종 이상의 억제제를 포함하고, 이것은 하기로 선택된다: HER2, HER3, 및 HER4. 일부 경우에서, 다른 치료제는 1종 이상의 티로신 키나제 억제제를 포함하고, 이것은 하기로 선택된다: 세툭시맙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙 및 트拉斯투주맙, 및 이들의 조합. 일부 경우에서, 다른 치료제는 1종 이상의 방향화효소 억제제를 포함하고, 이것은 하기로 선택된다: 아나스트로졸, 레트로졸, 리아로졸, 보로졸, 엑세메스탄, 아타메스탄, 및 이들의 조합. 일부 경우에서, 다른 치료제는 하기로 선택된 항엽산체인 1종 이상의 항대사물질을 포함한다: 메토트렉세이트, 랄티트렉세드, 및 페리미딘 유사체. 일부 경우에서, 다른 치료제는 하기로 선택된 페리미딘 유사체인 1종 이상의 항대사물질을 포함한다: 5-플루오로우라실, 카페시타빈 및 쟈시타빈. 일부 경우에서, 다른 치료제는 하기로 선택된 퓨린 및/또는 아데노신 유사체인 1종 이상의 항대사물질을 포함한다: 머캅토퓨린, 티오구아닌, 클라드리빈 및 펜토스타틴, 사이타라빈, 플루다라빈, 및 이들의 조합. 일부 경우에서, 다른 치료제는 하기로 선택된 종 이상의 항종양 항생제를 포함한다: 안트라주기린, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 및 이다루비신, 미토마이신-C, 블레오마이신, 닉티노마이신, 폴리카마이신, 스트렙토조신 및 이들의 조합. 일부 경우에서, 다른 치료제는 하기로 선택된 1종 이상의 백금 유도체를 포함한다: 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴 및 이들의 조합. 일부 경우에서, 다른 치료제는 하기로 선택된 1종 이상의 알킬화제를 포함한다: 에스트라무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 클로르암부실, 부설판, 다카바진, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 테모졸로마이드, 니트로소우레아, 및 이들의 조합. 일부 경우에서, 다른 치료제는 하기로 선택된 니트로소우레아를 포함한다: 카무스틴, 로무스틴, 티오텐파, 및 이들의 조합. 일부 경우에서, 다른 치료제는 하기로 선택된 세포분열저지성 제제를 포함한다: 빈카 알카로이드 및 탁산. 일부 경우에서, 다른 치료제는 하기로 선택된 1종 이상의 탁산을 포함한다: 파클리탁센, 도세탁센, 및 이들의 조합. 일부 경우에서, 다른 치료제는 하기로 선택된 1종 이상의 빈카 알카로이드를 포함한다: 빈블라스틴, 빈데신, 비노렐빈, 빙크리스틴, 및 이들의 조합. 일부 경우에서, 다른 치료제는 에피포도필로톡신인 1종 이상의 토포이소머라제 억제제를 포함한다. 일부 경우에서, 다른 치료제는 하기로 선택된 1종 이상의 에피포도필로톡신을 포함한다: 에토포시드

및 에토포포스, 테니포시드, 암사크린, 토포테칸, 이리노테칸, 미톡산트론, 및 이들의 조합. 일부 경우에서, 다른 치료제는 하기로 선택된 1종 이상의 세린/트레오닌 키나제 억제제를 포함한다: PDK 1 억제제, B-Raf 억제제, mTOR 억제제, mTORC1 억제제, PI3K 억제제, 이중 mTOR/PI3K 억제제, STK 33 억제제, AKT 억제제, PLK 1 억제제, CDK의 억제제, 오로라 키나제 억제제, 및 이들의 조합. 일부 경우에서, 다른 치료제는 PTK2/FAK 억제제인 1종 이상의 티로신 키나제 억제제를 포함한다. 일부 경우에서, 다른 치료제는 하기로 선택된 1종 이상의 단백질 단백질 상호작용 억제제를 포함한다: IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX 및 이들의 조합. 일부 경우에서, 다른 치료제는 하기로 선택된 1종 이상의 라파마이신 유사체를 포함한다: 에버롤리무스, 템시롤리무스, 리다포롤리무스, 시롤리무스, 및 이들의 조합. 일부 경우에서, 다른 치료제는 하기로 선택된 1종 이상의 치료제를 포함한다: 아미포스틴, 아나그렐라이드, 클로드로네이트, 필그라스틴, 인터페론, 인터페론  $\alpha$ , 류코보린, 리툭시맙, 프로카마진, 레바미솔, 메스나, 미토탄, 팔미드로네이트 및 포르피며, 및 이들의 조합. 일부 경우에서, 다른 치료제는 하기로 선택된 1종 이상의 치료제를 포함한다: 2-클로로데스옥시아데노신, 2-플루오로데스옥시-시티딘, 2-메톡시오에스트라디올, 2C4,3-알레틴, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-에틸-10-하이드록시캄프토테신, 16-아자-에포틸론 B, A 105972, A 204197, 아비라테론, 알데스류킨, 알리트레티노인, 알로벡틴-7, 알트레타민, 알보시닙, 아모나파이드, 안트라피라졸, AG-2037, AP-5280, 아파지쿠온, 아포민, 아라노스, 아르글라빈, 아르족시펜, 아타메스탄, 아트라센탄, 아우리스타틴 PE, BT-199 (베네토클락스), ABT-263 (나비토클락스), AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (가니투맙), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (셀루메티닙), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (파마세르팁), 아바스틴, AZD-2014, 아자시티딘, 아자에포틸론 B, 아조나파이드, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, 베바시주맙, BEZ-235, 비리코더 디시트레이트, BCX-1777, BKM-120, 블레오신, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (아파티닙, 톰토복), BIBF 1120 (바가테프), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, 블레오마이신산, 블레오마이신 A, 블레오마이신 B, 브리바닙, 브리오스타틴-1, 보르테조닙, 브로스탈리신, 부설판, BYL-719, CA-4 프로드러그, CA-4, CapCell, 칼시트리올, 카네르티닙, 칸포스파마이드, 카페시타빈, 카복시프탈라토플라틴, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 세파심, 세플라토닌, 세프트리악손, 셀레콕십, 셀모류킨, 세마도틴, CH4987655/RO-4987655, 클로로트리아니센, 실렌지타이드, 사이클로스포린, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, 클로파라빈, 콜하친, 콤브레타스타틴 A4, COT 억제제, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 크립토파이신 52, CTP-37, CTLA-4 단클론성 항체, CP-461, CV-247, 시아노모폴리노독소루비신, 사이타라빈, D 24851, 데시타빈, 데옥소루비신, 데옥시코포르마이신, 멜시펩타이드, 데스옥시에포틸론 B, 덱사메타손, 텍스라족산, 디에틸스틸베스트롤, 디플로모테칸, 디독스, DMDC, 돌라스타틴 10, 도라니다졸, DS-7423, E7010, E-6201, 에다트렉사트, 에도트레오타이드, 에파프록시랄, 에플로니틴, EGFR 억제제, EKB-569, EKB-509, 엔자스타우린, 엔잘루타마이드, 엘사미트루신, 에포틸론 B, 에프라투주맙, ER-86526, 에를로티닙, ET-18-OCH3, 에티닐시티딘, 에티닐오에스트라디올, 엑사테칸, 엑사테칸 메실레이트, 엑세메스탄, 엑시서린드, 펜레티나이드, 피지투무맙, 플록수리딘, 엽산, FOLFOX, FOLFOX4, 폴피리, 포르메스탄, 포테무스틴, 갈라루비신, 갈륨 말톨레이트, 게피티닙, 쟈투주맙, 지마테칸, 글루포스파마이드, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (픽트렐리십), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT 면역원, GMK, GPX-100, gp100-펩타이드백신, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (트라메티닙), GSK-2118436 (다브라페닙), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, 그라니세트론, 헤르셉틴, 헥사메틸멜라민, 히스타민, 호모하링토닌, 하이알루론산, 하이드록시우레아, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이반드로네이트, 이브루티닙, 이브리투모맙, 이다트렉세이트, 이데네스트롤, IDN-5109, IGF-1R 억제제, IMC-1C11, IMC-A12 (식수투무맙), 이뮤놀, 인디설람, 인터페론  $\alpha$ -2a, 인터페론  $\alpha$ -2b, 폐길화된 인터페론  $\alpha$ -2b, 인터류킨-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, 이오나파르닙, 이필리무맙, 이프로풀라틴, 이로풀렌, 이소호모할리콘드린-B, 이소플라본, 이소트레티노인, 익사베필론, JRX-2, JSF-154, J-107088, 접합된 에스트로겐, 카할리드 F, 케토코나졸, KW-2170, KW-2450, 로바풀라틴, 레플루노마이드, 레노그라스팀, 류프롤라이드, 류포렐린, 렉시드로남, LGD-1550, 리네졸라이드, 루테튬 텍사파이린, 로메트렉솔, 로소크산트론, LU 223651, 루르토테칸, LY-S6AKT1, LY-2780301, 마포스파마이드, 마리마스타트, 메클로로에타민, MEK 억제제, MEK-162, 메틸테스토스테론, 메틸프레드니솔론, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, 미도스타우린, 미노드론산, 미토마이신, 미보불린, MK-2206, MK-0646 (달로투주맙), MLN518, 모덱사핀 가돌리늄, MS-209, MS-275, MX6, 네리드로네이트, 네라티닙, 넥사바르, 네오바스타트, 닐로티닙, 니메실라이드, 니트로글리세린, 놀라트렉세드, 노렐린, N-아세틸시스테인, O6-벤질구아닌, 오블리메르센, 오메프라졸, 온코파아지, oncoVEXGM-CSF, 오르미플라틴, 오르타탁셀, OX44 항체, OSI-027, OSI-906 (린시티닙), 4-IBB 항체, 옥산트라졸, 에스트로겐, 파니투무맙, 파투필론, 페그필그라스팀, PCK-3145, 페그필그라스팀, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, PD-1 항체, PEG-파클리탁셀, 알부민-

안정화된 파클리탁셀, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, 펠리티닙, 페메트렉세드, 펜트릭스, 폐리포신, 페릴릴알코올, 페르투주맙, PI3K 억제제, PI3K/mTOR 억제제, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (베무라페닙), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, 피코플라틴, 피발로일옥시메틸부티레이트, 핀산트론, 펜옥소디올 O, PKI166, 플레비트렉세드, 폴리카마이신, 폴리프렌산, 포르피로마이신, 프레드니손, 프레드니솔론, 퀴나메드, 퀴누프리스틴, R115777, RAF-265, 라모세트론, 란페르나제, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, 레베카마이신 유사체, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 레비미드, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, 라이족신, rhu-MAb, 림파베이트, 리센드로네이트, 리툭시맙, 로바투무맙, 로페콕십, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, 루비다준, 루비테칸, R-플루르바이프로펜, RX-0201, S-9788, 사바루비신, SAHA, 사르그라모스팀, 사트라플라틴, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, 세무스틴, 세오칼시톨, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, 소라페닙, 스피로플라틴, 스쿠알라민, 수베라닐로하이드록산, 수텐트, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, 타세디날린, 탈라포르핀, 타르세바, 타리퀴타, 타시술람, 탁소테르, 탁소프렉신, 타자로텐, 테가푸르, 테모졸라마이드, 테스밀리펜, 테스토스테론, 테스토스테론 프로피오네이트, 테스밀리펜, 테트라플라틴, 테트로도톡신, 테자시타빈, 탈리도마이드, 테랄록스, 테라루비신, 티말파신, 티벳타신, 티아조퓨린, 티피파르닙, 티라파자민, 토클라데신, 토뮤텍스, 토레모핀, 트라백테딘, Trans중간-107, 트랜스레틴산, 트라스투주맙, 트레멜리무맙, 트레티노인, 트리아세틸우리딘, 트리아핀, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, TLK-286TXD 258, 타이커브/타이버브, 유로시딘, 발루비신, 바탈라닙, 빙크리스틴, 빙풀루닌, 빙루리진, WX-UK1, WX-554, 벡티빅스, 젤로다, 크셀록스, 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, 콜레드로네이트, 조수퀴다르, 및 이들의 조합.

[0151]

일 구현예에서, 다른 치료제는 스테로이드를 포함하되, 이 스테로이드는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 엑사메타손, 프레드니솔론, 메틸 프레드니솔론, 프레드니손, 하이드로코르티손, 트리암시놀론, 베타메타손, 및 코르티바졸. 일 구현예에서, 다른 치료제는 항-구토제를 포함한다. 항-구토제는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 5-HT3 수용체 효능제 (예를 들면, 돌라세트론, 그라니세트론, 온단세트론, 트로피세트론, 팔로노세트론, 및 미타자핀), 도파민 효능제 (예를 들면, 돔페리돈, 올란자핀, 드로페리돌, 할로페리돌, 클로르프로마진, 프로클로르페라진, 알리자프라이드, 프로클로르페라진, 및 메토클로프라마이드), NK1 수용체 길항제 (예를 들면, 아프레피탄트 및 카소피탄트), 항히스타민제 (예컨대 주기리진, 디펜히드라민, 디멘하이드리네이트, 독실아민, 메클리진, 프로메타진, 하이드록시진), 칸나비노이드 (예를 들면, 칸나비스, 드로나비놀, 나빌론, 및 사티벡스), 벤조디아제핀 (예를 들면, 미다졸람 및 로라제팜), 항콜린제 (예를 들면, 히오신), 트리메토벤즈아미드, 생강, 에메트롤, 프로포폴, 박하, 뮤스시몰, 및 아지웨인.

[0152]

일부 구현예에서, 다른 치료제는 유사분열 억제제를 포함하는 항암제를 포함한다. 일 구현예에서, 유사분열 억제제는 탁산을 포함한다. 일 구현예에서, 유사분열 억제제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 탁산을 포함한다: 파클리탁셀 및 도세탁셀.

[0153]

일 구현예에서, 약제학적 조성물은 이미프리돈, 예컨대 ONC201 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 및 적어도 1종의 항암제를 포함하고, 이 항암제는 하기 중 하나 이상을 비제한적으로 포함한다: 아시비신, 아클라루비신, 아코다졸, 아크로닌, 아도젤레신, 알데스류킨, 알리트레티노인, 알로퓨리놀, 알트레타민, 암보마이신, 아메탄트론, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나스트로졸, 안트라마이신, 삼산화비소, 아스파라기나제, 아스페를린, 아자시티딘, 아제테파, 아조토마이신, 바티마스테이트, 벤조데파, 베바시주맙, 바이칼루타마이드, 비스안트렌, 바이스나파이드 디메실레이트, 바이겔레신, 블레오마이신, 브레퀴나르, 브로페리민, 부설판, 카티노마이신, 칼루스테론, 카페시타빈, 카라세마이드, 카르베티머, 카보플라틴, 카르무스틴, 카루비신, 카르젤헤신, 세데핀꼴, 셀레콕십, 클로르암부실, 사이클로메이신, 시스플라틴, 클라드린, 크리스나톨 메실레이트, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 테시타빈, 텍소르파플라틴, 데자구아닌, 데자구아닌 메실레이트, 디아지쿠온, 도세탁셀, 독소루비신, 드롤록시펜, 드로모스타놀론, 두아조마이신, 테다트렉세이트, 에플로미틴, 엘사미트루신, 엔로플라틴, 엔프로메이트, 에피프로피딘, 에피루비신, 에르볼로졸, 에소루비신, 에스트라무스틴, 에타니다졸, 에토포시드, 에토프린, 파드로졸, 파자라빈, 펜레티나이드, 폴록수리딘, 폴루다라빈, 폴루오로우라실, 폴루로시타빈, 포스퀴돈, 포스트리에신, 폴베스트란트, 쟁시타빈, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파마이드, 일모포신, 인터류킨 II (재조합 인터류킨 II 또는 rIL2를 포함하는 IL-2), 인터페론  $\alpha$ -2a, 인터페론  $\alpha$ -2b, 인터페론  $\alpha$ -n1, 인터페론  $\alpha$ -n3, 인터페론 베타-Ia, 인터페론 감마-Ib, 이프로플라틴, 이리노테칸, 란레오타이드, 레트로졸, 류프롤라이드, 리아로졸, 로메트렉솔, 로무스틴, 로소크산트론, 마소프로콜, 메이탄신, 메클로르에타민 하이드로클로라이드, 메게스트롤, 멜렌게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메노가릴, 머캅토퓨린, 메토트렉세이트, 메토프린, 메투레데파, 미틴도마이

드, 미토카르신, 미토크로민, 미토길린, 미토말신, 미토마이신, 미토스페르, 미토탄, 미톡산트론, 마이코페놀산, 넬라라빈, 노코다졸, 노갈라마이신, 옴나플라틴, 옥시수란, 파클리탁셀, 페가스파르가스, 펠리오마이신, 웬타무스틴, 페플로마이신, 페르포스파마이드, 피포브로만, 피포설판, 파이록산트론 하이드로클로라이드, 플리카마이신, 플로메스탄, 포르피머, 포르피로마이신, 프레드니무스틴, 프로카바진, 퓨로마이신, 피라조퓨린, 리보프린, 로글레티마이드, 사핀글, 세무스틴, 심트라젠, 스파르포세이트, 스파르소마이신, 스피로게르마늄, 스피로무스틴, 스피로플라틴, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 셜로페누르, 탈리소마이신, 타목시펜, 테코갈란, 테가푸르, 텔록산트론, 테모포르핀, 테니포시드, 테록시론, 테스토락톤, 티아미프린, 티오구아닌, 티오태파, 티아조퓨린, 티라파자민, 토포테칸, 토래미펜, 트레스톨론, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, 트립토렐린, 투불로졸, 우라실 머스타드, 우레데파, 바프레오타이드, 베르테포르핀, 빙블라스틴, 빙크리스틴 셀페이트, 빙데신, 비네피딘, 빙글리시네이트, 빙류로신, 비노렐빈, 빙로시딘, 빙졸리딘, 보로졸, 제니플라틴, 지노스타틴, 콜레드로네이트, 조루비신 및 이들의 조합.

[0154] 적합한 항암제의 예는 Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., edited by Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman, McGraw Hill Professional, 2010에서 기재된 것들을 포함한다.

[0155] 일부 예시적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 이미프리돈의 염 (예를 들어, 일- 또는 이-염), 예를 들어, ONC201, 또는 그것의 유사체 및 적어도 하나의 다른 치료제를 포함하고, 상기 다른 치료제는 항-혈관형성제, 예를 들어, 베바시주맙을 포함한다. 일 구현예에서, 항-혈관형성제는 하기로부터 선택된다: 아플리베르셉트, 악시티닙, 안지오스타틴, 엔도스타틴, 16kDa 프로락틴 단편, 라미닌 웨პ타이드, 파이브로넥틴 웨პ타이드, 조직 메탈로프로테이나제 억제제 (TIMP 1, 2, 3, 4), 플라스미노겐 활성제 억제제 (PAI-1, -2), 종양 괴사 인자  $\alpha$ , (고용량, 인비트로), TGF- $\beta$ 1, 인터페론 (IFN-  $\alpha$ , - $\beta$ ,  $\gamma$ ), ELR-CXC 캐모카인, IL-12; SDF-1; MIG; 혈소판 인자 4 (PF-4); IP-10, 트롬보스폰딘 (TSP), SPARC, 2-메톡시오에스트라디올, 프롤리페린-관련된 단백질, 수라민, 소라페닙, 레고라페닙, 탈리도마이드, 코르티손, 리노마이드, 푸마길린 (AGM-1470; TNP-470), 타목시펜, 레티노이드, CM101, 텍사메타손, 백혈병 억제 인자 (LIF), 헤지혹 억제제 및 이들의 조합.

[0156] 약제학적 조합물은 제1 및 제2 치료제를 임의의 원하는 비로 포함할 수 있고, 단, 상승작용 또는 협력 효과가 여전히 일어난다. 상승작용 약제학적 조합물은 바람직하게는 제1 및 제2 치료제를 약 1:9 내지 약 9:1의 비로 함유한다. 일 구현예에서, 상승작용 조합물은 제1 및 제2 치료제를 약 1:8 내지 약 8:1, 약 1:7 내지 약 7:1, 약 1:6 내지 약 6:1, 약 1:5 내지 약 5:1, 약 1:4 내지 약 4:1, 약 1:3 내지 약 3:1, 또는 약 1:2 내지 약 2:1의 비로 함유한다. 일 구현예에서, 상승작용 조합물은 치료제를 대략 1:1의 비로 함유한다.

[0157] 일 구현예에서, 제2 치료제는 하기로부터 선택된다: 알로퓨리놀, 삼산화 비소, 아자시티딘, 보르테조립, 베바시주맙, 카페시타빈, 카보플라틴, 셀레록십, 클로르암부실, 클로파라빈, 사이타라빈, 다카바진, 다우노루비신 HCl, 도세탁셀, 독소루비신 HCl, 플록수리딘, 쟈시타빈 HCl, 하이드록시우레아, 이포스파마이드, 이마티닙 메실레이트, 익사베필론, 레날리도마이드, 메게스트롤 아세테이트, 메토트렉세이트, 미토탄, 미톡산트론 HCl, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 프랄라트렉세이트, 로미헵신, 소라페닙, 스트렙토조신, 타목시펜 시트레이트, 토포테칸 HCl, 트레티노인, 반데타닙, 비스모데깁, 보리노스타트, 및 이들의 조합.

[0158] 일 구현예에서, 제2 치료제는 소분자 다중-키나제 억제제, 예를 들어, 소라페닙 또는 레고라페닙을 포함한다. 일 구현예에서, 제2 치료제는 헤지혹 경로 억제제, 예를 들어, 비스모데깁을 포함한다. 일 구현예에서, 제2 치료제는 아래의 표 2로부터 선택된 약물을 포함한다.

표 2: 약물의 부류

| 약물의 부류         | 예   |
|----------------|---|
| 퓨린 유사체         | 알로퓨리놀, 옥시퓨리놀, 클로파라빈, 및 티소퓨린   |
| 피리미딘 유사체       | 5-플루오로우라실, 플록수리딘 (FUDR), 카페시타빈, 사이타라빈, 6-아자우라실 (6-AU), 및 쟈시타빈 (젠파르)   |
| 프로테아솜 억제제      | 보르테조닙, 카르필조닙, 세디라닙, 디설피람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라마이드 A, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, 에폭소마이신, 및 MG132.                        |
| 항-혈관신생         | 베바시주맙, 아플리베르셉트, 수니티닙, 소라페닙, 파조파닙, 반데타닙, 카보잔티닙, 악시티닙, 포나티닙, 레고라페닙, 라니비주맙, 라파티닙, 및 반데타닙.  |
| 백금계 항신생물성 약물   | 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 피코플라틴, 네다플라틴, 및 트라이플라틴.   |
| COX-2 억제제      | 셀레콕십, 발데콕십 (벡스트라), 파레콕십 (다이나스타트), 루미라콕십, 에토리콕십, 및 로페콕십.   |
| 질소 머스타드        | 사이클로포스파마이드, 클로르암부실, 우라무스틴, 이포스파마이드, 멜팔란, 벤다무스틴, 및 무스틴.  |
| 알킬화제           | 사이클로포스파마이드, 메클로르에타민 또는 무스틴 (HN2) (상표명 Mustardgen), 우라무스틴 또는 우라실 머스타드, 멜팔란, 클로르암부실, 이포스파마이드, 벤다무스틴, 카무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 및 부설판. |
| 안트라사이클린        | 다우노루비신 (다우노마이신), 다우노루비신 (리포좀), 독소루비신 (아드리아마이신), 독소루비신 (리포좀), 에피루비신, 이다루비신, 발루비신, 및 미톡산트론.                                     |
| 탁산             | 파클리탁셀 (탁솔), 도세탁셀 (탁소테르), 및 알부민-결합된 파클리탁셀 (아브락산).  |
| 뉴클레오타이드 합성 억제제 | 메토트렉세이트, 프랄라트렉세이트, 하이드록시우레아, 및 5-플루오로데옥시우리딘, 3,4-디하이드록시벤질아민.  |
| Bcr-abl 억제제    | 이마티닙, 닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙 및 포나티닙.  |
| 다른             | 삼산화 비소, 탈리도마이드, 레블리미드, 및 미토탄.   |
| 토포이소머라제 억제제    | 암사크린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 독소루비신, 토포테칸 (하이캄틴), 이리노테칸 (CPT-11, 캄프토사르), 엑사테칸, 루르토테칸, ST 1481, CKD 602, ICRF-193, 및 게니스테인. |

| 약물의 부류       | 예  |
|--------------|--|
| HDAC 억제제     | 보리노스타트 (SAHA), 로미뎁신 (Istodax), 파노비노스타트 (LBH589), 발프로산 (Mg 발프로에이트로서), 벨리노스타트 (PXD101), 모세티노스타트 (MGCD0103), 아벡시노스타트 (PCI-24781), 엔티노스타트 (MS-275), SB939, 레스미노스타트 (4SC-201), 기비노스타트, 쿼시노스타트 (JNJ-26481585), CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215, ME-344, 세포라판, 케베트린, 및 ATRA. |
| 다중-키나제 억제제   | 소라페닙, 레고라페닙, 및 반데타닙.   |
| 호르몬 요법       | 타목시펜, 토레미펜, 아리미덱스 (아나스트로졸), 아로마신 (액세메스탄), 페마라 (레트로졸), 및 풀베스트란트 (파슬로덱스).  |
| 헤지혹 신호전달 억제제 | 비스모데깁, BMS-833923, IPI-926, LDE-225, PF-04449913, LEQ 506, 및 TAK-441.  |
| 체크포인트 억제제    | 옵디보 (니볼루맙), 더발루맙 (Medi4736), 키트루다 (펨브롤리주맙, MK3475), BGB-A317, AMP-224, PDR001, REGN 281, 아테졸리주맙 (MPDL3280A), 피딜리주맙 (BMS-936559, CT-011, ONO-4538), 아벨루맙 (MSB0010718 C), 예르보이 (이필리무맙), 트레멜리무맙   |
| BCL2 억제제     | AT-101, Bcl-2/xL 억제제, 나비토클락스 (ABT-263), 베네토클락스 (ABT-199), 아포고시풀, PTN1258, 오바토클락스, G3139  |

[0160]

[0161] 일 구현예에서, 제2 치료제는 종양 괴사 인자-관련된 세포자멸사-유도 리간드 (TRAIL) 수용체를 표적으로 하는 약물을 포함한다. 일 구현예에서, 제2 치료제는 하나 이상의 TRAIL 수용체를 활성화하는 재조합 TRAIL 또는 작용적 항체를 포함한다. 일 구현예에서, 제2 치료제는 DR4, DR5 또는 둘 모두에 의한 신호전달을 활성화하는 하나 이상의 항체 또는 재조합 TRAIL 을 포함한다. 일 구현예에서, 제2 치료제는 AMG-655, LBY-135, 마파투무맙, 렉사투무맙, 아포맙, 및 rhApo2L/TRAIL 중 하나 이상을 포함한다. 일 구현예에서, 제2 치료제는 캄프토데신, 5-FU, 카페시타빈, 시스플라틴, 독소루비신, 이리노테칸, 파클리탁셀, 시스플라틴, 보르테조맙, BH3I-2, 리툭시맙, 방사선, 트리테르페노이드, 소라페닙, 켐시타빈, HDAC 억제제, 카보플라틴, T-101 (고시풀 유도체), ABT-263, ABT-737, 및 GX-15-070 (오바토클락스), 보리노스타트, 세툭시맙, 파니투무맙, 베바시주맙, 가니투맙, 인터페론 감마, 소라페닙, XIAP 길항제, Bcl-2 길항제, 및 Smac 모방체로부터 선택된 활성제를 포함한다.

[0162]

## VI. 용량

[0163]

일 구현예에서, 약제학적 조성물은 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 40, 50, 60, 또는 100 mg 내지 약 2000 mg; 약 4, 5, 6, 또는 10 mg 내지 약 200 mg; 또는 약 0.4, 0.5, 0.6, 또는 1 mg 내지 약 20 mg 범위의 용량을 포함하되, 상기 중량은 그것의 유리 염기성 형태 중화합물을 기준으로 할 수 있다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 50 mg 내지 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 또는 2000 mg; 약 5 mg 내지 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 및 200 mg; 또는 약 0.5 mg 내지 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 및 20 mg 범위의 용량 수준으로 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 40 mg 내지 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 또는 2000 mg; 약 4 mg 내지 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200 mg; 또는 약 0.4 mg 내지 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 및 20 mg 범위의 용량 수준으로 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 60 mg 내지 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 또는 2000 mg; 약 6 mg 내지 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160,

170, 180, 190, 또는 200 mg; 또는 약 0.6 mg 내지 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 mg 범위의 용량 수준으로 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 100 mg 내지 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 mg, 또는 2000 mg; 약 10 mg 내지 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200 mg; 또는 약 1 mg 내지 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 mg 범위의 용량 수준으로 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 200 mg 내지 약 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 또는 2000 mg; 약 20 mg 내지 약 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200 mg; 또는 약 2 mg 내지 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 mg 범위의 용량 수준으로 포함하는데, 이는 그것의 유리 염기성 형태의 화합물을 기준으로 한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 400 mg 내지 약 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 또는 2000 mg; 약 40 mg 내지 약 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200 mg; 또는 약 4 mg 내지 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 mg 범위의 용량 수준으로 포함하느데, 이는 그것의 유리 염기성 형태의 화합물을 기준으로 한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 50 mg 내지 약 60, 70, 80, 90, 또는 100 mg; 약 60 mg 내지 약 70, 80, 90, 또는 100 mg; 약 70 mg 내지 약 80, 90 또는 100 mg, 약 80 mg 내지 약 90 또는 100 mg; 약 90 mg 내지 약 100 mg; 약 5 mg 내지 약 6, 7, 8, 9, 또는 10 mg; 약 6 mg 내지 약 7, 8, 9, 또는 10 mg; 약 7 mg 내지 약 8, 9 또는 10 mg, 약 8 mg 내지 약 9 또는 10 mg; 약 9 mg 내지 약 10 mg; 약 0.5 mg 내지 약 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 또는 1 mg; 약 0.6 mg 내지 약 0.7, 0.8, 0.9, 또는 1 mg; 약 0.7 mg 내지 약 0.8, 0.9 또는 1 mg, 약 0.8 mg 내지 약 0.9 또는 1 mg; 또는 약 0.9 mg 내지 약 1 mg 범위의 용량 수준으로 포함한다.

[0164]

일 구현예에서, 약제학적 조성물은 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg; 0.1 mg/kg 내지 약 4 mg/kg; 또는 0.01 mg/kg 내지 약 0.40 mg/kg 범위의 용량 수준으로 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9 mg/kg 내지 약 10, 20, 30, 또는 40 mg/kg; 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 또는 19 mg/kg 내지 약 20, 30, 또는 40 mg/kg; 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 또는 29 mg/kg 내지 약 30 또는 40 mg/kg; 약 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 또는 39 mg/kg 내지 약 40 mg/kg; 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 또는 0.9 mg/kg 내지 약 1, 2, 3, 또는 4 mg/kg; 약 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 또는 1.9 mg/kg 내지 약 2, 3, 또는 4 mg/kg; 또는 약 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 또는 3.9 mg/kg 내지 약 4 mg/kg; 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09 mg/kg 내지 약 0.10, 0.20, 0.30, 또는 0.40 mg/kg; 약 0.10, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 또는 0.19 mg/kg 내지 약 0.20, 0.30, 또는 0.40 mg/kg; 약 0.20, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24, 0.25, 0.26, 0.27, 0.28, 또는 0.29 mg/kg 내지 약 0.30 또는 0.40 mg/kg; 또는 약 0.30, 0.31, 0.32, 0.33, 0.34, 0.35, 0.36, 0.37, 0.38, 또는 0.39 mg/kg 내지 약 0.40 mg/kg 범위의 용량 수준으로 포함한다.

[0165]

일 구현예에서, 약제학적 조성물은 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 37.5 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 1500 mg/m<sup>2</sup>; 약 3.75 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>; 또는 약 0.4 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 15 mg/m<sup>2</sup> 범위의 용량으로 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695,

700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, 1000, 1005, 1010, 1015, 1020, 1025, 1030, 1035, 1040, 1045, 1050, 1055, 1060, 1065, 1070, 1075, 1080, 1085, 1090, 1095, 1100, 1105, 1110, 1115, 1120, 1125, 1130, 1135, 1140, 1145, 1150, 1155, 1160, 1165, 1170, 1175, 1180, 1185, 1190, 1195, 1200, 1205, 1210, 1215, 1220, 1225, 1230, 1235, 1240, 1245, 1250, 1255, 1260, 1265, 1270, 1275, 1280, 1285, 1290, 1295, 1300, 1305, 1310, 1315, 1320, 1325, 1330, 1335, 1340, 1345, 1350, 1355, 1360, 1365, 1370, 1375, 1380, 1385, 1390, 1395, 1400, 1405, 1410, 1415, 1420, 1425, 1430, 1435, 1440, 1445, 1450, 1455, 1460, 1465, 1470, 1475, 1480, 1485, 1490, 1495 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 1500 mg/m<sup>2</sup>; 약 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 또는 149 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>; 또는 약 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 또는 14.5 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 15 mg/m<sup>2</sup> 범위의 용량으로 포함한다.

[0166]

## VII. 투약 형태

[0167]

본 명세서에서 기재된 방법에서 사용되는 적합한 약제학적 조성물은 환자에게 투여될 수 있는 투약 형태로 제형화될 수 있다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 투약량 단위 또는 비경구 투약량 단위의 형태이다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 투약량 단위의 형태이다. 일 구현예에서, 경구 투약량 단위은 투여되는 치료제의 독성을 감소시키기 위해 예정된 기간에 걸쳐 대상체에게 투여되는 몇 개의, 더 작은 용량으로 분획화된다. 일 구현예에서, 경구 투약량 단위은 복수의 입자, 파립, 펠렛, 소형 정제 또는 정제를 포함할 수 있는 조절 방출 제형을 포함하는 정제 또는 캡슐에 의해 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 비경구 투약량 단위의 형태이다. 일 구현예에서, 비경구 투약량 단위는 정맥내 (IV), 피하 (SC), 및 근육내 (M), 직장 (PR) 및 경피 투약량 단위로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 본 조성물은 멀균된 용액, 혼탁액, 좌약, 정제 및 캡슐로 구성된 군으로부터 선택된 투약 형태이다. 일 구현예에서, 본 조성물은 정제, 타원형 당의정, 캡슐, 로젠지, 시럽, 액체, 혼탁액 및 엘리시르로 구성된 군으로부터 선택된 경구 투약 형태이다. 일 구현예에서, 본 조성물은 정제, 하드 캡슐, 연질 젤라틴 캡슐, 비드, 과립, 응집하다, 분말, 겔, 고형물 및 반-고체로 구성된 군으로부터 선택된 경구 투약 형태이다.

[0168]

일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법에서 사용되는 약제학적 조성물의 적합한 형태는 피부 국소 투여에 적합한 피부과 조성물을 포함한다. 예를 들어, 피부과 조성물은 화장용으로 또는 약제학적으로 허용가능한 매질을 포함한다. 국소 투여용 피부과 조성물은 연고, 로션, 크림, 젤, 드롭스, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 종래의 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 오일성 베이스, 중점제, 피부 인해서는 필요하거나 바람직할 수 있어서, 사용될 수 있다. 적합한 인해서의 예는 하기를 포함한다: 에테르 예컨대 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (TRANSCUTOL®로서 상업적으로 이용가능) 및 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르; 계면활성제 예컨대 나트륨 라우레이트, 나트륨 라우릴 세레이트, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 벤즈알코늄 염화물, 폴록사머 (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80), 및 레시틴 (US 특허 4,783,450); 알코올 예컨대 에탄올, 프로판올, 옥탄올, 벤질 알코올; 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 에스테르 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트; 아미드 및 다른 질소성 화합물 예컨대 우레아, 디메틸아세트아미드 (DMA), 디메틸포름아미드 (DMF), 2-페롤리돈, 1-메틸-2-페롤리돈, 에탄올아민, 디에탄올아민 및 트리에탄올아민; 테르펜; 알카논; 및 유기 산, 특히 시트르산 및 석신산. AZONE® 및 셀폭사이드 예컨대 DMSO 및 C1OMSO가 또한, 사용될 수 있지만, 덜 바람직하다.

[0169]

일 구현예에서, 약제학적 조성물은 지속 방출 형태, 조절 방출 형태, 지연 방출 형태 및 반응 방출 형태로 구성된 군으로부터 선택된 투약 형태이다.

[0170]

## VIII. 사용 방법

[0171]

본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 암 (예를 들어, 결장직장, 뇌, 및 교모세포종)를 포함하는 많은 질환 상태를 치료하는데 유용하다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 안구 흑색종, 결합조직형성 원형 세포 종양, 연골육종, 연수막성 질환, 미만성 큰 B-세포 림프종, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 부신피질 암종, AIDS-관련된 암, AIDS-관련된 림프종, 항문 또는 직장암, 맹장암, 별아교세포종, 및 비정형 기형/횡문근양 종양. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 기저 세포 암종, 기저 세포 모반 증후군, 골린-모반 증후군, 담도암, 방광암, 골암, 골육종 및 악성 섬유질 조직구종, 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 베킷 림프종, 및 척수 종양. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 유암종, 미공지된 1차의 암종, 중추신경계 비정형 기형/횡문근양 종양, 연수막성 질환, 중추신경계 배아 종양, 중추신경계 림프종, 자궁경부암, 척색종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수증 식성 장애, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 및 피부 T-세포 림프종 (세자리 증후군 및 균상식육종 (MF) 포함). 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 중추신경계의 배아 종양, 자궁내막 암, 상의모세포종, 뇌실막세포종, 식도암, 유잉 육종 계열의 종양, 두개외 생식세포 종양, 고환외 생식세포 종양, 간의 담도암, 및 안구내 흑색종 및 망막모세포종을 포함하는 안암. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 담낭암, 위(위) 암, 위장 유암종, 위장 기질 종양 (GIST), 생식세포 종양, 임신성 음모성 종양, 및 신경아교종. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 모발 세포 백혈병, 두경부 암, 간세포 (간) 암, 조직구증, 호지킨 림프종, 및 하인두 암으로 구성된 군으로부터 선택된 암. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 카포시 육종 및 신장 (신장 세포) 암. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 랑게르ハン스 세포 조직구증, 후두 암, 입술 및 구강 암, 간암, 비-소세포 폐암, 및 소세포 폐암을 포함하는 폐암, 비-호지킨 림프종, 및 1차 중추신경계 림프종. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 발덴스트룀 거대글로불린혈증 (림프형질세포 림프종), 뼈의 악성 섬유질 조직구종 및 골육종, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종, 머켈 세포 암종, 중피종, 전이성 편평상피 목 암 with 잠복 원발, 다중 내분비 신조직형성 증후군, 입 암, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상식육종, 골수이 형성 증후군, 복합 핵형, 급성기 백혈병, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종, 및 골수증식성 장애. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 암. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 비강 및 부비동 암, 비인두 암, 및 신경교세포종. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 구강암, 입술 및 구강 암, 구강인두 암, 골육종 및 뼈의 악성 섬유질 조직구종, 난소암, 난소 생식세포 종양, 난소 상피성 암, 및 난소 낮은 악성 잠재적 종양. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 퀘장암, 유두종증, 부비동 및 비강 암, 부갑상선암, 음경암, 인두 암, 중간 분화의 송과체 실질 종, 송과체아세포종 및 천막상 원시 신경외배엽성 종양, 뇌하수체 종양, 흥막폐 모세포종, 임신 및 유방암, 1차 중추신경계 림프종, 및 전립선암. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 직장암, 신장 세포 (신장) 암, 신우 및 요관으로 구성된 군으로부터 선택된 암, 15번 염색체 상의 NUT 유전자를 수반하는 기도 암종, 망막모세포종, 및 횡문근육종. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 고등급 전립선암을 치료하기 위해 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 저등급 전립선암을 치료하기 위해 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 거세-저항성 전립선암을 치료하기 위해 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 신경계 종양을 치료하기 위해 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 중추신경계 종양을 치료하기 위해 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 말초 신경계 종양을 치료하기 위해 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 부신경절 종을 치료하기 위해 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 크롬친화세포종을 치료하기 위해 사용된다.

[0172]

시험관내 모델에서, 동물 모델에서, 및 인간 임상시험에서 화합물 (1) (ONC201)은 넓은 항암 활성, 있다면, 적은 역효과를 포함하는 저독성, 낮은 유전독성, 및 경구 생체이용률을 포함하는 높은 생체이용률을 갖는다. 이들 특징은, ONC 201 및 다양한 유사체가 소아 환자에 특히 적합하도록 한다. 이들 특징은 또한, ONC 201 및 다양한 유사체가 만성 요법, 고위험 환자에 적합하도록 하고 오래 지속되는 반응 또는 안정적인 질환을 보장하거나 질환 재발을 예방하도록 한다.

- [0173] 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 소아 암 (예를 들어, 소아 고형 종양, 소아 육종, 소아 유 Ying 육종, 소아 신경아교종, 소아 중추신경계 암, 소아 신경교세포종, 소아 백혈병 및 소아 램프종).
- [0174] 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 증식성 피부 장애 예컨대 건선을 치료하기 위해 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위해 사용된다: 타액샘 암, 육종, 세자리 증후군, 피부암, 안구 암, 피부 암종, 소장 암, 연조직 육종, 편평상피 세포 암종, 잠복 원발 편평상피 목 암, 및 천막상 원시 신경외배엽성 종양. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위해 사용된다: T-세포 램프종, 고환 암, 인후두암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행 세포 암, 및 임신성 용모성 종양. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위해 사용된다: 원발병소 불명의 암종, 원발병소 불명암, 소아기의 희귀 암, 신우 및 요관의 이행 세포 암, 요도 암, 및 자궁 육종. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위해 사용된다: 질암 및 외음부암. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위해 사용된다: 월름스 종양 및 여성의 암.
- [0175] 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 1차 요법 (때때로 1차 요법이라 칭함)으로서 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 2차 요법으로서 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 3차 요법으로서 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 구조 요법으로서 사용된다. 용어 "구조 요법"은, 대상체의 초기 치료 레지멘이 실패하거나 대상체의 병태가 초기 치료에 반응하지 않은 후에 임의의 레지멘을 취할 수 있는 치료제를 의미한다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 구조 요법으로서 사용된다. 구조 요법의 구조 요법의 일 구현예에서, 조성물은 초기 치료의 작용을 방해하는 구조 약물로서 사용된다. 구조 요법의 일 구현예에서, 조성물은 표준 또는 초기 치료에 대한 발달된 저항을 갖는 대상체에 투여되는 구조 약물로서 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 네오아쥬반트 요법으로서 사용된다. 일 구현예에서, 네오아쥬반트 요법은 주요 또는 1차 치료 전에 본 명세서에 기재된 치료제 중 하나 이상의 대상체에의 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 네오아쥬반트 요법은, 주요 또는 1차 치료가 치료를 받고 있는 상기 대상체에게 투여되기 전에 치료되고 있는 암의 크기 또는 정도를 감소시킨다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 아쥬반트 요법으로서 사용된다. 일 구현예에서, 아쥬반트 요법은 본 명세서에 기재된 하나 이상의 치료제의 대상체에의 투여를 포함하고, 여기서 상기 하나 이상의 치료제는 상기 대상체에게 이미 투여되거나 상기 대상체에 함께 투여되거나 상기 대상체에게 후속적으로 투여되는 다른 치료제의 효과를 변형시킨다.
- [0176] 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 약물-약물 상호작용의 감소된 기회를 나타낸다. 일 구현예에서, 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 또는 그것의 유사체는 환자의 신체로부터 제거된 후, 또 다른 약제학적으로 활성제와 상호작용할 수 있다.
- [0177] 일 구현예에서, 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법은 다른 약제학적 제제와의 조합을 용이하게 하는 독성 수분을 나타낸다.
- [0178] 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물은 비제한적으로 특별한 동물 종이다. 일 구현예에서, 방법에 따라 그리고 본 명세서에 기재된 조성물을 사용하여 치료되는 대상체는, be 포유동물 또는 비-포유동물일 수 있다. 일 구현예에서, 포유동물 대상체 포유동물은, 비제한적으로, 인간; 비-인간 영장류; 설치류 예컨대 마우스, 랫트, 또는 기니아 퍼그; 사육된 동물 예컨대 고양이 또는 개; 말, 소, 돼지, 양, 염소, 또는 토끼를 포함한다. 일 구현예에서, 비-포유동물 대상체는, 비제한적으로, 새 예컨대 오리, 거위, 닭, 또는 칠면조를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다. 일 구현예에서, 대상체는 성별 및 임의의 연령일 수 있다. 조성물 및 방법은 또한 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 조성물 및 방법은 또한 면역계를 자극하기 위해 사용될 수 있다.
- [0179] 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물은 대상체의 특정 연령에 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 본 방법에 따라 그리고 본 명세서에 기재된 조성물을 사용하여 치료되는 대상체는 50 세 초과, 55 세 초과, 60 세 초과, 또는 65 세 초과이다. 일 구현예에서, 본 방법에 따라 그리고 본 명세서에 기재된 조성물을 사용하여 치료되는 대상체는 50 세 미만, 55 세 미만, 60 세 미만, 또는 65 세 미만이다.
- [0180] 일 구현예에서, 본 방법에 따라 그리고 본 명세서에 기재된 조성물을 사용하여 치료되는 대상체는 소아 환자이다. 일 구현예에서, 소아 환자는 18 세 미만, 17 세 미만, 16 세 미만, 15 세 미만, 14 세 미만, 13 세 미만, 12 세 미만, 11 세 미만, 10 세 미만, 9 세 미만, 8 세 미만, 7 세 미만, 6 세 미만, 5 세 미만, 4 세 미만, 3

세 미만, 2 세 미만, 1 세 미만이다. 일 구현예에서, 소아 환자는 12 개월 미만, 11 개월 미만, 10 개월 미만, 9 개월 미만, 8 개월 미만, 7 개월 미만, 6 개월 미만, 5 개월 미만, 4 개월 미만, 3 개월 미만, 2 개월 미만, 1 월령 미만이다. 일 구현예에서, 소아 환자는 4 주령 미만, 3 주령 미만, 2 주령 미만, 1 주령 미만이다. 일 구현예에서, 소아 환자는 7 일령 미만, 6 일령 미만, 5 일령 미만, 4 일령 미만, 3 일령 미만, 2 일령 미만, 또는 1 일령 미만이다. 일 구현예에서, 소아 환자는 신생아이다. 일 구현예에서, 소아 환자는 미숙아이다.

[0181] 일 구현예에서, 환자는 45 kg 체중 미만, 40 kg 체중 미만, 35 kg 체중 미만, 30 kg 체중 미만, 25 kg 체중 미만, 20 kg 체중 미만, 15 kg 체중 미만, 14 kg 체중 미만, 10 kg 체중 미만, 5 kg 체중 미만, 4 kg 체중 미만, 3 kg 체중 미만, 2 kg 체중 미만, 또는 1 kg 체중 미만이다.

[0182] 일 구현예에서, 상기 대상체는 적어도 하나의 이전의 치료제를 수용했다. 일 구현예에서 상기 대상체는 적어도 2, 적어도 3, 또는 적어도 4개의 이전의 치료제를 수용했다. 일 구현예에서 이전의 치료제는 이브루티닙, 보르테조닙, 카르필조닙, 테모졸로마이드, 베바시주맙, 사이클로포스파마이드, 하이드록시다우노루비신, 빙크리스틴, 프레드니손, 사이타라빈, 시스플라틴, 리툭시맙, 5-플루오로우라실, 옥살리플라틴, 류코보린, 또는 레날리도마이드이다.

[0183] 일 구현예에서, 상기 대상체는 방사선으로 치료되었다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 수술로 치료되었다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 입양 T-세포 요법으로 치료되었다.

[0184] 일 구현예에서, 암은 이브루티닙, 보르테조닙, 카르필조닙, 테모졸로마이드, 베바시주맙, 사이클로포스파마이드, 하이드록시다우노루비신, 빙크리스틴, 프레드니손, 사이타라빈, 시스플라틴, 리툭시맙, 5-플루오로우라실, 옥살리플라틴, 류코보린, 레날리도마이드, 방사선, 수술, 또는 이들의 조합물에 의한 치료에 더 이상 반응하지 않는다.

[0185] 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 정상 세포에서 동일한 조성물 및 방법의 용량 반응 관계와 상이한 암 세포에서 용량 반응 관계를 갖는다. 정상 및 종양 세포의 증식 및 세포사에 대한 ONC201의 용량 반응 관계는 다양한 농도에서 72시간 동안 ONC201에 의한 치료 다음의 세포 생존력을 측정함으로써 결정되었다. 시험된 종양은 인간 결장암 세포주 (HCT116), 유방 종양 세포주 (MDA-MB-231), 및 인간 1차 교모세포종 세포주 (U87)를 포함했다. 그리고 시험된 정상 세포는 인간 포피 섬유아세포 (HFF), 인간 태아 폐 섬유아세포 (MRC-5) 세포, 및 인간 폐 섬유아세포 세포주 (WI-38)를 포함했다. 독소루비신은 정상 섬유아세포에서  $1 \mu\text{g/mL}$ 의 양성 대조군으로서 사용되었다. 시험된 정상 세포의 세포 생존력은 약  $1-5 \text{ mg/mL}$ 의 ONC201에서 적어도 약 75%였고, 반면에 종양 세포의 생존력은 동일한 ONC201 농도에서 상당히 낮았다 ( $\text{예를 들어}, 50\% \text{ 이하}$ ). 또한, ONC201 농도가 약  $5 \text{ mg/mL}$  초과로 증가함에 따라, 종양 세포의 생존력은 25% 미만으로 떨어졌고, 반면에 정상 세포의 생존력은 약 75%로 남아 있었다. 인간 태아 폐 섬유아세포 (MRC-5) 세포에서의 세포 생존력 검정은 화합물 (1) ( $5 \text{ M}$ ) 또는 DMSO에 의한 72시간 치료 및 치료 후 완전한 무약물 매체에서 회복 기간 다음에 수행되었다. 세포 회복은 ONC201에 의해 관찰되었지만, DMSO에서는 그렇지 않았다.

[0186] 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 대상체에서 암을 치료하는데 유용하다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 인간 대상체에서 암을 치료하는데 유용하다. 일 구현예에서, 치료 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게, 약제학적 유효량의 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 투여하는 것을 포함한다.

[0187] 일 구현예에서, 치료 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게, (i) 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 치료제를 (ii) 제2 치료제와 함께 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 제1 및 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 제2 치료제는 본 명세서에서 개시된 임의의 약제학적으로 활성제를 포함하는 임의의 적합한 치료제일 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 ONC201 염은 아래의 디-하이드로클로라이드 염을 포함한다:



[0188]

[0189]

본 개시내용의 교시로부터 분명한 ONC201 또는 그것의 유사체 (식 (10)의 화합물 포함)의 디-하이드로클로라이드 염, 또는 그의 대안적인 이-염은 본 명세서에서 기재된 조성물 또는 투약 레지멘에서 ONC201 또는 그것의 유사체로 대체될 수 있는 것으로 이해된다.

[0190]

일 구현예에서, 치료 방법은 상승작용 약제학적 조합물을, 동시에 또는 순차적으로, 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하되, 상기 상승작용 약제학적 조합물은 (i) 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 또는 이의 유사체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 치료제; 및 (ii) 제2 치료제를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게, 동시에 또는 순차적으로, 치료적으로 상승작용 효과적인 양의 제1 치료제를 제2 치료제와 함께 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 치료 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게, 유효량의 제1 치료제를 유효량의 제2 치료제와 함께 투여하는 것을 포함하되, 상기 조합물은 상기 조합에 대해 민감한 암의 생체내 치료에서 상승작용 효과를 제공하고, 그리고 여기서 상기 제1 및 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일 구현예에서, 치료 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게, 유효량의 제1 치료제를 유효량의 제2 치료제와 함께 투여하는 것을 포함하되, 여기서 상기 조합은 상기 조합에 대해 민감한 최소 잔여 질환의 생체내 치료에서 상승작용 효과를 제공하고, 상기 제1 및 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일 구현예에서, 제2 치료제는 제1 치료제 전 또는 전에 투여된다.

[0191]

일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 표적으로 한다: 고형 종양, 액체 종양, 림프종, 백혈병, 또는 골수종.

[0192]

일 구현예에서, 본 치료 방법은 고형 종양을 표적으로 하고, 상기 고형 종양은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 자궁경부암, 자궁내막 암, 두개외 생식세포 종양; 고환외 생식세포 종양; 생식세포 종양; 임신성 용모성 종양; 난소암, 난소 생식세포 종양, 난소 상피성 암, 및 난소 낮은 악성 잠재적 종양; 음경암, 전립선암; 임신 및 유방암; 고등급 전립선암; 중간 등급 전립선암; 저등급 전립선암; 거세-저항성 전립선암; 유방암; 담도암; 간외 담도암; 담낭암; 간세포(간) 암; 신장(신장 세포) 암; 간암, 신장 세포(신장) 암, 신장 골반 및 요관; 기저 세포 암종; 기저 세포 모반 증후군, 골린-모반 증후군, 흑색종, 머켈 세포 암종, 유두종증, 다중 내분비 신조직형성 증후군; 췌장암, 부갑상선암, 안구 흑색종; 안암; 망막모세포종; 악성 섬유질 조직구종; 종양의 유인 육종 계열; 결합조직형성 원형 세포 종양; 연골육종, 카포시 육종, 횡문근육종; 척수 종양, 연수막성 질환, 중추신경계 배아 종양, 척색종, 중추신경계의 배아 종양, 상의모세포종, 뇌실막세포종, 신경교세포종; 중간 분화의 송과체 실질 종양, 송과체아세포종; 부신피질 암종; 골 암, 골육종; 골의 악성 섬유질 조직구종 및 골육종; 골의 골육종 및 악성 섬유질 조직구종; 유암종, 미공지 원발성 암종, 기관지 종양, 폐암, 흉막폐 모세포종; 염색체 15에 대한 NUT 유전자를 수반하는 기도 암종, 별아교세포종, 비정형 기형/횡문근양 종양; 중추신경계 비정형 기형/횡문근양 종양, 두개인두종, 신경아고종, 뇌암, 수모세포종, 수질상피종, 천막상 원시 신경외 배엽성 종양; 뇌하수체 종양; 위(위) 암, 위장 유암종, 위장 기질 종양 (GIST), 방광암, 항문 또는 직장암, 맹장암, 식도암, 하인두 암; 후두 암, 입술 및 구강 암, 잠복 원발 전이성 평행상피 목 암, 입 암, 비강 및 부비동 암, 비인두 암, 구강암, 입술 및 구강 암, 구강인두 암, 부비동 및 비강 암, 인두 암; 두경부 암, 및 중피종.

[0193]

일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 림프종을 표적으로 한다: 미만성 큰 B-세포 림프종, AIDS-관련된 림프종, 피부 T-세포 림프종, 세자리 증후군, 균상식육종 (MF); 조직구종; 베크 림프종, 및 중추신경계 림프종; 비-호지킨 림프종, 및 1차 중추신경계 림프종, 호지킨 림프종, 발렌스트룀 거대글로불린 혈증; 균상식육종; 1차 중추신경계 림프종; 림프형질세포 림프종, 및 1차 중추신경계 림프종.

[0194]

일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 비-호지킨 림프종 (NHL) 을 표적으로 한다: 외투 세포 림프종, 미만성 큰 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 변연부 림프종, 작은 림프구 림프종, 림프형질세포성 NHL, 발렌스트룀 거대글로불린혈증, 및 피부 림프종.

- [0195] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 백혈병을 표적으로 한다: 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수증식성 장애; 모발 세포 백혈병; 급성 골수 백혈병 (AML); 만성 골수성 백혈병 (CML); 및 랑게르란스 세포 조직구증.
- [0196] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 급성 백혈병을 표적으로 한다: 급성 림프구 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 림프아구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 및 골수증식성 질환.
- [0197] 일부 경우에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 골수종을 표적으로 한다: IgA 골수종; IgG 골수종; IgM 골수종; IgD 골수종; IgE 골수종; 비분비성 골수종; 복합 핵형, 급성기 백혈병: 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 및 골수증식성 장애.
- [0198] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 말초 신경계 종양을 표적으로 한다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 부신경절종을 표적으로 한다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 크롬친화세포종을 표적으로 한다.
- [0199] 일 구현예에서, 암의 치료는 암 대상체에서 종양 성장의 예방을 포함한다. 일 구현예에서, 암의 치료는 암 대상체에서 암 전이의 형성의 예방을 포함한다. 일 구현예에서, 암의 치료는 암에서 최소 잔류 질환을 가지고 있는 것으로 공지된 암 대상체 또는 최소 잔류 질환을 가질 위험이 있는 대상체에서 최소 잔류 질환의 표적화된 치료를 포함한다.
- [0200] 이것은, 수술에 의한 원발성 종양의 치료 후 및/또는 화학요법 (방사선요법)이 개시되었거나 효능이 있다고 결정된 후에 제시될지 모른다. 파종성 종양 세포는 그것의 휴면기 상태에 있을 수 있고, 종종 화학요법 (방사선요법)에 의해 침범될 수 없다. 따라서 치료된 환자는 외견상으로 치유된 상태에 있고, "최소 잔류 질환"으로 간주된다. 그럼에도 불구하고, 휴면기 종양 세포는, 더 긴 휴면기 상태 후에 성장 자극으로 인해 전이 세포가 된다면 전이를 형성할 잠재성을 갖는다.
- [0201] 용어 "최소 잔류 질환"은, 상기 대상체가 차도가 있을 때 (질환의 증상 또는 징후를 나타내지 않음) 치료 동안 또는 후에 대상체에 남아 있는 작은 수의 암 세포를 나타낸다. 본 명세서에서 기재된 방법은 바람직하게는 성인 및 소아기 형태의 이를 질환을 포함하는 본 명세의 질환의 형태에 적용된다.
- [0202] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 자가면역 질환을 치료하는데 유용하다. 자가면역 질환은, 비제한적으로 하기를 포함한다: 원형탈모증, 항인지질, 자가면역 간염, 소아지방변증, 1형 당뇨병, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 질환, 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 염증성 장 질환, 염증성 근병증, 다발성 경화증, 원발성 담도성 간경변증, 건선, 류마티스성 관절염, 경피증, 쇼그伦 증후군, 전신 홍반성 낭창, 및 백반증.
- [0203] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기를 기반으로 하는 말초 신경계의 자가면역 및 염증성 장애 예컨대 근위축 측삭 경화증 (루게릭병)을 치료하는데 유용하다: 다양한 원인 예컨대 당뇨병, B12 및 플레이트 비타민 결핍을 포함하는 대사 장애, HIV를 치료하기 위해 사용된 화학요법 약물 및 의약, 말초 신경 손상을 야기하는 독, 말초 신경병증 뿐만 아니라 방종양성 증후군, 알코올 남용, 만성 신장 질환을 발달시키는 암, 신경 및 다른 병변에 압축을 야기하는 부상, 감염 예컨대 라임병, 길랑 바레 증후군, 결합 조직 질환, 류마티스성 관절염, 쇼그伦 증후군, 전신 홍반성 낭창, 특정 염증성 병태 예컨대 유육종증, 만성 소화장애증, 선천성 질환 예컨대 샤르코 마리 투스 증후군, 프리드리히 운동실조증, 및/또는 특정 원인은 발견되지 않지만 염증성 및/또는 자가면역 기전이 개시의 원인인 특발성.
- [0204] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 안구 징후를 갖는 자가면역 및 염증성 장애를 치료하는데 유용하다. 그와 같은 안구 징후는, 하기를 포함한다: 안구 반흔성 유천포창, 무렌 각막 궤양, 다양한 형태의 포도막염, 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 낭창, 결절성 다발동맥염, 재발 다연골염, 베게너 육아종증, 경피증, 베체트병, 라이터 질환, 염증성 장 질환 (궤양성 대장염 및 크론병) 및 강직 척추염, 색소성 망막염, 황반 변성, 각결막염 시카, 공막염, 상공막염, 각막염, 주변 각막 궤양화, 및 덜 일반적인 독립체 예컨대 맥락막염, 망막 혈관염, 공막외 결절, 망막 탈착, 및/또는 황반 부종이다.
- [0205] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 이식 환자에서 급성 동종이식편 거부반응을 치료하는데 유용하다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 허혈성 뇌졸중을 치료하는데 유용하다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 관절염, 건선, 천식, 및 대장염을 비제한적으로 포함하는 염증성 질환을 치료하는데 유용하다.
- [0206] 일 구현예에서, 치료제는 ONC201 또는 이의의 유사체 (예를 들면, 식 (10)의 화합물)의 약제학적으로 허용가능

한 일-염을 포함한다. 일 구현예에서, 치료제는 ONC201 또는 이의의 유사체 (예를 들면, 식 (10)의 화합물)의 약제학적으로 허용가능한 이-염을 포함한다. 본원에서 기재된 바와 같이, 유사체의 일부는 삼-염일 수 있다. 일부 경우에서, 치료제는 ONC201 또는 이의 유사체 (예를 들면, 식 (10)의 화합물)를, 하기로 구성된 군으로부터 선택된 약제학적으로 허용가능한 모노- 또는 디-염의 형태로 포함한다: 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로전설페이트, 설페이트, 포스페이트, 푸마레이트, 석시네이트, 옥살레이트 및 락테이트, 바이설페이트, 하이드록실, 타르트레이트, 니트레이트, 시트레이트, 바이타르트레이트, 카보네이트, 말레이트, 말레이에이트, 푸마레이트 설포네이트, 메틸설포네이트, 포르메이트, 아세테이트, 및 카복실레이트. 일 구현예에서, 치료제는 ONC201 또는 그것의 유사체를, p-톨루엔-설포네이트, 벤젠설포네이트, 메탄설포네이트, 옥살레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 시트레이트, 푸마레이트 및 말레이에이트로부터 선택된 약제학적으로 허용가능한 모노- 또는 디-염의 형태로 포함한다. 일 구현예에서, 치료제는 ONC201 또는 그것의 유사체를, 하기로 구성된 군으로부터 선택된 반대 이온을 갖는 약제학적으로 허용가능한 모노- 또는 디-염의 형태로 포함한다: 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 리튬, 및/또는 반대 이온 예컨대 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 트리에틸아미노 반대 이온, 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 치료제는 본 명세서에서 기재된 화합물을 할라이드 이-염, 예컨대 디-하이드로클로라이드 염 또는 디-하이드로브로마이드 염의 형태로 포함한다.

## [0207]

치료 방법의 일 구현예에서, 상기 제2 치료제는 항암제를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 상기 제2 치료제는 하기로부터 선택된다: 아시비신, 아클라루비신, 아코다졸, 아크로닌, 아도젤레신, 알데스류킨, 알리트레티노인, 알로퓨리놀, 알트레타민, 암보마이신, 아메탄트론, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나스트로졸, 안트라마이신, 삼산화 비소, 아스파라기나제, 아스페를린, 아자시티딘, 아제테파, 아조토마이신, 바티마스테이트, 벤조데파, 베바시주맙, 바이칼루타마이드, 비스안트렌, 바이스나파이드 디메실레이트, 바이젤레신, 블레오마이신, 브레퀴나르, 브로피리민, 부설판, 캐티노마이신, 칼루스테론, 카페시타빈, 카라세마이드, 카르베티며, 카보플라틴, 카르무스틴, 카루비신, 카르젤레신, 세데핀골, 셀레콕십, 클로르암부실, 사이클레마이신, 시스플라틴, 클라드리빈, 크리스나톨 메실레이트, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 다카바진, 닉티노마이신, 다우노루비신, 테시타빈, 텍소르파플라틴, 테자구아닌, 테자구아닌 메실레이트, 디아지쿠온, 도세탁셀, 독소루비신, 드롤록시펜, 드로모스타놀론, 두아조마이신, 테다트렉세이트, 에플로미틴, 엘사미트루신, 엔로플라틴, 엔프로메이트, 에피프로파딘, 에피루비신, 에르불로졸, 에소루비신, 에스트라무스틴, 에타니다졸, 에토포시드, 에토프린, 파드로졸, 파자라빈, 웬嗫티나이드, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 플루로시타빈, 포스퀴돈, 포스트리에신, 폴베스트란트, 챔시타빈, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파마이드, 일모포신, 인터류킨 II (재조합 인터류킨 II 또는 rIL2를 포함하는 IL-2), 인터페론  $\alpha$ -2a, 인터페론  $\alpha$ -2b, 인터페론  $\alpha$ -n1, 인터페론  $\alpha$ -n3, 인터페론 베타-Ia, 인터페론 감마-Ib, 이프로플라틴, 이리노테칸, 란레오타이드, 레트로졸, 류프롤라이드, 리아로졸, 로메트렉솔, 로무스틴, 로소크산트론, 마소프로콜, 메이탄신, 메클로르에타민 하이드로클로라이드, 메게스트롤, 멜렌게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메노가릴, 머캅토퓨린, 메토트렉세이트, 메토프린, 메투레데파, 미틴도마이드, 미토카르신, 미토크로민, 미토길린, 미토말신, 미토마이신, 미토스페르, 미토탄, 미톡산트론, 마이코페놀산, 넬라라빈, 노코다졸, 노갈라마이신, 옴나플라틴, 옥시수란, 파클리탁셀, 페가스파르가스, 펠리오마이신, 웬타무스틴, 페플로마이신, 페르포스파마이드, 피포브로만, 피포설판, 파이록산트론 하이드로클로라이드, 폴리카마이신, 플로메스탄, 포르피미, 포르피로마이신, 프레드니무스틴, 프로카바진, 퓨로마이신, 피라조퓨린, 리보프린, 로글레티마이드, 사핀골, 세무스틴, 심트라젠, 스파르포세이트, 스파르소마이신, 스피로게르마늄, 스피로무스틴, 스피로플라틴, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 설로페누르, 탈리소마이신, 타목시펜, 테코갈란, 테가푸르, 텔록산트론, 테모포르핀, 테니포시드, 테록시론, 테스토락톤, 티아미프린, 티오구아닌, 티오테파, 티아조퓨린, 티라파자민, 토포테칸, 토레미펜, 트레스톨론, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, 트립토렐린, 투볼로졸, 우라실 머스타드, 우레데파, 바프레오타이드, 베르테포르핀, 빈블라스틴, 빙크리스틴 설페이트, 빈데신, 비네페딘, 빙글리시네이트, 빈류로신, 비노렐빈, 빈로시딘, 빈졸리딘, 보로졸, 제니플라틴, 지노스타틴, 졸레드로네이트, 조루비신 및 이들의 조합.

## [0208]

치료 방법의 일 구현예에서, 상기 제2 치료제는 하기로부터 선택된다: 호르몬 유사체 및 항호르몬제, 방향화효소 억제제, LHRH 효능제 및 길항제, 성장 인자의 억제제, 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체, 티로신 키나제 억제제; 항대사물질; 항종양 항생제; 백금 유도체; 알킬화제; 세포분열저지성 제제; 튜불린 억제제; PARP 억제제, 토포이소머라제 억제제, 세린/트레오닌 키나제 억제제, 티로신 키나제 억제제, 단백질 단백질 상호작용 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, IGF-1R 억제제, ErbB 수용체 억제제, 라파마이신 유사체, 아미포스틴, 아나그렐라이드, 클로드로네이트, 필그拉斯틴, 인터페론, 인터페론  $\alpha$ , 류코보린, 리툭시맙, 프로카바진, 레바미솔, 메스나, 미토탄, 팔미드로네이트 및 포르피미, 2-클로로데스옥시아데노신, 2-플루오로데스옥시-시티딘, 2-메톡시오에스트라디올, 2C4,3-알레틴, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-에틸-10-하이드록시캄프토테신, 16-아자-에포틸론 B, A

105972, A 204197, 아비라테론, 알데스류킨, 알리트레티노인, 알로벡틴-7, 알트레타민, 알보시닙, 아모나파이드, 안트라피라졸, AG-2037, AP-5280, 아파지쿠온, 아포민, 아라노스, 아르글라빈, 아르족시펜, 아타메스탄, 아트라센탄, 아우리스타틴 PE, ABT-199 (베네토클락스), ABT-263 (나비토클락스), AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (가니투맙), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (셀루메티닙), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (피마세르틴), 아바스틴, AZD-2014, 아자시티딘, 아자에포틸론 B, 아조나파이드, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, 베바시주맙, BEZ-235, 비리코더 디시트레이트, BCX-1777, BKM-120, 블레오신, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (아파티닙, 톰토복), BIBF 1120 (바가테프), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, 블레오마이신산, 블레오마이신 A, 블레오마이신 B, 브리바닙, 브리오스타틴-1, 보르테조닙, 브로스탈리신, 부설판, BYL-719, CA-4 프로드러그, CA-4, CapCell, 칼시트리올, 카네르티닙, 칸포스파마이드, 카페시타빈, 카복시프탈라토플라틴, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 세ჭ심, 세플라토닌, 세프트리악손, 셀레콕십, 셀모류킨, 세마도틴, CH4987655/RO-4987655, 클로로트리아니센, 실렌지타이드, 사이클로스포린, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, 클로파라빈, 콜히친, 콤브레타스타틴 A4, COT 억제제, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 크립토파이신 52, CTP-37, CTLA-4 단클론성 항체, CP-461, CV-247, 시아노모폴리노독소루비신, 사이타라빈, D 24851, 데시타빈, 데옥소루비신, 데옥시루비신, 데옥시코포르마이신, 텁시펩타이드, 테스옥시에포틸론 B, 텍사메타손, 텍스라죽산, 디에틸스탈베스트롤, 디플로모테칸, 디독스, DMDC, 돌라스타틴 10, 도라니다졸, DS-7423, E7010, E-6201, 에다트렉사트, 에도트레오타이드, 에파프록시랄, 애플로니틴, EGFR 억제제, EKB-569, EKB-509, 엔자스타우린, 엔잘루타마이드, 엘사미트루신, 에포틸론 B, 에프라투주맙, ER-86526, 에를로티닙, ET-18-0CH3, 에티닐시티딘, 에티닐오에스트라디올, 엑사테칸, 엑사테칸 메실레이트, 엑세메스탄, 엑시서린드, 펜레티나이드, 피지투무맙, 플록수리딘, 엽산, FOLFOX, FOLFOX4, 폴피리, 포르메스탄, 포테무스틴, 갈라루비신, 갈륨 말톨레이트, 게피티닙, 쟈투주맙, 지마테칸, 글루포스파마이드, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (필트렐리십), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT 면역원, GMK, GPX-100, gp100-펩타이드 백신, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (트라메티닙), GSK-2118436 (다브라페닙), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, 그라니세트론, 헤르셉틴, 헥사메틸멜라민, 히스타민, 호모하링토닌, 하이알루론산, 하이드록시우레아, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이반드로네이트, 이브리투모맙, 이다트렉세이트, 이데네스트롤, IDN-5109, IGF-1R 억제제, IMC-1C11, IMC-A12 (식수투무맙), 이뮤놀, 인디설람, 인터페론  $\alpha$ -2a, 인터페론  $\alpha$ -2b, 폐길화된 인터페론  $\alpha$ -2b, 인터류킨-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, 이오나파르닙, 이필리무맙, 이프로풀라틴, 이로풀벤, 이소호모할리콘드린-B, 이소플라본, 이소트레티노인, 익사베필론, JRX-2, JSF-154, J-107088, 접합된 에스트로겐, 카할리드 F, 케토코나졸, KW-2170, KW-2450, 로바플라틴, 레플루노마이드, 레노그라스팀, 류프롤라이드, 류포렐린, 렉시드로남, LGD-1550, 리네졸라이드, 루테튬 텍사파이린, 로메트렉솔, 로소크산트론, LU 223651, 루르토테칸, LY-S6AKT1, LY-2780301, 마포스파마이드, 마리마스타트, 메클로로에타민, MEK 억제제, MEK-162, 메틸테스토스테론, 메틸프레드니솔론, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, 미도스타우린, 미노드론산, 미토마이신, 미보불린, MK-2206, MK-0646 (달로투주맙), MLN518, 모넥사핀 가돌리늄, MS-209, MS-275, MX6, 네리드로네이트, 네라티닙, 네사바르, 네오바스타트, 닐로티닙, 니메실라이드, 니트로글리세린, 놀라트렉세드, 노렐린, N-아세틸시스테인, 06-벤질구아닌, 오블리메르센, 오메프라졸, 온코파아지, oncoVEXGM-CSF, 오르미플라틴, 오르타탁센, OX44 항체, OSI-027, OSI-906 (린시티닙), 4-1BB 항체, 옥산트라졸, 에스트로겐, 파니투무맙, 파투필론, 페그필그라스팀, PCK-3145, 페그필그라스팀, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, PD-1 항체, PEG-파클리탁셀, 알부민-안정화된 파클리탁셀, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, 펠리티닙, 페메트렉세드, 펜트릭스, 페리포신, 페릴릴알코올, 페르투주맙, PI3K 억제제, PI3K/mTOR 억제제, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (베무라페닙), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, 피코플라틴, 피발로일옥시메틸부티레이트, 필산트론, 펜옥소디올 O, PKI166, 플레비트렉세드, 폴리카마이신, 폴리프렌산, 포르피로마이신, 프레드니손, 프레드니솔론, 퀴나메드, 퀴누프리스틴, R115777, RAF-265, 라모세트론, 판피르나제, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, 레베카마이신 유사체, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 레비미드, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, 라이족신, rhu-MAb, 림파베이트, 리센드로네이트, 리툭시맙, 로바투무맙, 로페콕십, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, 루비다존, 루비테칸, R-플루르바이프로펜, RX-0201, S-9788, 사바루비신, SAHA, 사르그라모스팀, 사트라플라틴, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, 세무스틴, 세오칼시톨, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, 소라페닙, 스피로풀라틴, 스쿠알라민, 수베라닐로하이드록산, 수텐트, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, 타세디날린, 탈라포르핀, 타르세바, 타리퀴타, 타시술람, 탁소테르, 탁소프렉신, 타자로텐,

테가푸르, 테모졸라마이드, 테스밀리펜, 테스토스테론, 테스토스테론 프로피오네이트, 테스밀리펜, 테트라플라틴, 테트로도톡신, 테자시타빈, 탈리도마이드, 테랄록스, 테라루비신, 티말파신, 티벡타신, 티아조퓨린, 티파파르닙, 티라파자민, 토클라데신, 토뮤텍스, 토레모핀, 트라벡테딘, Trans중간-107, 트랜스레틴산, 트拉斯투주맙, 트레멜리무맙, 트레티노인, 트리아세틸우리딘, 트리아핀, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, TLK-286TXD 258, 타이커브/타이버브, 유로시딘, 발루비신, 바탈라닙, 빙크리스틴, 빙플루닌, 빌루리진, WX-UK1, WX-554, 벡티빅스, 젤로다, 크셀록스, 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, 콜레드로네이트, 조수퀴다르, 및 이들의 조합.

[0209] 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 하기로부터 선택된다: 타목시펜, 토레미펜, 랄록시펜, 폴베스트란트, 메게스트를 아세테이트, 플루타마이드, 닐루타마이드, 바이칼루타마이드, 아미노글루테티미드, 사이프로테론 아세테이트, 피나스테라이드, 부세렐린 아세테이트, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 메드록시-프로게스테론, 옥트레오타이드, 및 이들의 조합. 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 하기로부터 선택된다: LHRH 효능제 및 LHRH 길항제. 일 구현예에서, LHRH 효능제는 하기로부터 선택된다: 고세렐린 아세테이트, 루프롤라이드 아세테이트, 트립토렐린 파모에이트 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 제2 치료제는 테가렐릭스, 세트로렐릭스, 아바렐릭스, 오자렐릭스, 테가렐릭스 이들의 조합으로부터 선택된 LHRH 길항제를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 성장 인자의 억제제를 포함한다. 일 구현예에서, 성장 인자의 억제제는 하기의 억제제로부터 선택된다: 혈소판 유래된 성장 인자 (PDGF), 섬유아세포 성장 인자 (FGF), 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 표피 성장 인자 (EGF), 인슐린-유사 성장 인자 (IGF), 인간 표피 성장 인자 (HER), 간세포 성장 인자 (HGF), 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 인간 표피 성장 인자 (HER)은 HER2, HER3, 및 HER4로부터 선택된다.

[0210] 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 티로신 키나제 억제제를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 티로신 키나제 억제제는 세툭시맙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙 및 트拉斯투주맙, 및 이들의 조합로부터 선택된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 방향화효소 억제제를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 방향화효소 억제제는 아나스트로졸, 레트로졸, 리아로졸, 보로졸, 엑세메스탄, 아타메스탄, 및 이들의 조합로부터 선택된다.

[0211] 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 항대사물질을 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 항대사물질은 항엽산제를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 항엽산제는 메토트렉세이트, 랄티트렉세드, 퍼리미딘 유사체, 및 이들의 조합로부터 선택된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 항대사물질은 퍼리미딘 유사체이다. 치료 방법의 일 구현예에서, 퍼리미딘 유사체는 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 챔시타빈, 및 이들의 조합로부터 선택된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 퓨린 유사체 또는 아데노신 유사체는 메르캅토퓨린, 티오구아닌, 클라드리빈 및 펜토스타틴, 사이타라빈, 플루다라빈, 및 이들의 조합로부터 선택된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 항종양 항생제를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 항종양 항생제는 안트라사이클린, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 및 이다루비신, 미토마이신-C, 블레오마이신, 닉티노마이신, 플리카마이신, 스트렙토조신 및 이들의 조합로부터 선택된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 백금 유도체를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 백금 유도체는 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴 및 이들의 조합로부터 선택된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 알킬화제를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 알킬화제는 에스트라무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 클로르암부실, 부설판, 다카바진, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 테모졸로마이드, 니트로소우레아, 및 이들의 조합로부터 선택된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 니트로소우레아를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 니트로소우레아은 카무스틴, 로무스틴, 티오토페, 및 이들의 조합로부터 선택된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 세포분열저지성 제제를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 세포분열저지성 제제는 빙카 알카로이드 및 탁산로부터 선택된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 탁산은 파클리탁센, 도세탁센, 및 이들의 조합로부터 선택된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 빙카 알카로이드는 빙블라스틴, 빙데신, 비노렐빈, 빙크리스틴, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 토포이소머라제 억제제를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 토포이소머라제 억제제는 에피포도필로톡신이다. 치료 방법의 일 구현예에서, 토포이소머라제 억제제는 에토포시드, 에토포포스, 테니포시드, 암사크린, 토포테칸, 이리노테칸, 미톡산트론, 및 이들의 조합으로부터 선택된 에피포도필로톡신이다. 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 세린/트레오닌 키나제 억제제를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 세린/트레오닌 키나제 억제제는 PDK 1 억제제, B-Raf 억제제, mTOR 억제제, mTORC1 억제제, PI3K 억제제, 이중 mTOR/PI3K 억제제, STK 33 억제제, AKT 억제제, PLK 1 억제제, CDK의 억제제, 오로라 키나제 억제제, 및 이들의 조합로부터 선택된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 티로신 키나제 억제제를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 PTK2/FAK 억제제를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 PTEN 억제제를 포함한다.

치료제는 단백질 단백질 상호작용 억제제를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 단백질 단백질 상호작용 억제제는 IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX 및 이들의 조합로부터 선택된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 라파마이신 유사체를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 라파마이신 유사체는 에버롤리무스, 템시롤리무스, 리다포롤리무스, 시롤리무스, 및 이들의 조합로부터 선택된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 하기로부터 선택된다: 아미포스틴, 아나그렐리드, 클로드로나트, 필그라스틴, 인터페론, 인터페론 알파기호, 류코보린, 리툭시맙, 프로카바진, 레바미솔, 메스나, 미토탄, 팔미드로네이트 및 포르피며, 및 이들의 조합. 치료 방법의 일 구현예에서, 제2 치료제는 하기로부터 선택된다: 2-클로로데스옥시아데노신, 2-플루오로데스옥시시티딘, 2-메톡시오에스트라디올, 2C4,3-알레틴, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-에틸-10-하이드록시캄프토테신, 16-아자-에포틸론 B, A 105972, A 204197, 아비라테론, 알데스류킨, 알리트레티노인, 알로벡틴-7, 알트레타민, 알보시닙, 아모나파이드, 안트라페리졸, AG-2037, AP-5280, 아파지쿠온, 아포민, 아라노스, 아르글라빈, 아르족시펜, 아타메스탄, 아트라센탄, 아우리스타틴 PE, ABT-199 (베네토클락스), ABT-263 (나비토클락스), AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (가니투맙), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (셀루메티닙), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (프리마세르닙), 아바스틴, AZD-2014, 아자시티딘, 아자에포틸론 B, 아조나파이드, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, 베마시주맙, BEZ-235, 비리코더 디시트레이트, BCX-1777, BKM-120, 블레오신, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (아파티닙, 톰토복), BIBF 1120 (바가테프), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, 블레오마이신산, 블레오마이신 A, 블레오마이신 B, 브리바닙, 브리오스타틴-1, 보르테조닙, 브로스탈리신, 부설판, BYL-719, CA-4 전구약물, CA-4, CapCell, 칼시트리올, 카네르티닙, 칸포스파마이드, 카페시타빈, 카복시프탈라토풀라틴, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 세픽심, 세풀라토닌, 세프트리악순, 셀레콕십, 셀모류킨, 세마도틴, CH4987655/R0-4987655, 클로로트리아니센, 실렌지티아이드, 사이클로스포린, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, 클로파라빈, 콜히친, 콤브레타스타틴 A4, COT 억제제, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 크립토파이신 52, CTP-37, CTLA-4 단클론성 항체, CP-461, CV-247, 시아노모폴리노독소루비신, 사이타라빈, D 24851, 데시타빈, 데옥소루비신, 데옥시루비신, 데옥시코포르마이신, 템시펩타이드, 데스옥시에포틸론 B, 텍사메타손, 텍스라족산, 디에틸스틸베스트롤, 디플로모테칸, 디독스, DMDC, 돌라스타틴 10, 도라니다졸, DS-7423, E7010, E-6201, 에다트렉사트, 에도트레오타이드, 에파프록시랄, 에플로니틴, EGFR 억제제, EKB-569, EKB-509, 엔자스타우린, 엔잘루타마이드, 엘사미트루신, 에포틸론 B, 에프라투주맙, ER-86526, 에를로티닙, ET-18-0CH3, 에티닐시티딘, 에티닐오에스트라디올, 엑사테칸, 엑사테칸 메실레이트, 엑세메스탄, 엑시서린드, 펜테티나이드, 피지투무맙, 플록수리딘, 엽산, FOLFOX, FOLFOX4, 폴피리, 포르메스탄, 포테무스틴, 갈라루비신, 갈륨 말톨레이트, 게피니팁, 쟈투주맙, 지마테칸, 글루포스파마이드, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (퀵트렐리십), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT 면역원, GMK, GPX-100, gp100-펩타이드 백신, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (트라메티닙), GSK-2118436 (다브라페닙), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, 그라니세트론, 헤르셉틴, 혼사메틸멜라민, 히스타민, 호모하링토닌, 하이알루론산, 하이드록시우레이, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이반드로네이트, 이브리투모맙, 이다트렉세이트, 이데네스트롤, IDN-5109, IGF-1R 억제제, IMC-1C11, IMC-A12 (식수투무맙), 이뮤놀, 인디설람, 인터페론 알파기호-2a, 인터페론 알파기호-2b, 페길화된 인터페론 알파기호-2b, 인터류킨-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, 이오나파르닙, 이필리무맙, 이프로풀라틴, 이로풀벤, 이소호모할리콘드린-B, 이소플라본, 이소트레티노인, 익사베필론, JRX-2, JSF-154, J-107088, 접합된 에스트로겐, 카할리드 F, 케토코나졸, KW-2170, KW-2450, 로바풀라틴, 레플루노마이드, 레노그라스팀, 류프롤라이드, 류포렐린, 렉시드로남, LGD-1550, 리네졸라이드, 루테튬 텍사파이린, 로메트렉솔, 로소크산트론, LU 223651, 루르토테칸, LY-S6AKT1, LY-2780301, 마포스파마이드, 마리마스타트, 메클로로에타민, MEK 억제제, MEK-162, 메틸테스토스테론, 메틸프레드니솔론, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, 미도스타우린, 미노드론산, 미토마이신, 미보불린, MK-2206, MK-0646 (달로투주맙), MLN518, 모텍사핀 가돌리늄, MS-209, MS-275, MX6, 네리드로네이트, 네라티닙, 넥사바르, 네오바스타트, 닐로티닙, 니메셀라이드, 니트로글리세린, 놀라트렉세드, 노렐린, N-아세틸시스테인, 06-벤질구아닌, 오블리메르센, 오메프라졸, 온코파아지, oncoVEXGM-CSF, 오르미플라틴, 오르타탁셀, OX44 항체, OSI-027, OSI-906 (린시티닙), 4-IBB 항체, 옥산트라졸, 에스트로겐, 파니투무맙, 파투필론, 페그필그라스팀, PCK-3145, 페그필그라스팀, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, PD-1 항체, PEG-파클리탁셀, 알부민-안정화된 파클리탁셀, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, 펠리티닙, 페메트렉세드, 펜트릭스, 페리포신, 페릴릴알코올, 페르투주맙, PI3K 억제제, PI3K/mTOR 억제제, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (베무라페닙), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, 피코플라틴, 피발로일옥시메틸부티

레이트, 퍽산트론, 펜옥소디올 0, PKI166, 플레비트렉세드, 폴리카마이신, 폴리프렌산, 포르피로마이신, 프레드니손, 프레드니솔론, 퀴나메드, 퀴누프리스틴, R115777, RAF-265, 라모세트론, 란페르나제, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, 레베카마이신 유사체, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 레비미드, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, 라이족신, rhu-MAb, 림파베이트, 리센드로네이트, 리툭시맙, 로바투무맙, 로페록십, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, 루비다준, 루비테칸, R-플루르바이프로펜, RX-0201, S-9788, 사바루비신, SAHA, 사르그라모스팀, 사트라플라틴, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, 세무스틴, 세오칼시톨, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, 소라페닙, 스피로플라틴, 스쿠알라민, 수베라닐로하이드록삼산, 수텐트, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, 타세디날린, 탈라포르핀, 타르세바, 타리퀴타르, 타시술람, 탁소테르, 탁소프렉신, 타자로텐, 테가푸르, 테모졸라마이드, 테스밀리펜, 테스토스테론, 테스토스테론 프로페오네이트, 테스밀리펜, 테트라플라틴, 테트로도톡신, 테자시타빈, 탈리도마이드, 테릴룩스, 테라루비신, 티말파신, 티멕타신, 티아조퓨린, 티피파르닙, 티라파자민, 토클라데신, 토뮤덱스, 토레모핀, 트라벡테딘, TransMID -107, 트랜스레틴산, 트라스주투맙, 트레멜리무맙, 트레티노인, 트리아세틸우리딘, 트리아핀, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, TLK-286TXD 258, 타이커브/타이버브, 유로시딘, 발루비신, 바탈라닙, 빙크리스틴, 빙플루린, 빌루리진, WX-UK1, WX-554, 베티벡스, 젤로다, 크셀록스, 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, 콜레드로네이트, 조수퀴다르, 및 이들의 조합.

[0212]

일 구현예에서, 다른 치료제는 하기를 포함하는 스테로이드를 포함한다: 텍사메타손, 프레드니솔론, 메틸 프레드니솔론, 프레드니손, 하이드로코르티손, 트리암시놀론, 베타메타손, 및 코르티바졸. 일 구현예에서, 다른 치료제는 항-구토제를 포함한다. 항-구토제는, 하기를 포함한다: 5-HT3 수용체 효능제 (예컨대 돌라세트론, 그라니세트론, 온단세트론, 트로피세트론, 팔로노세트론, 및 미타자핀), 도파민 효능제 (예컨대 돌페리돈, 올란자핀, 드로페리돌, 할로페리돌, 클로로프로마진, 프로클로르페라진, 알리자프라이드, 프로클로르페라진, 및 메토클로프라마이드), NK1 수용체 길항제 (예컨대 아프레피탄트 및 카소피탄트), 항히스타민제 (예컨대 주기리진, 디펜하드라민, 디멘하이드리네이트, 독실아민, 메클리진, 프로메타진, 하이드록시진), 칸나비노이드 (예컨대 칸나비스, 드로나비놀, 나벨론, 및 사티벡스), 벤조디아제핀 (예컨대 미다졸람 및 로라제팜), 항콜린제 (예컨대 히오신), 트리메토벤즈아미드, 생강, 에메트롤, 프로포폴, 박하, 뮤스시몰, 및 아지웨인.

[0213]

약제학적 조성물은 임의의 적합한 투여 경로를 통해 대상체에게 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 경구로, 비경구로, 경피로 또는 경점막으로 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 비경구로 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 비경구 투여 경로를 통해 대상체에게 투여되고, 이것은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 정맥내 (IV), 피하 (SC), 및 근육내 (IM)이다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 직장 및 경피로부터 선택된 투여 경로를 통해 대상체에게 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물을 하기로 구성된 군으로부터 선택된 투약 형태로 대상체에게 투여된다: 멸균된 용액, 혼탁액, 좌약, 정제 및 캡슐. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 경구 투약 형태로 대상체에게 투여된다: 정제, 타원형 당의정, 캡슐, 로젠지, 시럽, 액체, 혼탁액 및 엘리시르. 일 구현예에서, 약제학적 조성물을 하기로 구성된 군으로부터 선택된 경구 투약 형태로 대상체에게 투여된다: 정제, 하드 셀 캡슐, 연질 젤라틴 캡슐, 비드, 과립, 응집하다, 분말, 젤, 고형물 및 반-고형.

[0214]

일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 투약 형태로서 대상체에게 투여된다: 지속 방출 형태, 조절 방출 형태, 지연 방출 형태 및 반응 방출 형태.

[0215]

일 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 드문 투약 레지멘 (예를 들면, 투여된 주당 1회 또는 덜 빈번하게)에 따라 대상체에게 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 빈번한 투약 레지멘에 따라 투여된다 (예를 들면, 주당 1회 초과 투여된다)이다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 매주 1회 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 매 4주 1회 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 매 2주 1회 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 매 3주 1회 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 매주 1회, 매 2주 1회, 매 3주 1회, 매 4주 1회 또는 이들의 조합의 반복된 주기로 대상체에게 투여된다.

[0216]

일 구현예에서, 본 치료 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 (i) 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 치료제를 (ii) 제2 치료제와 함께 투여하는 것을 포함하고, 상기 제1 치료제 및 상기 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여되고; 그리고 생물학적 샘플에서 내형질 망 (ER) 스트레스 반응 유전자의 발현을 검정하는 것을 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 내형질

망 스트레스 반응 유전자는 하기를 비제한적으로 포함하는 기으로부터 선택된다: C/EBP-상동성 단백질 (CHOP), 활성화 전사 인자 3 (ATF3) 및 CHOP 및 ATF3 둘 모두. 일 구현예에서, 내형질 망 스트레스 반응 유전자는 하기를 비제한적으로 포함하는 기으로부터 선택된다: ATF3, 활성화 전사 인자 4 (ATF4) CHOP, IRE1, 결합 면역글로불린 단백질 (BiP), 진핵 번역 개시 인자 2A (eIF2a), X-박스 결합 단백질 1 (XBP1). 생물학적 샘플은 종양, 말초 혈액 단핵 세포, 또는 피부 생검일 수 있다. 생물학적 샘플은 약물 투여 전, 동안 또는 그 후에 수득될 수 있다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, ER 스트레스 유전자의 약 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 325%, 350%, 375%, 400%, 425%, 450%, 475%, 500%, 525%, 550%, 575%, 600%, 또는 600% 초과의 유도를 달성하기 위해 상기 제1 치료제의 용량을 조정하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, ER 스트레스 유전자의 약 50% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 150%, 약 150% 내지 약 200%, 약 200% 내지 약 250%, 약 250% 내지 약 300%, 약 300% 내지 약 350%, 약 350% 내지 약 400%, 약 400% 내지 약 450%, 약 450% 내지 약 500%, 약 500% 내지 약 550%, 약 550% 내지 약 600%, 또는 600% 초과의 유도를 달성하기 위해 상기 제1 치료제의 용량을 조정하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, ER 스트레스 유전자의 약 50% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 200%, 약 200% 내지 약 300%, 약 300% 내지 약 400%, 약 400% 내지 약 500%, 약 500% 내지 약 600%, 또는 600% 초과의 유도를 달성하기 위해 상기 제1 치료제의 용량을 조정하는 것을 포함한다.

[0217]

일 구현예에서, 본 치료 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 (i) 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 치료제를 (ii) 제2 치료제와 함께 투여하는 것을 포함하고, 상기 제1 치료제 및 상기 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여되고; 그리고 생물학적 샘플에서 프로테아솜 활성의 발현을 검정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서 상기 프로테아솜 활성은 키모트립신-유사, 트립신-유사, 및/또는 카스파제-유사 활성일 수 있다. 일 구현예에서, 생물학적 샘플은 종양, 말초 혈액 단핵 세포, 또는 피부 세포일 수 있다. 생물학적 샘플은 약물 투여 전, 동안 또는 그 후에 수득될 수 있다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, 프로테아솜 활성의 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%의 억제를 달성하기 위해 용량을 조정하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, 프로테아솜 활성의 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%의 억제를 달성하기 위해 용량을 조정하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, 프로테아솜 활성의 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 또는 90% 초과의 억제를 달성하기 위해 용량을 조정하는 것을 포함한다.

[0218]

일 측면에서, 치료가 필요한 대상체에게 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 (예를 들면, 이-염 또는 삼-염)을 포함하는 제1 치료제와 제2 치료제의 조합을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 하기를 포함한다:

[0219]

(i) 상기 대상체에게 상기 제1 치료제를 투여하는 단계;

[0220]

(ii) 상기 제1 치료제의 상기 대상체에의 투여의 시간 후에 예정된 대기 시간이 경과할 때까지; 및/또는 유해 사례가 해결되거나 해결되고 있을 때까지 대기하는 단계; 및

[0221]

(iii) 상기 제2 치료제를 상기 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 예정된 대기 시간은 상기 제1 및 제2 치료제의 가능한 배합된 독성 효과의 증가된 위험없이 상기 제1 치료제의 지연된 치료 효과를 얻도록 선택되는 단계. 치료 방법의 일 구현예에서, 예정된 대기 시간은 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 청소율을 기반으로 결정된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 예정된 대기 시간은 신장 기능의 정량적 평가 및 신장의 파라미터에 의해 결정된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 예정된 대기 시간은 신장 기능의 결정에 대한 검정에 의해 결정되고, 상기 검정은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 혈청 수준; 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 청소율; 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 24-시간 비뇨기 청소능.

[0222]

치료 방법의 일 구현예에서, 예정된 대기 시간은 대상체의 신체로부터 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 전신 청소능에 대해 요구된 시간과 실질적으로 같다. 치료 방법의 일 구현예에서, 예정된 대기 시간은 대상체의 신체로부터 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 신장 청소능에 대해 요구된 시간과 실질적으로 같다. 치료 방법의 일 구현예에서, 예정된 대기 시간은 대상체의 신체로부터 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 간 청소능에 대해 요구된 시간과 실질적으로 같다. 치료 방법의 일 구현예에서, 예정된

대기 시간은 대상체의 신체 대상체의 신체로부터 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 총 청소능에 대해 요구된 시간과 실질적으로 같다. 치료 방법의 일 구현예에서, 예정된 대기 시간은 약 4 시간. 다른 구현예에서 대기 시간은 1 일이다. 일 구현예에서, 대기 시간은, 상기 제1 치료제의 화합물의  $C_{max}$ 가 경과할 때까지이다. 다른 경우에서, 대기 시간은, 대부분의 유해 사례는 해결되어거나 해결 중인 후이다. 치료 방법의 일 구현예에서, 예정된 대기 시간은 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 또는 약 7 일이다. 치료 방법의 일 구현예에서, 예정된 대기 시간은 약 1 내지 7 일, 약 1 내지 6 일, 약 1 내지 5 일, 약 1 내지 4 일, 약 1 내지 3 일, 또는 약 1 내지 2 일의 범위이다. 일 구현예에서, 대기 시간은 최대 3 주이다. 선행은 "치료 기간"으로 간주된다.

[0223] 투여 순서가 역전될 때, 상기 제1 치료제의 투여 타이밍은, 상기 제2 치료제 (즉, 제1 투여된 약물)의  $C_{max}$ 가 경과된 후일 수 있다. 일 구현예에서, 상기 제1 치료제의 투여는, 대부분 또는 실질적으로 모든 먼저 투여된 약물이 신체로부터 제거되었거나 제1 투여된 약물의 독성 효과가 해결되거나 해결중인 후일 수 있다.

[0224] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, 약력학적 프로파일링을 사용하여 상기 대상체에서 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 수준을 모니터링하는 단계를 포함한다. 일부 그와 같은 구현예에서, 약력학적 프로파일링을 사용하여 상기 대상체에서 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 수준을 모니터링하는 단계는 약력학적 프로파일을 구성하는데 적합한 시점에서 상기 대상체로부터 수득된 적어도 2종의 샘플 중 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 농도를 사용하여 상기 대상체에 대한 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 약력학적 프로파일을 구성하는 것을 포함한다. 약력학적 프로파일링을 사용하여 상기 대상체에서 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 수준을 모니터링하는 단계를 포함하는 본 방법의 일 구현예에서, 샘플은 현장 진단 장치 또는 사용현장 장치 상에서 또는 실험실에서의 정량화 전에 샘플의 보관에 적합한 매트릭스 상에서 의해 샘플링 또는 자체-샘플링에 의해 현장 진단 또는 사용현장에서 상기 대상체로부터 수집된다. 치료 방법의 일 구현예에서, 각각의 현장 진단 장치 또는 사용현장 장치는 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물을 정량화할 수 있다. 대상체에서 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 수준을 모니터링하는 것을 포함하는 본 방법의 일 구현예에서, 1종 이상의 샘플은 현장 진단 또는 사용현장 장치에서의 분석을 위해 또는 실험실에 의한 분석 전 보관을 위해 생검 장치에 의해 현장 진단 또는 사용현장에서 상기 대상체로부터 수집된다. 본 방법의 일 구현예에서, 생검은 상기 제1 치료제의 상기 대상체에의 투여 다음, 3-8시간의 시간 간격 후에 취해진다. 본 방법의 일 구현예에서, 생검은 상기 제1 치료제의 상기 대상체에의 투여 다음, 3-24시간의 시간 간격 후에 취해진다. 본 방법의 일 구현예에서, 생검은 상기 제1 치료제의 상기 대상체에의 투여 다음, 8-24시간의 시간 간격 후에 취해진다. 본 방법의 일 구현예에서, 생검은 상기 제1 치료제의 상기 대상체에의 투여 다음, 2일의 시간 간격 후에 취해진다. 본 방법의 일 구현예에서, 생검은 상기 제1 치료제의 상기 대상체에의 투여 다음, 3일의 시간 간격 후에 취해진다. 본 방법의 일 구현예에서, 생검은 상기 제1 치료제의 투여 다음, 4일의 시간 간격 후에 취해진다. 본 방법의 일 구현예에서, 생검은 상기 제1 치료제의 투여 다음, 1-7일의 시간 간격 후에 취해진다.

[0225] 일 구현예에서, 약동학적 프로파일은 치료될 대상체를 위한 제1 치료제의 투약을 안내하는데 적합한 약동학적 파라미터를 포함한다. 치료 방법의 일 구현예에서, 상기 대상체에 대한 투여 다음의 제1 치료제의  $C_{max}$ 는 치료 기간 동안 약 1000 ng/dL 내지 1500 ng/dL의 범위이다. 일 구현예에서,  $C_{max}$ 은 치료 기간 동안 1500 ng/dL 미만 및 85 ng/dL 초과이다. 일 구현예에서, 상기 대상체에 대한 투여 다음의 제1 치료제의  $C_{max}$ 는 치료 기간 동안 약 1000 ng/mL 내지 1500 ng/mL의 범위이다. 일 구현예에서,  $C_{max}$ 은 치료 기간 동안 1500 ng/mL 미만 및 85 ng/mL 초과이다.

[0226] 일 구현예에서, 상기 대상체에게 투여한 후 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청)에서의 제1 치료제의 최대 농도 (" $C_{max}$ ")는 약 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, 또는 1490 ng/dL 내지 약 1500 ng/dL; 약 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, 또는 149 ng/dL 내지 약 150 ng/dL; 또는 약 10, 10.5, 11, 11.5, 120, 12.5, 13, 13.5, 14, 또는 14.5 ng/dL 내지 약 15 ng/dL의  $C_{max}$ 이다.

[0227]

일 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청)에서의 제1 치료제의 최대 농도 ("C<sub>max</sub>")는 약 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, 또는 1490 ng/mL 내지 약 1500 ng/mL; 약 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, 또는 149 ng/mL 내지 약 150 ng/mL; 또는 약 10, 10.5, 11, 11.5, 120, 12.5, 13, 13.5, 14, 또는 14.5 ng/mL 내지 약 15 ng/mL의 C<sub>max</sub>이다.

[0228]

일 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청)에서의 제1 치료제의 최대 농도 ("C<sub>max</sub>")는 약 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, 또는 1490 ng/dL로부터 선택된다. 일 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청)의 제1 치료제의 C<sub>max</sub> ("C<sub>max</sub>")는 약 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, 또는 149 ng/dL로부터 선택된다. 일 구현예에서, 투여 다음의 제1 치료제의 C<sub>max</sub>는 약 10, 10.5, 11, 11.5, 120, 12.5, 13, 13.5, 14, 또는 14.5 ng/dL로부터 선택된다.

[0229]

일 구현예에서, 투여 다음의 제1 치료제의 C<sub>max</sub>는 약 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, 또는 1490 ng/mL로부터 선택된다. 일 구현예에서, 투여 다음의 제1 치료제의 C<sub>max</sub>는 약 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, 또는 149 ng/mL로부터 선택된다. 일 구현예에서, 투여 다음의 제1 치료제의 C<sub>max</sub>는 약 10, 10.5, 11, 11.5, 120, 12.5, 13, 13.5, 14, 또는 14.5 ng/mL로부터 선택된다.

[0230]

일 구현예에서, 투여 다음의 제1 치료제의 C<sub>max</sub>는 약 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, 또는 1500 ng/dL로부터 선택된다. 일 구현예에서, 투여 다음의 제1 치료제의 C<sub>max</sub>는 약 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, 또는 149 ng/dL로부터 선택된다. 일 구현예에서, 투여 다음의 제1 치료제의 C<sub>max</sub>는 약 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, 또는 14.5 ng/dL로부터 선택된다.

[0231]

일 구현예에서, 투여 다음의 제1 치료제의  $C_{max}$ 는 약 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, 또는 1500 ng/mL로부터 선택된다. 일 구현예에서, 투여 다음의 제1 치료제의  $C_{max}$ 는 약 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, 또는 149 ng/mL로부터 선택된다. 일 구현예에서, 투여 다음의 제1 치료제의  $C_{max}$ 는 약 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, 또는 14.5 ng/mL로부터 선택된다.

[0232]

일 구현예에서, 상기 대상체에게 투여한 후의 제1 치료제의  $C_{max}$ 는 약 85 ng/dL 내지 1500 ng/dL; 약 8.5 ng/dL 내지 150 ng/dL; 또는 약 0.85 ng/dL 내지 15 ng/dL의 범위이다. 일 구현예에서, 투여 후의 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청)의 제1 치료제의  $C_{max}$ 는 약 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, 또는 1495 ng/dL 내지 약 1500 ng/dL; 약 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, 또는 149 ng/dL 내지 약 150 ng/dL; 또는 약 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, 또는 14.5 ng/dL 내지 약 15 ng/dL로부터 선택된다.

[0233]

일 구현예에서, 투여 다음의 제1 치료제의  $C_{max}$ 는 약 85 ng/mL 내지 1500 ng/mL; 약 8.5 ng/mL 내지 150 ng/mL; 또는 약 0.85 ng/mL 내지 15 ng/mL의 범위이다. 일 구현예에서, 투여 다음의 제1 치료제의  $C_{max}$ 는 약 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, 또는 1495 ng/mL 내지 약 1500 ng/mL; 약 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, 또는 149 ng/mL 내지 약 150 ng/mL; 또는 약 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, 또는 14.5 ng/mL 내지 약 15 ng/mL로부터 선택된다.

[0234]

일 구현예에서, 약물의 투여 후 시간에 대한 약물의 투여 다음에 상기 대상체의 혈액(전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 약물의 농도의 플롯의 곡선하 면적("AUC")으로 측정시 경시적 총 약물 노출은 약 150 ng hr/mL 내지 약 8000 ng hr/mL; 약 15 ng hr/mL 내지 약 800 ng hr/mL; 또는 약 1.5 ng hr/mL 내지 약 80 ng hr/mL의 범위이다. 일 구현예에서, AUC는 8000 ng hr/mL 미만이고 150 ng hr/mL 이상이다. 일 구현예에서, AUC는 800 ng hr/mL 미만이고 15 ng hr/mL 이상이다. 일 구현예에서, AUC는 80 ng hr/mL 미만이고 1.5 ng hr/mL 이상이다.

[0235]

일 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 100 ng hr/mL 내지 약 8000 ng hr/mL; 약 10 ng hr/mL 내지 약 800 ng hr/mL; 또는 약 1 ng hr/mL 내지 약 80 ng hr/mL. 일 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 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, 또는 7800 ng hr/mL 내지 약 8000 ng hr/mL. 일 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 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, 또는 780 ng hr/mL 내지 약 800 ng hr/mL. 일 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 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, 또는 78 ng hr/mL 내지 약 80 ng hr/mL.

[0236]

본 방법의 일부 구현예에서 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 100 ng hr/mL 내지 약 8000 ng hr/mL, 약 10 ng hr/mL 내지 약 800 ng hr/mL; 또는 약 1 ng hr/mL 내지 약 80 ng hr/mL. 일 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 150 ng hr/mL 내지 약 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, 또는 200 ng hr/mL. 일 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 15 ng hr/mL 내지 약 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, 또는 20 ng hr/mL. 일 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 1.5 ng hr/mL 내지 약 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, 또는 2 ng hr/mL. 일 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 100 ng hr/mL 내지 약 200 ng hr/mL; 약 10 ng hr/mL 내지 약 20 ng hr/mL; 또는 약 1 ng hr/mL 내지 약 2 ng hr/mL.

[0237]

일 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기로부터 선택된 AUC이다: 약 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, 및 8000 ng hr/mL. 일 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기로부터 선택된 AUC이다: 약 10, 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 4600, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760, 780, 및 800 ng hr/mL. 본 방법의 일부 구현예에서 경시적 총 약물 노출은 하기로부터 선택된 AUC이다: 약 1, 15, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 460, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 및 80 ng hr/mL.

[0238]

또 다른 측면에서, 치료가 필요한 대상체에게 제1 치료제와 제2 치료제의 조합을 투영하는 것을 포함하는, 질환 상태를 치료하기 위한 치료 방법 및 조성물의 용도가 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 하기를 포함한다:

[0239]

상기 대상체에게 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함

하는 상기 제1 치료제를 투여하는 단계;

[0240] 약력학적 프로파일링을 사용하여 상기 대상체에서 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 수준을 모니터링하는 단계; 및

[0241] 상기 제2 치료제를 상기 대상체의 제1 치료제의 수준에 조건부로 투여하는 단계. 일 구현예에서, 모니터링 단계는 약력학적 프로파일을 구성하기에 적합한 시점에서 대상체로부터 수득된 복수의 샘플에 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 농축물을 사용하여 상기 대상체에 대해 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 약력학적 프로파일을 구성하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 적어도 2종의 샘플은 실험실에 의해 화합물 또는 그의 대사물을 정량화 전에 샘플의 보관에 적합한 관리의 시점 디바이스 또는 사용현장 디바이스 또는 매트릭스 상에서 샘플링 또는 자기-샘플링에 의해 관리의 시점이나 사용현장에서 수집된다. 일 구현예에서, 각 관리의 시점 디바이스 또는 사용현장 디바이스는 화합물 또는 그것의 대사물을 정량화할 수 있다. 일 구현예에서, 약력학적 프로파일은 대상체에 대해 화합물 또는 그것의 염의 투약을 안내하기에 적합한 약력학적 파라미터를 포함한다. 일 구현예에서, 샘플은 2 내지 12 샘플을 포함한다. 일 구현예에서, 샘플은 최대 8시간, 최대 24시간, 최대 48시간, 또는 최대 72시간의 기간에 걸쳐 수집된다. 일 구현예에서, 약력학적 파라미터는 AUC, AUC<sub>inf</sub>, T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, 역치 이상 시간, 정상 상태 농도, 흡수율, 청소율, 분포비율, 생리적 모델-기반 구획의 PK 분석을 포함하는 비구획의 약력학적 (PK) 또는 구획의 PK 분석으로부터의 말단 T-1/2 또는 파라미터로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1종의 파라미터를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 방법은 추가로 대상체의 약력학적 프로파일을 포함하는 레포트를 생성하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 레포트는 대상체의 약력학적 프로파일에 기반한 투약에 관한 권고를 포함한다. 일 구현예에서, ONC201, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 복용량에서의 감소는 1종 이상의 약력학적 파라미터에 기반한 독성의 위험을 줄이기 위해 제시된다. 일 구현예에서, 화합물 또는 그것의 염의 복용량에서의 감소는 역치 이상의 시간, 상기 역치는 독성이 발생하는 약물 농도 이상임, 또는 AUC, AUC<sub>inf</sub>, 평균 체류 시간 (MRT), 약력학적 프로파일을 정의하는 지수, 정상 상태에서의 분포량 (V<sub>ss</sub>), 말단 상 동안의 분포량 (V<sub>z</sub>) 또는 상기 약력학적 프로파일을 적절하게 기술하기 위한 약력학적 가변 군의 조합중 하나 이상에 기반하여 제시된다. 일 구현예에서, 화합물 또는 그것의 염의 용량 조정은 1종 이상의 약력학적 파라미터에 기반된 효능을 증가하도록 제시된다. 일 구현예에서, 화합물 또는 그것의 염의 복용량에서의 증가는 AUC, AUC<sub>inf</sub>, MRT, 약력학적 프로파일을 정의하는 지수, 정상 상태 분포량 (V<sub>ss</sub>), 말단 상 동안의 분포량 (V<sub>z</sub>) 또는 상기 약력학적 프로파일을 적절하게 기술하기 위한 약력학적 변수 군의 조합중 하나 이상에 기반하여 제시된다. 일 구현예에서, 화합물 또는 그것의 염의 용량은 원하는 목표 값의 5% 내지 25% 내로 조정된다. 일 구현예에서, 각각의 샘플은 화합물 또는 그것의 대사물의 농도를 결정하기 위한 관리의 시점 디바이스 또는 사용현장 디바이스에 적용되며, 상기 관리의 시점 디바이스 또는 사용현장 디바이스는 측면 유동 스트립에 하나 이상의 샘플의 적용이 적용된 샘플에서 약물의 농도에 비례하는 검출가능한 신호가 생산되도록 측면 유동 스트립의 구성요소와 샘플 내 약물의 분획이 결합되도록 컨스트럭션 및 조성물을 갖는 측면 유동 스트립을 포함한다. 일 구현예에서, 샘플은 실험실에 의한 정량화 전에 샘플의 보관에 적합한 매트릭스에 적용된다. 일 구현예에서, 샘플은 건조된 혈액 반점으로 보관된다. 일 구현예에서, 약물 농도는 ELISA, LC MS MS, LC UV 또는 LCMS에 의해 측정된다. 일 구현예에서, 약력학적 파라미터는 정상 상태 농도, 흡수, 및 말단 T1/2 중 적어도 1종을 포함한다. 일 구현예에서, 샘플 중 적어도 1종은 전혈이다.

## IX. 복합 치료 방법

[0242] 일 측면에서, 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여가 다른 치료 양식의 투여로 보강된 복합 치료 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 방사선 요법과 조합하여 또는 방사선이 유효하지 않은 것으로 결정된 후 대상체에게 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 방사선 요법과 함께 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고 상기 방사선 요법은 동반하여 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여된다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 순차적인 배열로 방사선 요법과 함께 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 방사선 요법과 동반하여 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 그와 같은 치료가 필요한 대상

체에게 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 암의 치료를 위해 사용된다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 암 대상체에 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것과 암 세포에 방사선 빔을 조사하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 대상체 암에 처방된 용량 용적 히스토그램 (DVH)을 전달하기 위해 전포멀 방사선요법 (CRT)의 기술을 사용한다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 암 세포에 방사선을 전달하기 위해 강도 조절된 방사선 요법 (IMRT)의 기술을 사용한다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 (예를 들면, 방사선의 용량은 환자 호흡에 따라 움직이는 흉부 종양에 투여되어야 하는 경우) 치료 동안 상기 대상체에서 종양의 운동을 보상하는 기술을 사용한다. 예를 들면, 복합 치료 방법은 숨쉬기 주기에 걸쳐 종양 운동에 대해 보상하도록 전달된 방사선장을 보정하는 4차원 전산화단층촬영법 (4D CT) 스캐닝 기술을 사용한다.

[0244] 주어진 분획화가 된 감마 방사선, IMRT (강도 조절된 방사선 요법), 감마 나이프, 양성자 요법 및 근접요법을 포함하는 임의의 적합한 유형의 방사선이 본 복합 치료 방법으로 사용될 수 있다. 방사선 요법 및 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것은 폐암으로부터 뇌로 전이된 질환이나 교모세포종과 같은 뇌종양을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 복합 치료 방법은 폐암, 췌장암, 직장암, 유방암, 육종, 전립선암, 부인과 악성종양, 및 림프종을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 감마선 나이프는 뇌 전이를 치료하기 위해 빈번하게 사용된다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 뇌종양, 전립선암 및 독성을 최소화하는 것이 매우 중요하고 정상 조직에 인접한 생명유지 기관에 아주 가까운 임의의 종양을 포함하는 암을 치료하기 위한 양성자 요법의 사용을 포함한다.

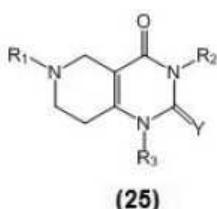
[0245] 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 입양 세포 요법 (예를 들면, CAR-T (JCAR 14, 15, 16, 17, KTE-C19, 또는 CTL019); 다른 T 세포 (AFM13); 또는 NK (CDNO-109 orNK-92))와 조합하여 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 동시에 또는 조합으로 이러한 치료를 요하는 대상체 암에 투여하는 것을 포함한다.

[0246] 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 이미프리돈, 예컨대 ONC201, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염에 의한 치료에 기인한 독성을 부가함에 없이 최소한의 잔류 질환을 제거한다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 예후를 향상시키고/또는 치료를 받는 대상체에서 질환 상태 또는 병태와 관련된 부정적인 부작용을 감소시킨다.

#### X. 추가의 이미프리돈 유도체, 유사체, 및 염

[0248] 일 측면에서, 식 (10)의 화합물의 유사체인 화합물 및 이의 제조 방법이 본 명세서에서 제공된다. 당해 분야의 숙련가는, 방법 및 약제학적 조성물과 관련된 원리 및 개념을 포함하는, ONC201 및 식 (10)의 화합물 및 그것의 염과 관련된 상기에 기재된 일반적인 원리 및 개념이 하기 유사체 및 이의 염과 동등한 힘으로 적용됨을 이해할 것이다.

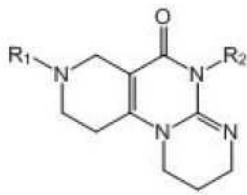
[0249] 일 구현예에서, 유사체는 화합물 (25)의 구조를 갖는다:



[0250] 여기서 Y은 NR<sub>4</sub> 또는 O이고, 그리고 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 알카노일, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실, 및 복소환 라디칼을 나타낸다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, 및 R<sub>4</sub>는 선택적으로 치환된다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, 및 R<sub>4</sub> 중 일부 또는 모든 수소는 중수소에 의해 치환된다. 다른 구현예에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, 및 R<sub>4</sub>는 H, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬페닐, C<sub>1-4</sub>알킬페닐케톤, C<sub>1-4</sub>벤질-피페라진, 및 C<sub>1-4</sub>알킬티에닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬페닐, C<sub>1-4</sub>알킬페닐케톤, 및 C<sub>1-4</sub>벤질-피페라진은 C<sub>1-4</sub>알킬, 하이드록실, 또는 할로로 선택적으로 치환되고. 또 다른 구현예에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, 및 R<sub>4</sub>는 H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-((2-C<sub>1</sub>)Ph), CH<sub>2</sub>-(2-티에닐), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(4-N-벤질-피페라진), CH<sub>2</sub>-(2,4-디 F-Ph), CH<sub>2</sub>-(2-CH<sub>3</sub>)-Ph, CH<sub>2</sub>CHOHPh, 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO-4F-Ph로

구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고.

[0251] 일 구현예에서, 유사체는 화합물 (26)의 구조를 갖는다:



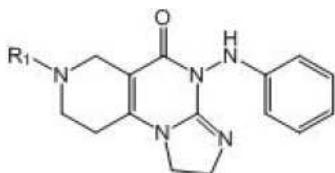
(26)

[0252] 여기서  $R_1$  및  $R_2$ 는 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 카복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 알카노일, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실, 및 복소환 라디칼을 나타낸다. 일 구현예에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬페닐,  $C_{1-4}$ 알킬페닐케톤,  $C_{1-4}$ 벤질-피페라진, 및  $C_{1-4}$ 알킬티에닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬페닐,  $C_{1-4}$ 알킬페닐케톤, 및  $C_{1-4}$ 벤질-피페라진은  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된  $C_{1-4}$ 알킬, 또는 할로로 선택적으로 치환된다. 일 구현예에서,  $R_1$ 은 H,  $CH_3$ ,  $CH_2Ph$ ,  $CH_2-((2-C_1)-Ph)$ ,  $CH_2-(2-\text{티에닐})$ ,  $CH_2CH_2Ph$ ,  $CH_2CH_2(4-N-\text{벤질-피페라진})$ ,  $CH_2-(2,4-\text{디 } F-Ph)$ ,  $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$ ,  $CH_2CHOHPh$ , 및  $(CH_2)_3CO-4F-Ph$ 로 구성된 군으로부터 선택되고. 일 구현예에서,  $R_2$ 은 H,  $CH_3$ ,  $CH_2Ph$ ,  $CH_2-((2-C_1)-Ph)$ ,  $CH_2-(2-\text{티에닐})$ ,  $CH_2CH_2Ph$ ,  $CH_2CH_2(4-N-\text{벤질-피페라진})$ ,  $CH_2-(2,4-\text{디 } F-Ph)$ ,  $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$ ,  $CH_2CHOHPh$ , 및  $(CH_2)_3CO-4F-Ph$ 로 구성된 군으로부터 선택되고.

[0253] 일 구현예에서,  $R_1$ 은 단독으로 또는 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 함께 하기 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 벤질이다:  $-CH_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CXH_2$ ,  $-CX_2H$ ,  $-CX_3$ ,  $-CH_2(CX_3)_2$ ,  $-C(CX_3)_3$ ,  $-C_pX_{2p+1}$ ,  $-OCX_3$ , 또는  $-OC_pX_{2p+1}$ ,  $p$ 는 2 내지 20의 정수이고, 그리고 X는 F, Cl, Br, 또는 I; 바람직하게는, F, Cl, 또는 Br; 더 바람직하게는, F 또는 Cl를 포함하는 할로겐이다. 일 구현예에서,  $R_2$ 은 단독으로 또는 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 함께 하기 치환체 중 하나 이상으로 치환된 벤질이다:  $-CH_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CXH_2$ ,  $-CX_2H$ ,  $-CX_3$ ,  $-CH_2(CX_3)_2$ ,  $-C(CX_3)_3$ ,  $-C_pX_{2p+1}$ ,  $-OCX_3$ , 또는  $-OC_pX_{2p+1}$ ,  $p$ 는 2 내지 20의 정수이고, 그리고 X는 할로겐이다.

[0254] 일 구현예에서,  $R_1$ 은 H이다. 일 구현예에서,  $R_1$ 은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 폐닐에틸기이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된  $C_{1-4}$ 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 할로,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ , 및  $-OCH_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다. 일 구현예에서,  $R_2$ 은 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬알킬, 예컨대 모폴리노알킬 또는 피페라지닐알킬 기이다. 일 구현예에서,  $R_2$ 은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 예컨대 이속사졸리디닐메틸 또는 피리딜메틸 기이다. 일 구현예에서, 헤테로사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된  $C_{1-4}$ 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 헤�테로사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 할로,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ , 및  $-OCH_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다.

[0256] 일 구현예에서, 유사체는 화합물 (27)의 구조를 갖는다:



(27)

[0257]

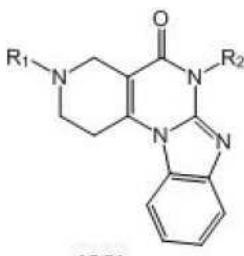
여기서 R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 사이클로알킬, 카복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 알카노일, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실, 및 복소환 라디칼을 나타낸다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 H, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬페닐, C<sub>1-4</sub>알킬페닐케톤, C<sub>1-4</sub>벤질-피페라진, 및 C<sub>1-4</sub>알킬티에닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬페닐, C<sub>1-4</sub>알킬페닐케톤, 및 C<sub>1-4</sub>벤질-피페라진은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 피할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 선택적으로 치환된다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-(2-C1)-Ph), CH<sub>2</sub>-(2-티에닐), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(4-N-벤질-피페라진), CH<sub>2</sub>-(2,4-디 F-Ph), CH<sub>2</sub>-(2-CH<sub>3</sub>-Ph), CH<sub>2</sub>CHOHPh, 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO-4F-Ph로 구성된 군으로부터 선택되고.

[0258]

일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 단독으로 또는 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 함께 하기 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 벤질이다: -CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CXH<sub>2</sub>, -CX<sub>2</sub>H, -CX<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(CX<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CX<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, -OCX<sub>3</sub>, 또는 -OC<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, p는 2 내지 20의 정수이고, 그리고 X는 F, Cl, Br, 또는 I; 바람직하게는, F, Cl, 또는 Br; 더 바람직하게는, F 또는 Cl를 포함하는 할로겐이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 H이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 피할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 치환된다.

[0259]

일 구현예에서, 유사체는의 구조를 갖는다 화합물 (28):



(28)

[0260]

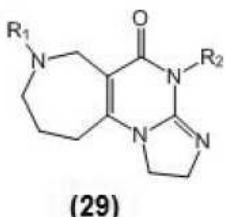
R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 알카노일, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실, 및 복소환 라디칼을 나타낸다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 H, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬페닐, C<sub>1-4</sub>알킬페닐케톤, C<sub>1-4</sub>벤질-피페라진, 및 C<sub>1-4</sub>알킬티에닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬페닐, C<sub>1-4</sub>알킬페닐케톤, 및 C<sub>1-4</sub>벤질-피페라진은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 피할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 선택적으로 치환되고. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-(2-C1)-Ph), CH<sub>2</sub>-(2-티에닐), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-(2,4-디 F-Ph), CH<sub>2</sub>-(2-CH<sub>3</sub>-Ph), CH<sub>2</sub>CHOHPh, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(4-N-벤질-피페라진), 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO-4F-Ph로 구성된 군으로부터 선택되고. 일 구현예에서, R<sub>2</sub>은 H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-(2-C1)-Ph), CH<sub>2</sub>-(2-티에닐), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(4-N-벤질-피페라진), CH<sub>2</sub>-(2,4-디 F-Ph), CH<sub>2</sub>-(2-CH<sub>3</sub>-Ph), CH<sub>2</sub>CHOHPh, 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO-4F-Ph로 구성된 군으로부터 선택되고. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>이 CH<sub>2</sub>Ph일 때, R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(2-CH<sub>3</sub>-Ph)이 아니다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>2</sub>Ph이고, 그리고 R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(2-CH<sub>3</sub>-Ph)이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>2</sub>Ph이고, 그리고 R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(4-CF<sub>3</sub>-Ph)이다.

[0261] 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 단독으로 또는 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 함께 하기 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 벤질이다: -CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CXH<sub>2</sub>, -CX<sub>2</sub>H, -CX<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(CX<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CX<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, -OCX<sub>3</sub>, 또는 -OC<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, p는 2 내지 20의 정수이고, 그리고 X는 F, Cl, Br, 또는 I; 바람직하게는, F, Cl, 또는 Br; 더 바람직하게는, F 또는 Cl를 포함하는 할로겐이다. 일 구현예에서, R<sub>2</sub>은 단독으로 또는 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 함께 하기 치환체 중 하나 이상으로 치환된 벤질이다: -CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CXH<sub>2</sub>, -CX<sub>2</sub>H, -CX<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(CX<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CX<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CX<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, -OCX<sub>3</sub>, 또는 -OC<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, p는 2 내지 20의 정수이고, 그리고 X는 할로겐이다.

[0262] 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 H이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 치환된다.

[0263] 일 구현예에서, R<sub>2</sub>은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 할로, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 및 -OCH<sub>3</sub>로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다. 일 구현예에서, R<sub>2</sub>은 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬알킬, 예컨대 모폴리노알킬 또는 피페라지닐알킬 기이다. 일 구현예에서, R<sub>2</sub>은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 예컨대 이속사졸리디닐메틸 또는 피리딜메틸 기이다. 일 구현예에서, 헤테로사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 헤�테로사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 할로, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 및 -OCH<sub>3</sub>으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다.

[0264] 일 구현예에서, 유사체는 화합물 (29)의 구조를 갖는다:



[0265] 여기서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 알카노일, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실, 및 복소환 라디칼을 나타낸다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 H, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬페닐, C<sub>1-4</sub>알킬페닐케톤, C<sub>1-4</sub>벤질-피페라진, 및 C<sub>1-4</sub>알킬티에닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬페닐, C<sub>1-4</sub>알킬페닐케톤, 및 C<sub>1-4</sub>벤질-피페라진은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 선택적으로 치환된다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-((2-C<sub>1</sub>)-Ph), CH<sub>2</sub>-(2-티에닐), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(4-N-벤질-피페라진), CH<sub>2</sub>-(2,4-디 F-Ph), CH<sub>2</sub>-((2-CH<sub>3</sub>)-Ph), CH<sub>2</sub>CHOHPh, 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO-4F-Ph로 구성된 군으로부터 선택되고. 일 구현예에서, R<sub>2</sub>은 H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-((2-C<sub>1</sub>)-Ph), CH<sub>2</sub>-(2-티에닐), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(4-N-벤질-피페라진), CH<sub>2</sub>-(2,4-디 F-Ph), CH<sub>2</sub>-((2-CH<sub>3</sub>)-Ph), CH<sub>2</sub>CHOHPh, 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO-4F-Ph로 구성된 군으로부터 선택되고. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>이 CH<sub>2</sub>Ph일 때, R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(2-CH<sub>3</sub>-Ph)가 아니다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>2</sub>Ph이고, 그리고 R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(2-CH<sub>3</sub>-Ph)이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>2</sub>Ph이고, 그리고 R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(2,4-디 F-Ph)이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>2</sub>Ph이고, 그리고 R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(4-CF<sub>3</sub>-Ph)이다.

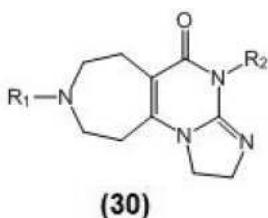
[0266] 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 단독으로 또는 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 함께 하기 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 벤질이다: -CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CXH<sub>2</sub>, -CX<sub>2</sub>H, -CX<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(CX<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CX<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, -OCX<sub>3</sub>, 또는 -OC<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, p는 2 내지 20의 정수이고, 그리고 X는 F, Cl, Br, 또는 I; 바람직하게는, F, Cl, 또는 Br; 더 바람직하게는, F 또는 Cl를 포함하는 할로겐이다.

계는, F, Cl, 또는 Br; 더 바람직하게는, F 또는 Cl를 포함하는 할로겐이다. 일 구현예에서, R<sub>2</sub>은 단독으로 또는 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 함께 하기 치환체 중 하나 이상으로 치환된 벤질이다: -CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CXH<sub>2</sub>, -CX<sub>2</sub>H, -CX<sub>3</sub>, -CH(CX<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CX<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, -OCX<sub>3</sub>, 또는 -OC<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, p는 2 내지 20의 정수이고, 그리고 X는 할로겐이다.

일 구현예에서,  $R_1$ 은 H이다. 일 구현예에서,  $R_1$ 은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸기이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된  $C_{1-4}$ 알킬, 또는 할로로 치환된다.

일 구현예에서,  $R_2$ 은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된  $C_{1-4}$ 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 할로,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ , 및  $-OCH_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다. 일 구현예에서,  $R_2$ 은 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬알킬, 예컨대 모폴리노알킬 또는 피페라지닐알킬 기이다. 일 구현예에서,  $R_2$ 은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 예컨대 이속사졸리디닐메틸 또는 피리딜메틸 기이다. 일 구현예에서, 헤�테로사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된  $C_{1-4}$ 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 헤�테로사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 할로,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ , 및  $-OCH_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다.

일 구현 예에서, 유사체는 화합물 (30)의 구조를 갖는다:



\* 여기서  $R_1$  및  $R_2$ 는 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 알카노일, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실, 및 복소환 라디칼을 나타낸다. 일 구현예에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬페닐,  $C_{1-4}$ 알킬페닐케톤,  $C_{1-4}$ 벤질-피페라진, 및  $C_{1-4}$ 알킬티에닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬페닐,  $C_{1-4}$ 알킬페닐케톤, 및  $C_{1-4}$ 벤질-피페라진은  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된  $C_{1-4}$ 알킬, 또는 할로로 선택적으로 치환된다. 일 구현예에서,  $R_1$ 은 H,  $CH_3$ ,  $CH_2Ph$ ,  $CH_2-((2-C_1)-Ph)$ ,  $CH_2-(2-\text{티에닐})$ ,  $CH_2CH_2Ph$ ,  $CH_2CH_2(4-N\text{-벤질-피페라진})$ ,  $CH_2-(2,4-\text{디 } F\text{-Ph})$ ,  $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$ ,  $CH_2CHOHPh$ , 및  $(CH_2)_3CO-4F-Ph$ 로 구성된 군으로부터 선택되고. 일 구현예에서,  $R_2$ 은 H,  $CH_3$ ,  $CH_2Ph$ ,  $CH_2-((2-C_1)-Ph)$ ,  $CH_2-(2-\text{티에닐})$ ,  $CH_2CH_2Ph$ ,  $CH_2CH_2(4-N\text{-벤질-피페라진})$ ,  $CH_2-(2,4-\text{디 } F\text{-Ph})$ ,  $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$ ,  $CH_2CHOHPh$ , 및  $(CH_2)_3CO-4F-Ph$ 로 구성된 군으로부터 선택되고. 일 구현예에서,  $R_1$ 이  $CH_2Ph$ 일 때,  $R_2$ 은  $CH_2-(2-CH_3-Ph)$ 이 아니다. 일 구현예에서,  $R_1$ 은  $CH_2Ph$ 이고, 그리고  $R_2$ 은  $CH_2-(2-CH_3-Ph)$ 이다. 일 구현예에서,  $R_1$ 은  $CH_2Ph$ 이고, 그리고  $R_2$ 은  $CH_2-(4-CF_3-Ph)$ 이다.

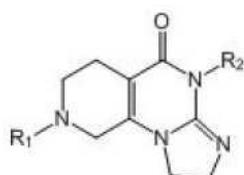
일 구현예에서,  $R_1$ 은 단독으로 또는 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 함께 하기 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 벤질이다:  $-CH_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CXH_2$ ,  $-CX_2H$ ,  $-CX_3$ ,  $-CH_2(CX_3)_2$ ,  $-C(CX_3)_3$ ,  $-C_pX_{2p+1}$ ,  $-OCX_3$ , 또는  $-OC_pX_{2p+1}$ ,  $p$ 는 2 내지 20의 정수이고, 그리고  $X$ 는 F, Cl, Br, 또는 I, 바람직하게는, F, Cl, 또는 Br, 더 바람직하게는, F 또는 Cl를 포함하는 할로겐이다. 일 구현예에서,  $R_2$ 은 단독으로 또는 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 함께 하기 치환체 중 하나 이상으로 치환된 벤질이다:  $-CH_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CXH_2$ ,  $-CX_2H$ ,  $-CX_3$ ,  $-CH_2(CX_3)_2$ ,  $-C(CX_3)_3$ ,  $-C_pX_{2p+1}$ ,  $-OCX_3$ , 또는  $-OC_pX_{2p+1}$ ,  $p$ 는 2

내지 20의 정수이고, 그리고 X는 할로겐이다.

[0272] 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 H이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸기이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 치 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 치환된다.

[0273] 일 구현예에서, R<sub>2</sub>은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 할로, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 및 -OCH<sub>3</sub>으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다. 일 구현예에서, R<sub>2</sub>은 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬알킬, 예컨대 모폴리노알킬 또는 퍼페라지닐알킬 기이다. 일 구현예에서, R<sub>2</sub>은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 예컨대 이속사졸리디닐메틸 또는 퍼리딜메틸 기이다. 일 구현예에서, 헤�테로사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 헤�테로사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 할로, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 및 -OCH<sub>3</sub>으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다.

[0274] 일 구현예에서, 유사체는 화합물 (31)의 구조를 갖는다:



(31)

[0275] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬알킬, 카복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 알카노일, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실, 및 복소환 라디칼을 나타낸다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 H, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬페닐, C<sub>1-4</sub>알킬페닐케톤, C<sub>1-4</sub>벤질-피페라진, 및 C<sub>1-4</sub>알킬티에닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬페닐, C<sub>1-4</sub>알킬페닐케톤, 및 C<sub>1-4</sub>벤질-피페라진은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 선택적으로 치환된다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-((2-C<sub>1</sub>)-Ph), CH<sub>2</sub>-(2-티에닐), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(4-N-벤질-피페라진), CH<sub>2</sub>-(2,4-디 F-Ph), CH<sub>2</sub>-((2-CH<sub>3</sub>)-Ph), CH<sub>2</sub>CHOHPh, 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO-4F-Ph로 구성된 군으로부터 선택되고. 일 구현예에서, R<sub>2</sub>은 H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-((2-C<sub>1</sub>)-Ph), CH<sub>2</sub>-(2-티에닐), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(4-N-벤질-피페라진), CH<sub>2</sub>-(2,4-디 F-Ph), CH<sub>2</sub>-((2-CH<sub>3</sub>)-Ph), CH<sub>2</sub>CHOHPh, 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO-4F-Ph로 구성된 군으로부터 선택되고. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>이 CH<sub>2</sub>Ph일 때, R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(2-CH<sub>3</sub>-Ph)이 아니다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>2</sub>Ph이고, 그리고 R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(2-CH<sub>3</sub>-Ph)이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>2</sub>Ph이고, 그리고 R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(4-CF<sub>3</sub>-Ph)이다.

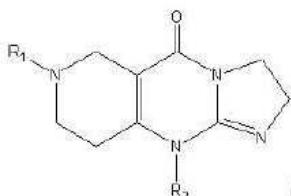
[0276] 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 단독으로 또는 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 함께 하기 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 벤질이다: -CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CXH<sub>2</sub>, -CX<sub>2</sub>H, -CX<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(CX<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CX<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, -OCX<sub>3</sub>, 또는 -OC<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, p는 2 내지 20의 정수이고, 그리고 X은 F, Cl, Br, 또는 I; 바람직하게는, F, Cl, 또는 Br; 더 바람직하게는, F 또는 Cl를 포함하는 할로겐이다. 일 구현예에서, R<sub>2</sub>은 단독으로 또는 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 함께 하기 치환체 중 하나 이상으로 치환된 벤질이다: -CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CXH<sub>2</sub>, -CX<sub>2</sub>H, -CX<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(CX<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CX<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, -OCX<sub>3</sub>, 또는 -OC<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, p는 2 내지 20의 정수이고, 그리고 X는 할로겐이다.

[0277] 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 H이다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸기이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 치환된다.

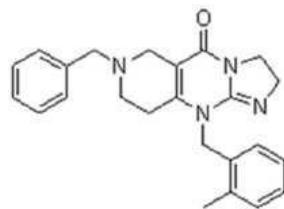
된다.

[0278] 일 구현예에서, R<sub>2</sub>은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 h C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 할로, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 및 -OCH<sub>3</sub>으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다. 일 구현예에서, R<sub>2</sub>은 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬알킬, 예컨대 모폴리노알킬 또는 피페라지닐알킬 기이다. 일 구현예에서, R<sub>2</sub>은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 예컨대 이속사졸리디닐메틸 또는 피리딜메틸 기이다. 일 구현예에서, 헤�테로사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 헤�테로사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 할로, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 및 -OCH<sub>3</sub>으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다.

[0279] 일 구현예에서, 식 (100)의 화합물이 본 명세서에서 제공된다:



[0280] (100), R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴알킬, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 및 아실 라디칼로부터 독립적으로 선택되고. 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>2</sub>Ph이고, 그리고 R<sub>2</sub>은 CH<sub>2</sub>-(2-CH<sub>3</sub>-Ph)인데, 이는 항암 활성이 없는 ONC201 선형 이성질체 (즉, TIC-10)



**TIC-10**이다 (Jacob 등, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2014) 53:6628; Wagner 등, *Oncotarget* (2015) 5(24):12728). 그러나 실시예에서 나타낸 바와 같이, TIC-10은 CXCR7 효능제이다. CXCR7 효능제는 간 재생을 위해 그리고 간 섬유증을 예방 또는 치료하기 위해 사용될 수 있다 (*Nature* (2014) 505:97).

[0281] 일 구현예에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 H, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬페닐, C<sub>1-4</sub>알킬페닐캐톤, C<sub>1-4</sub>벤질-피페라진, C<sub>1-4</sub>알킬티에닐, C<sub>1-4</sub>알킬피리디닐, C<sub>1-4</sub>알킬이속사졸리디닐, C<sub>1-4</sub>알킬모폴리닐, C<sub>1-4</sub>알킬티아졸릴, 및 C<sub>1-4</sub>알킬피라지닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬페닐, C<sub>1-4</sub>알킬페닐캐톤, C<sub>1-4</sub>벤질-피페라진, C<sub>1-4</sub>알킬티에닐, C<sub>1-4</sub>알킬피리디닐, C<sub>1-4</sub>알킬이속사졸리디닐, C<sub>1-4</sub>알킬모폴리닐, C<sub>1-4</sub>알킬티아졸릴, 및 C<sub>1-4</sub>알킬피라지닐은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 할로로 선택적으로 치환된다. 일 구현예에서, R<sub>1</sub> 및/또는 R<sub>2</sub>은 치환된 또는 비치환된, 아릴알킬 또는 헤�테로아릴알킬이다. 일 구현예에서, 헤�테로아릴알킬은 C<sub>1-4</sub>알킬피롤릴, C<sub>1-4</sub>알킬퓨릴, C<sub>1-4</sub>알킬피리딜, C<sub>1-4</sub>알킬-1,2,4-티아디아졸릴, C<sub>1-4</sub>알킬피리미딜, C<sub>1-4</sub>알킬티에닐, C<sub>1-4</sub>알킬이소티아졸릴, C<sub>1-4</sub>알킬이미다졸릴, C<sub>1-4</sub>알킬트레트라졸릴, C<sub>1-4</sub>알킬피라지닐, C<sub>1-4</sub>알킬피리미딜, C<sub>1-4</sub>알킬퀴놀릴, C<sub>1-4</sub>알킬이소퀴놀릴, C<sub>1-4</sub>알킬티오페닐, C<sub>1-4</sub>알킬벤조티에닐, C<sub>1-4</sub>알킬이소벤조퓨릴, C<sub>1-4</sub>알킬피라졸릴, C<sub>1-4</sub>알킬인돌릴, C<sub>1-4</sub>알킬퓨리닐, C<sub>1-4</sub>알킬카바졸릴, C<sub>1-4</sub>알킬벤즈이미다졸릴, 및 C<sub>1-4</sub>알킬이속사졸릴로부터 선택되고.

[0282] 일 구현예에서, R<sub>1</sub> 및/또는 R<sub>2</sub>은 벤질 고리 상의 하기 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 벤질이다: X, -CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CN, -CXH<sub>2</sub>, -CX<sub>2</sub>H, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -CX<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(CX<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CX<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, -OCX<sub>3</sub>, -OC<sub>p</sub>H<sub>2p+1</sub>, -OC<sub>p</sub>X<sub>2p+1</sub>, OR<sup>m</sup>, SR<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>, NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>n</sup>, SOR<sup>m</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, C(O)R<sup>m</sup>, 및 C(O)OR<sup>m</sup>; R<sup>m</sup> 및 R<sup>n</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 p는 2 내지 20의 정수이고, 그리고 X은 F, Cl, Br, 또는 I; 바람직하게는, F, Cl, 또는 Br; 더 바람직하게는, F 또는 Cl를 포함하는 할로겐이다.

## XI. 실시예

[0283] 아래의 설명 및 실시예는 단지 설명하기 위한 것을 의미하고, 본 개시내용의 범위를 제한하는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 하기 실시예는 개시된 구현예를 설명하기 위한 것을 의미하고, 그 구현예에 제한되는 것으로 해석되지 않아야 한다. 아래에 기재된 것 이외의 추가의 화합물은, 하기 반응식 또는 그것의 적절한 변동 또는 변형에 의해 제조될 수 있다.

### 실시예 1. 2-클로로벤질아미노-2-이미다졸린 하이드리오다이드의 합성

[0286] 건성 디옥산 (2.0 mL) 중 2-메틸티오-2-이미다졸린 하이드리오다이드 (244 mg, 1.00 mMol)의 교반된 용액에 2-클로로벤질아민 (141 mg, 1.0 mMol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 90분 동안 70 °C에서 아르곤 하에서 교반했다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 소결된 칼때기 상에서 여과시키고, 차가운 디옥산 (2 mL)로 세정하고 진공 하에서 건조시켰다. 백색 고형물 화합물 4 · HI ( $R_2=2$ -클로로벤질) (242 mg, 72%)을 수득했고, 추가 정제없이 사용했다.

### 실시예 2. 2-클로로벤질아미노-2-이미다졸린의 합성

[0288] 물 (3 mL) 중 2-클로로벤질아미노-2-이미다졸린 하이드리오다이드 (242 mg, 0.72 mMol)의 교반된 용액에, 1.0 N 수산화나트륨 (2 mL)을 7 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 30분 동안 7 °C에서 아르곤 하에서 교반했다. 메틸렌 염화물 (5 mL)을 첨가한 후, 혼합물을 추가 5분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 메틸렌 염화물 (2 × 2.5 mL)로 추출하고, 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 수득한 유리 염기 (150 mg, 100%) 을 점성 액체로서 수득했고 임의의 추가 정제 없이 다음 반응을 위해 사용했다. MS(ESI) 210(M+H).

### 실시예 3. 메틸-1-벤질 4-옥소-3-피페리딘 카복실레이트 (화합물 (6))의 합성

[0290] 에틸 아세테이트 (50 mL) 중 교반된 메틸-1-벤질 4-옥소-3-피페리딘 카복실레이트 하이드로클로라이드 (5.7 g, 20 mMol)에, 트리에틸아민 (6 mL)을 7 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 30분 동안 7 °C에서 아르곤의 분위기 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 × 50 mL)로 추출하고 물 (50 mL)로 세정했다. 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 수득한 유리 염기 잔류물 (5,  $R_1=\text{벤질}$ )을 점성 오일로서 얻었고, 이것을 임의의 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용했다. MS(ESI) 248(M+H)

### 실시예 4. ONC202 (화합물 (14))의 합성

[0292] 부탄올 (2 mL) 중 2-클로로벤질아미노-2-이미다졸린 (150 mg, 0.72 mMol), 메틸 1-벤질 4-옥소-3-피페리딘 카복실레이트 (5,  $R_1=\text{벤질}$ ) (195 mg, 0.79 mMol)의 용액에 PPTS (10 mg)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 125 °C 내지 130 °C에서 2시간 동안 환류시킨 후, 용매를 진공 하에서 제거하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하고, 포화된 중탄산나트륨 용액 (2 × 10 mL) 및 물 (10 mL)로 세정했다. 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 조물질 유리 염기를 RP HPLC (10%~40% 아세토니트릴 / 물)로 정제시켜 ONC202 TFA 염을 백색 고형물로서 얻었다 (228 mg, 50% 수율)을 얻었다. MS(ESI) 407 (M+H).

[0293] 동일한 과정을 상이한 벤질아민으로 개시하여 사용하여 다양한 유사체, 예를 들면, ONC903, 204, 205, 206, 912, 210, 211, 212, 213, 214, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 및 226을 제조했다.

### 실시예 5. ONC207 (화합물 (19))의 합성

[0295] 건성 툴루엔 (50 mL) 중 60% 수소화나트륨 (3.5 g, 88 mMol)의 혼탁액에, 디메틸 카보네이트 (4.32 g, 48.0 mMol)을 0.5시간 내에 실온에서 질소 하에서 적가했다. 몇 방울의 메탄올의 첨가 후, 건성 툴루엔 (20 mL)에서 용해된 1-tert-부톡시카보닐-4-피페리돈 (4.8 g, 24 mMol)의 용액을, 80 °C에서 1시간에 걸쳐 교반하면서 반응 혼합물에 적가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 동일한 온도에서 교반하고 그 다음 0 °C (빙욕)로 냉각시키고 아세트산으로 pH 6-6.5으로 조정했다. 수득한 차가운 혼합물을 물 (10mL)로 희석하고 5% 수산화나트륨 용액으로 pH 8로 조정했다. 툴루엔 층을 분리하고, 수성층을 툴루엔 (20 mL)로 추출했다. 배합된 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 및 감압 하에서 농축했다. 화합물을 진공에서 건조시켜 메틸-1-tert-부톡시카보닐- 4-옥소-3-피페리딘 카복실레이트 (5.0 g, 80%)를 얻었다. 수득된 화합물을 다음 반응에서 임의의 추가 정제없이 사용했다.

[0296] 부탄올 (2 mL) 중 2-메틸벤질아미노-2-이미다졸린 (190 mg, 1 mMol), 메틸 1-tert-부톡시카보닐- 4-옥소-3-피페리딘 카복실레이트 (315 mg, 1.1 mMol)에 PPTS (10.0 mg)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 125 °C 내지 130 °C에서 2시간 동안 환류시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 에틸

아세테이트 (10 mL)로 추출하고, 포화된 중탄산나트륨 용액 ( $2 \times 10$  mL) 및 물 (10 mL)로 세정했다. 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 조물질 유리 염기를 디클로로메탄, RP HPLC (10%-40% 아세토니트릴/물) 중 10% 트리플루오로아세트산으로 척단하여 ONC207 (262 mg, 50%) TFA 염을 백색 고형물로서 얻었다 MS(ESI) 297 ( $M+H$ ).

[0297] 실시예 6. ONC20 (화합물 (21))의 합성

N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 ONC207 (100 mg, 0.2 mMol), 페닐에틸 브로마이드 (55.0 mg, 0.28 mMol) 및 탄산칼륨 (150 mg, 1.0 mMol)의 혼합물을 12시간 동안 70 °C로 가열했다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하고, 물 (5 mL)로 세정했다. 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 조물질 유리 염기를 RP HPLC (10%-40% 아세토니트릴/물)로 정제시켜 ONC20 (62 mg, 50%) TFA 염을 백색 고형물로서 얻었다 MS(ESI) 401 ( $M+H$ ).

[0299] 동일한 과정이 상이한 할라이드로 시작하면서 사용되어 ONC215 및 214을 얻었다. 화합물 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 및 236은 상이한 벤질아민으로 시작하면서 실시예 1 및 5과 유사한 과정을 사용하여 제조되었다. 그 다음 상기와 같이 중간 화합물 (여기서  $R_1$ 은 H임)을 상이한 할라이드로 처리한다.

[0300] 화합물 ONC216은 TFA에 의한 처리에 의해 ONC215로부터 제조되었다.

[0301] 화합물 (72)을, 실시예 5와 유사하게 제조된 전구체 NH 화합물을 반응시키고 스티렌 옥사이드로 처리하여 제조했다.

[0302] 실시예 7. ONC208 (화합물 (20))의 합성

부탄을 (2.0 mL) 중 2-메틸벤질아미노-2-이미다졸린 (190.0 mg, 1.0 mmol), 메틸 1-메틸 4-옥소-3-피페리딘 카복실레이트 (185.0 mg, 1.0 mMol)의 용액에 PPTS (10.0 mg)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 125 °C 내지 130 °C에서 2시간 동안 환류시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하고, 포화된 중탄산나트륨 용액 ( $2 \times 10$  mL) 및 물 (10 mL)로 세정했다. 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 조물질 유리 염기를 HPLC 10%-40% 아세토니트릴 및 물로 정제시켜 ONC208 (270.0 mg., 50%) TFA 염을 백색 고형물로서 얻었다 MS(ESI) 311 ( $M+H$ ).

[0304] 실시예 8. ONC201 (화합물 (1))의 합성

[0305] 2 L 등근바닥 플라스크 중 교반된 800 mL 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 에, 화합물 (3) (239.7 g, 0.845 mol, 1.6 equiv)을 나누어서 첨가했다. n-부탄을 (500 mL)을 수득한 혼합물에 첨가하고 이를 30분 동안 교반하고 그 다음 분별 깔때기로 이동시켰다. 화합물 (4)을 함유하는 유기상을 분리하고, 기계적 교반,  $\text{N}_2$  유입구, 열전쌍, 콘덴서 및 딘스탁 트랩이 구비된 2 L 3-구 등근바닥 플라스크로 이동시켰다. 플라스크의 내용물에, 화합물 (5) (100 g, 0.528 mol, 1 equiv) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (PPTS) (6.63 gm 0.026 mol, 5 mol%)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 6시간 동안 가열 환류했다. 반응 혼합물 중 물을 필요에 따라 딘스탁 트랩으로 분리했다. 환류 온도는 93 °C에서 118 °C로 증가되었다. 반응 과정을 HPLC로 모니터링했다. HPLC 상의 화합물 (1)의 피크 면적이 반응 시간과 함께 일정하게 남아 있을 때, 반응을 종료했다.

[0306] 실시예 9. ONC201 (화합물 (1) · 2HC1)의 디-염의 합성

[0307] 화합물 (1)의 단리 없이, 실시예 8로부터의 반응 혼합물을 물 (500 mL)로 세정하고 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE) (800 mL)로 회석했다. 유기상을 물 (500 mL × 2)로 세정하고 기계적 교반,  $\text{N}_2$  유입구, 열전쌍, 콘덴서 및 딘스탁 트랩이 구비된 3 L 3-구 등근바닥 플라스크로 이동시켰다. 반응 혼합물을 진탕하면서, 디옥산-MTBE 용액 중 1 N HC1을, HC1의 첨가시 반응 혼합물에서 고형물이 더 이상 침전되지 않을 때까지 적가했다 (디옥산 중 4 N HC1: 300 mL, 1.2 mol, 2.27 equiv; MTBE: 1200 mL). 반응 혼합물을 60-65 °C에서 2시간 동안 가열 환류했다. 물을 필요에 따라 딘스탁 트랩으로 분리했다. 실온으로 냉각시, 고형 침전물을 소결된 유리 깔때기를 통해 여과하고 n-부탄을-MTBE (1: 2, 600 mL) 및 MTBE (600 mL) 각각으로 세정했다. 고형물을 진공 오븐에서 65 °C에서 밤새 (16 시간) 건조시켜 200 g 황색 고형물을 얻었다.

[0308] 기계적 교반,  $\text{N}_2$  유입구, 열전쌍 및 콘덴서가 구비된 2 L 3-구 등근바닥 플라스크에, 상기 고형 (200 g)을 첨가하고, 그 다음 에탄올 (1000 mL). 혼합물을 78 °C에서 2시간 동안 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각시, 고형물을 소결된 유리 깔때기를 통해 여과하고 에탄올 (200 mL × 3)으로 세정했다. 습성 고형물을, 잔류 용매가 규격에

도달할 때까지 전공 오븐에서 85 °C에서 3일 동안 건조시켰다. 120 g의 화합물 (2)을 백색 고형물로서 49%의 수율로 얻었고, HPLC 순도는 99.7%였다.

[0309] 실시예 10. 이미프리돈의 활성

[0310] 수많은 이미프리돈은 상기 합성에 기반하여 제조되었다. 각각의 화합물에 대하여, 화합물로 72 시간 후처리에서 인간 암 세포의 생존력을 측정되었다. (ONC201에 비해) 효력에서 변화는 결정되었고 표 3에서 표시되었다.

표 3: ONC201 유사체의 상대 효력

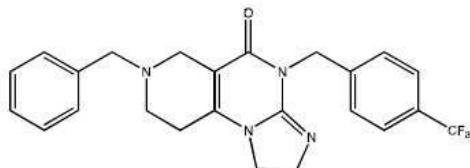
| 번호 | 식별자    | R <sub>1</sub>                                   | R <sub>2</sub>                                | 상대<br>효력* |
|----|--------|--|---|-----------|
| 1  | ONC201 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    | N/A       |
| 14 | ONC202 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)                     | B         |
| 15 | ONC203 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> -2-이에닐                        | C         |
| 16 | ONC204 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph            | C         |
| 17 | ONC205 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (4-N-벤질-피페라진) | C         |
| 18 | ONC206 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> -2,4-Cl F-Ph                  | A         |
| 19 | ONC207 | H  | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    | B         |
| 20 | ONC208 | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    | B         |
| 21 | ONC209 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph               | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    | B         |
| 32 | ONC215 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-BOC          | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    | B         |
| 33 | ONC216 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    | B         |
| 41 | ONC210 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> -3,5-Cl F-Ph                  | B         |
| 51 | ONC211 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> -3,4-Cl F-Ph                  | B         |
| 52 | ONC212 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph        | A         |
| 53 | ONC213 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> -3,4-Cl F-Ph                  | A         |
| 54 | ONC214 | CD <sub>2</sub> C <sub>6</sub> D <sub>5</sub>    | CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)    | B         |
| 43 | ONC217 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> (2-F-Ph)                      | C         |
| 55 | ONC218 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> (2-CH <sub>3</sub> , 4-F-Ph)  | A         |
| 56 | ONC219 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> -2,4-Cl F-Ph                  | A         |
| 57 | ONC220 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> -((4-OCH <sub>3</sub> )-Ph)   | A         |
| 35 | ONC222 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> -3-이속사졸리디닐                    | C         |
| 36 | ONC224 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -4-모폴리닐       | A         |
| 38 | ONC221 | H  | CH <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph        | A         |
| 72 | ONC225 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> -2-F, 4-CF <sub>3</sub> -Ph   | A         |
| 37 | ONC223 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> -4-CH <sub>3</sub> -Ph        | A         |
| 34 | ONC226 | CH <sub>2</sub> Ph                               | CH <sub>2</sub> -3-피리디닐                       | A         |
| 77 | ONC231 | CH <sub>2</sub> -3-피리딜                           | CH <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph        | A         |
| 78 | ONC232 | CH <sub>2</sub> -4-메릴-2-이아졸릴                     | CH <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph        | B         |
| 79 | ONC233 | CH <sub>2</sub> -2-피라지닐                          | CH <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph        | B         |
| 81 | ONC234 | CH <sub>2</sub> -3,4-Cl F-Ph                     | CH <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph        | A         |
| 83 | ONC236 | CH <sub>2</sub> -3-이에닐                           | CH <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph        | A         |
| 84 | ONC237 | CH <sub>2</sub> CH(OH)Ph                         | CH <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph        | C         |
| 73 | ONC227 | CH <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph           | CH <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph        | B         |
| 74 | ONC228 | CH <sub>2</sub> -4-F-Ph                          | CH <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph        | A         |

[0311]

| 번호 | 식별자    | R <sub>1</sub>                          | R <sub>2</sub>                         | 상대<br>효력* |
|----|--------|---|--|-----------|
| 75 | ONC229 | CH <sub>2</sub> -4-OCH <sub>3</sub> -Ph | CH <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph | B         |
| 76 | ONC230 | 4-F-Ph-4-옥소부틸                           | CH <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph | A         |

\* ONC201과 관련; A는 ONC201의 >2-배의 효력 증가를 나타내고; B는 ONC201의 2-배 내의 효력을 나타내며; 그리고 C는 ONC201의 of >2-배의 효력 감소를 나타낸다.

[0312]

**ONC212**

[0313]

[0314] 몇 개의 급성 골수 백혈병 (AML) 세포주 ( $n=3$ )의 처리시 ONC201 및 ONC212 (5nM - 5  $\mu$ M, 72시간)의  $IC_{50}$ 은 결정되었고 아래 표 11에서 표시되었다.

**표 11**

| AML 세포주 | ONC201 $IC_{50}$ ( $\mu$ M) | ONC212 $IC_{50}$ ( $\mu$ M) |
|---------|-----------------------------|-----------------------------|
| MV411   | 3.25                        | 0.01                        |
| HL60    | >5                          | 0.21                        |
| MOLM14  | 3.92                        | 0.01                        |

[0315]

[0316] ONC212 및 사이타라빈 (5nM - 5  $\mu$ M, 24시간) ( $n=3$ )으로 처리된 MV411 AML 세포의 세포 생존력은 측정되었다 (도 29A). 게다가, ONC212 (5nM - 5  $\mu$ M, 72시간) ( $n=3$ )으로 처리된 MOLM14, MV411 AML 세포, MRC5 폐 섬유아세포 및 Hs27a 골수 세포의 세포 생존력은 측정되었다 (도 29B). 4, 8, 24, 48, 72 및 96시간 동안 ONC212 (250 nM)로 처리된 MOLM14 및 MV411 AML 세포의 세포 생존력은 측정되었다. ONC212 배지는 이들 시점에서 신선한 배지로 대체되었고 세포 생존력은 모든 샘플에 대하여 96시간에 결정되었다. ( $n=2$ ) (도 29C).

[0317]

또한, 인간 결장암 이종이식-보유 마우스에 경구 또는 복강내 투여에 의한 화합물 (52) (ONC212)의 단일 용량은 비히클-처리된 대조군 집단에 비교된 종양 부피의 상당한 감소를 초래하였다 (도 24). 화합물 (52)는, 마우스에서 적어도 최대 225 mg/kg 용량에서 양호하게 용인되는 것처럼, 넓은 치료 윈도우를 갖는다.

[0318]

게다가, ONC212는 ONC201-저항성 AML 이종이식 모델에서 효능을 실증하였다 (도 30). MV411 AML 세포 ( $5 \times 10^6$ )는 무흉선 누드의 옆구리에서 피하로 이식되었다. ONC212 및 ONC201은 명시된 대로 경구로 (PO) 투여되었다. 종양 부피 (A 및 B) 및 체중 (C) ( $n=10$ )은 명시된 날에 측정되었다. \*은 비히클에 비해  $p < 0.05$  를 나타낸다.

[0319]

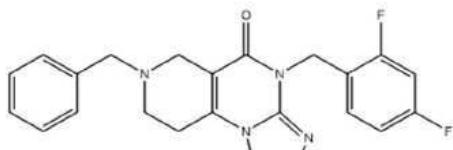
AML에서 ONC212 효능은 시험관내 평가되었고 ONC201에 비교하여 최대 400 배 더 강했다 (표 11). ONC212는 관리 기준 사이타라빈에 AML 세포 저항성에서 또한 유효하였다 (도 29A). 효능에서 강력한 개선에도 불구하고 ONC212는 시험관내 넓은 치료 윈도우를 유지하고 유효한 농도에서 정상 세포에 무독성이다 (도 29B). 250nM에서 ONC212의 8 시간 노출은 MOLM14 및 MV411 AML 세포내 세포 생존력에서 강력한 감소를 야기시키는데 충분하였다 (도 29C). 적어도 24-48시간 노출은 효능을 위하여 ONC201과 함께 요구되었다.

[0320]

ONC212 효능은 관리 기준 사이타라빈에 MV411 AML 세포 저항성을 가진 백혈병 이종이식 모델에서 결정되었다 (도 30). ONC212 50 mg/kg은 경구 매주 투여로 백혈병 이종이식 종양 성장을 상당히 감소시켰고 반면 ONC201은 유사한 용량으로 이러한 모델에서 유효하지 못했다 (도 30A). 흥미롭게, 25 mg/kg으로 격주로 ONC212 투약 및 5 mg/kg으로 매주/격주로 투약은 유효하지 못했다 (도 30B). 이들 ONC212 투여 레지メン 중 어느 것도 체중 감소 (도 30C) 또는 종합 관찰과 관련되지 못했다.

[0321]

ONC212 25 mg/kg은 마우스 이종이식 연구에서 또한 유효한 용량인 마우스 및 랫트 비-GLP 경구 단일 용량 연구에서 NOAEL을 나타낸다. ONC212은 ONC201 (랫트 비-GLP 경구 단일 용량 연구에서 NOAEL 225 mg/kg)에 비교하여 대략 10 배 더 독성이다.

**ONC206**

[0322]

[0323] ONC206은 유잉 육종 이종이식 모델에서 효능을 실증하였다 (도 31). MHH-ES-1 유잉 육종 세포 ( $5 \times 10^6$ )은 무흉-

선 누드 마우스의 옆구리에서 피하로 이식되었다. ONC206 (PO) 및 메토트렉세이트 (IV)는 명시된 대로 일 1 및 일 13에서 투여되었다. 종양 부피 (도 31A) 및 체중 (도 31B) (n=4)는 명시된 날에 측정되었다.

[0324] 또한, 몇 개의 세포주 (n=3)의 처리시 ONC201 및 ONC206 (5nM - 5  $\mu$ M, 72시간)의 IC<sub>50</sub>은 결정되었고 아래 표 11에서 표시된다.

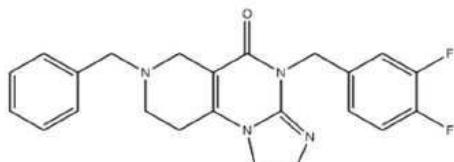
**표 12**

| 세포주              | ONC201 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) | ONC206 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) |
|------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| MV411 (AML)      | 3.25                               | 0.2                                |
| K562 (CML)       | >5                                 | 0.22                               |
| MOLM14 (AML)     | 3.92                               | 0.27                               |
| MHH-ES-1 (유잉 육종) | 5.65                               | 0.61                               |
| HFF (정상 섬유아세포)   |                                    | >5                                 |

[0325]

[0326] ONC206은 치료 용량으로 정상 세포에 무 시험관내 독성을 가진 시험관내 효력에서 ONC201에 비교된 최대 20 배 개선을 보여주었다 (표 12). ONC206으로, 단지 2-배수 증가된 독성 (NOAEL 125 mg/kg)은 랫트 비-GLP 경구 단일 용량 연구에서 ONC201 (NOAEL 225 mg/kg)에 비해 전반적으로 언급되었다. 무 독성을 가진 유잉 육종 모델에서 생체내 효능 (도 31). ONC206 효능은 화학요법 메토트렉세이트에 비교할만 하였지만, 화학요법은 체중 감소와 관련되었다.

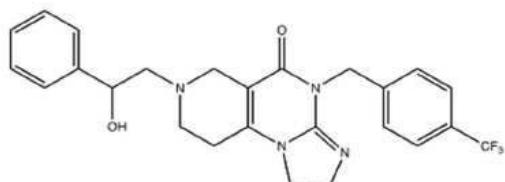
### ONC213



[0327]

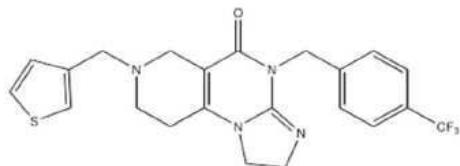
[0328] GPCR 활성화의 특질인, 아레스틴 동원용 이종성 리포터 검정을 사용하는 GPCR 활성의 시험관내 프로파일링은 ONC213이 선택적으로 DRD2/3 및 GPR132/91을 표적한다는 것을 명시하였다 (도 32). DRD2/3 및 GPR132/91의 이 중 표적화는 독성 없이 항암 효능에 대하여 신규한 전략을 나타낸다. ONC213은 DRD2/3 억제제 및 GPR132/91 작용제이다. ONC213의 DRD2/3 효력은 ONC201 초과 ONC206 미만이다. ONC213의 GPR132 효력은 ONC212 미만이다. 구체적으로, ONC213은 ONC212에 유사한 HCT116/RPMI8226 암 세포에서 시험관내 항암 효력을 실증하였지만, 정상 세포에 시험관내 독성을 ONC212에 비교하여 감소되었다 (도 33). ONC213의 안전성 프로파일은 ONC212 (25mg/kg)의 것 3회 NOAEL 75 mg/kg으로 마우스 MTD 연구에서 확인하였다. ONC213의 GPR91 작용제 활성은 면역학, 면역-종양학 및 조혈 적용에 기회를 제공한다 (*Nature Immunology* 9:1261 (2008); *J Leukoc Biol.* 85(5):837 (May 2009)).

### ONC237



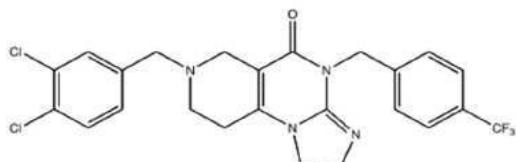
[0329]

[0330] GPCR 활성화의 특질인, 아레스틴 동원용 이종성 리포터 검정을 사용하는 GPCR 활성의 시험관내 프로파일링은 ONC237이 선택적으로 DRD5 및 GPR132를 표적한다는 것을 명시하였다 (도 34). ONC237은 GPR132 작용제 및 DRD5 길항제이고 ONC201에 비교하여 감소된 항암 효능 (IC<sub>50</sub> 31.2  $\mu$ M)을 갖는다. 이러한 데이터는 DRD5 (D1-유사 도파민 수용체) 길항제 활성과 GPR132 작용제 활성 조합이 GPR132 작용제 및 DRD2/3 길항제 활성을 조합하는 ONC213에 비교하여 좋지 못한 항암 효과를 초래한다는 것을 보여준다.

**ONC236**

[0331]

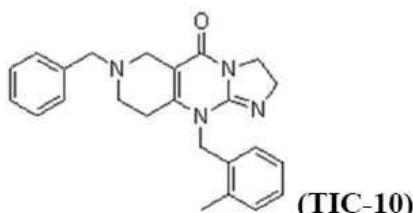
GPCR 활성화의 특질인, 아레스틴 동원용 이종성 리포터 검정을 사용하는 GPCR 활성의 시험관내 프로파일링은 ONC236이 고도로 선택적 GPR132 작용제인 것을 명시하였다 (도 35). ONC236은 ONC206/ONC201보다 더 나은 ONC212 (10nM)에 비교할만한 항암 효능 ( $IC_{50}$  88nM)을 갖고, 반응의 완성도는 HCT116 세포에서 ONC212가 아닌 ONC201보다 더 양호하다.

**ONC234**

[0333]

GPCR 활성화의 특질인, 아레스틴 동원용 이종성 리포터 검정을 사용하는 GPCR 활성의 시험관내 프로파일링은 ONC234가 광범위 스펙트럼 및 강력한 GPCR 표적화 소분자인 것을 명시하였다 (도 36 및 38). ONC234는 아드레날린, 히스타민, 세로토닌, CHRM, CCR, DRD2/5 수용체용 길항제 활성, 뿐만 아니라 CXCR7 작용제 활성으로서 활성을 포함하는 몇 개의 GPCRs에 이른다. ONC236은 ONC206에 유사한 항암 효능 ( $IC_{50}$  234nM)을 갖고, 반응의 완성도는 ONC212와 같고, HCT116 세포에서 ONC201보다 양호하다.

[0335]

**ONC201 선형 이성질체 (TIC-10)**

[0336]

GPCR 활성화의 특질인, 아레스틴 동원용 이종성 리포터 검정을 사용하는 GPCR 활성의 시험관내 프로파일링은 ONC201 선형 이성질체 (TIC-10)이 CXCR7 작용제인 것을 명시하였다 (도 37). CXCR7 작용제는 간 재생 및 섬유증, 예컨대 간 섬유증 예방/치료에 사용될 수 있다 (*Nature* 505:97 (2014)). 섬유증은, 상처 치유의 결과로서 포함하는, 장기 또는 조직내 과잉의 섬유질 결합 조직의 형성이다. 섬유증의 예는 하기를 포함한다: 낭포성 섬유증 및 특발성 폐 섬유증을 포함하는, 폐 섬유증; 암 치료 이후 방사선-유도된 폐 손상; 간 섬유증 (간경변); 심방 섬유증, 심내막심근 섬유증, 및 진구성 심근경색증을 포함하는, 심장 섬유증; 신경교 반흔; 관절섬유증; 크론병; 듀페트렌 구축; 켈로이드; 종격 섬유증; 골수섬유증; 폐이로니병; 신원발성 전신 섬유증; 진행성 염청난 섬유증; 후복막 섬유증; 경피증/전신 경화증; 및 유착성 피막염.

[0338]

**실시예 11. ONC201의 GPCR 길항작용**

[0339]

ONC201은 리포터로 작용하는 활성화된 GPCR과  $\beta$ -아레스틴의 상호작용을 검출함에 의해 도파민 수용체 활성을 직접적으로 측정하는  $\beta$ -아레스틴 G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR) 활성의 작용성 검정이 전체의 세포에서 평가되었다. 각 도파민 수용체 (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4, 및 DRD5)에 대해, 리포터 컨스트럭트를 과발현하는 세포주는 냉동 저장고로부터 팽창되었다. 세포는 백색 벽으로 둘러싸인 384-웰 마이크로 플레이트에  $20\ \mu L$ 의 총 용적으로 씨딩되고 시험 전에 37에서 배양되었다. 길항제를 투여한 다음  $EC_{50}$  농도에서 작용제를 투여하였다. 샘플 스톡의 중간체 희석을 수행하여 검정 완충액으로 5× 샘플을 생성하였다.  $3.5\ \mu L$ 의 5× 샘플을 세포에 첨가하고 37 또는 실온에서 30분 동안 배양했다. 비히클 농도는 1%였다. 검정 완충액 내  $5\ \mu L$ 의 6 ×  $EC_{50}$  작용제를 세포에 첨가하고 검정 판독 전 90 또는 180분 동안 37 또는 실온에서 배양하였다. % 길항작용은 다음 식 %

길항작용 =  $100\% \times (1 - (\text{시험 샘플의 평균 RLU} - \text{비히클 대조군의 평균 RLU}) / (\text{EC}_{50} \text{ 대조군의 평균 RLU} - \text{비히클 대조군의 평균 RLU}))$ 을 사용하여 계산되었다.

#### [0340] 실시예 12: ONC201에 의한 DRD2의 선택적 길항작용.

ONC201은 종양 선택적 세포자멸유도 경로의 p53-독립적 유발제용 표현형 스크린에서 발견된 혁신 신약 소분자이다. 경구 ONC201은 공격성 및 난치성 종양에서 확인한 효능 및 탁월한 안전성에 기반된 선택 진행암용 5 초기 단계 임상시험에서 신규한 치료제로서 평가되고 있다.

이 실시예에서, ONC201과 특정 도파민 수용체 패밀리 일원 사이 선택적 직접 분자 상호작용의 예후 및 검증은 보고된다. 실험적 GPCR 프로파일링은 ONC201이 선택적으로 D1-유사, 도파민 수용체 서브페밀리가 아닌, D2-유사를 길항작용한다는 것을 명시하였다. 이종성 발현 시스템에서 리포터 검정은 ONC201이, DRD4에 대하여 더 약한 효력 및 DRD1 또는 DRD5의 무 길항작용으로, DRD2 및 DRD3의 양쪽 짧은 및 긴 동형체를 선택적으로 길항작용한다는 것을 드러냈다. 프로락틴의 증가된 분비는 이러한 수용체를 강력하게 표적하는 몇 개의 정신과 약물에 의한 DRD2 길항작용의 임상 특질이다. 진전된 고형 종양을 가진 퍼스트-인-휴먼 시험에서 ONC201로 처리된 환자의 말초 혈액에서 ELISA 측정은 평가된 10/11 환자가 프로락틴의 유도 (2-배의 평균)을 나타냈다는 것을 결정하였다.

TCGA 데이터베이스를 사용하여, D2-유사 도파민 수용체 서브페밀리, 특히 DRD2는 만연되는 것으로 알려졌고 몇 개의 악성종양에서 선택적으로 과발현되었다. 전임상 보고는 DRD2 억제가, 정상 세포 사멸 없이, ATF4/CHOP의 유도 및 ONC201의 모든 속성인 Akt 및 ERK 신호전달의 억제를 통해, 항종양 효능을 부여한다는 것을 보여준다.

#### [0344] **방법**

ONC201 디하이드로클로라이드는 Oncoceutics로부터 수득되었다. 키노메에 대한 키나제 억제 검정은 기재된 대로 수행되었다 (참조 Anastassiadis 등, *Nat Biotech* **29**:1039 (2011)). GPCR 아레스틴 동원 및 cAMP 조절 리포터 검정은 기재된 대로 수행되었다 (참조 McGuinness 등, *Journal of Biomolecular Screening* **14**:49 (2009)). 몇 개의 GPCR 표적 중 하나를 발현시키는 PathHunterTM (DiscoveRx) β-아레스틴 세포는 적절한 세포 플레이팅 시 약내 20 μL 용적에서 5000 세포/웰로 384-웰 백색 고형물 바닥 검정 플레이트 (Corning 3570)에 플레이팅되었다. 세포는 18-24 시간 동안 37 ° C, 5% CO<sub>2</sub>에서 인큐베이션되었다. 샘플은 0.05% 지방산 없는 BSA (Sigma)를 함유하는 완충액에서 제조되었다. 작용제 방식 시험을 위하여, 샘플 (5 μL)는 사전-플레이팅된 세포에 첨가되었고 90 분 동안 37 ° C, 5% CO<sub>2</sub>에서 인큐베이션되었다. 길항제 방식 시험을 위하여, 샘플 (5 μL)는 사전-플레이팅된 세포에 첨가되었고 30 분 동안 37 ° C, 5% CO<sub>2</sub>에서 인큐베이션되었고 이어서 90 분 동안 37 ° C, 5% CO<sub>2</sub>에서 EC<sub>50</sub> 작용제 (5 μL)가 첨가되었다. 쉴드 분석을 위하여, 샘플 (5 μL)는 사전-플레이팅된 세포에 첨가되었고 30 분 동안 37 ° C, 5% CO<sub>2</sub>에서 인큐베이션되었고 이어서 90 분 동안 37 ° C, 5% CO<sub>2</sub>에서 연속으로 희석된 작용제 (5 μL)가 첨가되었다. 각각의 검정 방식에 대하여 최대 및 최소 반응을 한정하는 대조군 웰은 병렬적으로 시험되었다. 아레스틴 동원은 15 μL PathHunter 검출 시약의 첨가에 의해 측정되었고 1-2 시간 동안 실온에서 인큐베이션되었고 Perkin Elmer Envision 플레이트 리더에서 판독되었다. 작용제 및 길항제 시험을 위하여, 데이터는 적절한 대조군을 사용하여 퍼센트 효능으로 정규화되었고 에스자형 용량-반응 (가변성 기울기), Y = 최하부 + (최상부 - 최하부)/(1+10^((LogEC<sub>50</sub>-X)\*HillSlope)) (식 중 X는 화합물의 로그 농도이다)로 적합화되었다. 쉴드 분석을 위하여, 데이터는 적절한 대조군을 사용하여 퍼센트 효능으로 정규화되었고 전반적인 적합화를 사용하여 Gaddum/Schild EC<sub>50</sub> 이동으로 적합화되었고, 여기에서 Y = 최하부 + (최상부 - 최하부)/(1+10^((LogEC-X)\*HillSlope)), Antag = 1+(B/(10^(-1\*pA2)))^SchildSlope 및 LogEC = Log(EC<sub>50</sub>\*Antag). EC<sub>50</sub> / IC<sub>50</sub> 분석은 CBIS 데이터 분석 스위트 (Cheminnovation)에서 수행되었고 쉴드 분석은 GraphPad Prism 6.0.5에서 수행되었다.

#### [0346] **결과**

ONC201은 선택 진행암에 대하여 II기 임상시험에서 소분자이다. 세포자멸유도 TRAIL 경로의 p53-독립적 유발제에 대하여 표현형 스크린에서 발견되었다. 그것의 항암 활성에 Akt/ERK 신호전달의 불활성화 및 ONC201-유도된 ATF4/CHOP 상향조절의 기여 (Allen 등, *Science translational medicine* **5**, 171ra117-171ra117 (2013))이 특성 규명 되었어도, 그것의 분자 결합 표적은 여전히 달성하기 힘들었다.

[0348] GPCR 활성화의 특질인, 아레스틴 동원용 이종성 리포터 검정을 사용하는 GPCR 활성의 시험관내 프로파일링은 ONC201이 D1-유사 (DRD1/5), 도파민 수용체 서브페밀리가 아닌, D2-유사 (DRD2/3/4)를 선택적으로 길항작용한다는 것을 명시하였다 (도 4B 및 5A). 아드레노셉터 알파 수용체 또는 다른 GPCRs의 길항작용은 평가된 조건 하에 관측되지 않았다. DRD2 계열 중에서, ONC201은, DRD4에 대하여 더 약한 효력으로, DRD2 및 DRD3의 양쪽 짧은 및 긴 동형체를 길항작용하였다. DRD2L에 아레스틴 동원의 ONC201-매개된 길항작용의 추가 특성 규명은, 많은 인간 암 세포에서 그것의 효과적인 용량에 맞먹는 ONC201에 대하여  $2.9 \mu\text{M}$ 의 해리 상수를 결정하였던, Gaddum/Schild EC<sub>50</sub> 이동 분석에 의해 평가되었다 (도 4C). 확인 결과는, DRD2L 활성화의 또 다른 측정인, ONC201에 반응하여 cAMP 조절에 대하여 수득되었다 (도 4D). 최대  $100 \mu\text{M}$  ONC201의 용량-의존적 길항작용을 반전시키기 위한 도파민의 능력은 DRD2L의 직접적인, 경쟁적 길항작용을 시사한다 (도 5B 및 5C). BANDIT에 의해 예상된 ONC201 특이성과 일치하여, 상당한 상호작용은 ONC201 및 핵 호르몬 수용체, 키노메, 또는 FDA-승인된 암 요법의 다른 약물 표적 사이 확인되지 않았다 (도 5D 및 5E). 흥미롭게도, ONC201의 생물학적으로 불활성 구조 이성질체 (Wagner 등, *Oncotarget* 5:12728 (2014))는 DRD2L을 억제시키지 않아, 이러한 수용체의 길항작용이 그것의 생물학적 활성에 연결될 수 있다는 것을 시사하였다 (도 5F). 요약하면, 이들 연구는 ONC201이, 종양 학에서 유망한 치료 표적인 것처럼 보이는, D2-유사 도파민 수용체 서브페밀리를 선택적으로 길항작용한다는 것, 그리고 ONC201이 몇 개의 진행 중인 II기 임상 연구에서 이러한 처리 패러다임을 탐구하기 위한 제1 화합물인 것을 확립한다.

[0349] 실시예 13: DRD2의 샷건 돌연변이유발 에피토프 맵핑.

[0350] 샷건 돌연변이유발은 진핵 세포 안에서 돌연변이된 표적 단백질의 큰 라이브러리를 발현 및 분석하기 위해 고-처리량 세포 발현 기술을 사용한다. 단백질내 모든 잔기는 알라닌, 또는 다른 지정된 잔기로 개별적으로 돌연변이되어, 기능에서 변화를 검정한다. 단백질은 표준 포유동물 세포주 안에서 발현되고, 따라서 진핵 번역 또는 번역후 가공을 요구하는 어려운 단백질조차 맵핑될 수 있다.

[0351] 먼저, 병태는 평가되었고 샷건 돌연변이유발 선별 검정을 사용하여 야생형 DRD2로 DRD2 길항제 ONC201 스크리닝을 위하여 확인되었다. 그 다음 DRD2 Ala-스캔 라이브러리는 제조되었고 ONC201 결합에 핵심인 잔기는 샷건 돌연변이유발 기술을 사용하여 단일 아미노산 해상도에서 맵핑되었다.

[0352] DRD2 샷건 돌연변이유발 라이브러리:

[0353] 친계 플라스미드: DRD2

[0354] 라이브러리 크기: 442 돌연변이체 클론 (완전한 단백질)

[0355] 돌연변이 전략: 알라닌 스캔 돌연변이유발

[0356] 세포 유형: HEK-293T

[0357] 선별 검정: 칼슘 유동

[0358] 에피토프 태그: C-말단 V5/HIS6

[0359] 친계 작제물: 전장 인간 DRD2를 인코딩하는 DNA (수탁 번호: NP\_000786.1; MDPLNLSWYD DDLERQNWSR PFNGSDGKAD RPHNYYATL LTLLIAVIVF GNVLVCMAVS REKALQTTN YLIVSLAVAD LLVATLVMPW VVYLEVVG EW KFSRIHCDIF VTLDVMMCTA SILNLCAISI DRYTAVAMPM LYNTRYSSKR RVTVMISIVW VLSFTISCPL LFGLNNADQN ECIIIANPAFV VYSSIIVSFYV PFIIVTLLVYI KIYIVLRRRR KRVNTKRSSR AFRAHLRAPL KGNCTHPEDM KLCTVIMKSN GSFPVNRRRV EAARRAQELE MEMLSSTSPP ERTRYSPIPP SHHQLTLPPD SHHGLHSTPD SPAKPEKNHG AKDHPKIAKI FEIQTMPNGK TRTSLKTMSR RKLSQQKEKK ATQMLAIVLG VFIIICWLPPF ITHILNIHCD CNIPPVLYSA FTWLGYVNSA VNPIIYTFN IEFRKAFLKI LHC (서열식별번호: 1)은 포유동물 고-발현 벡터 속에 아클론화되었다. 이러한 친계 작제물은 서열-확인되었고 그 다음 도파민에 반응하여 칼슘 유동의 검출에 의해 포유동물 세포 발현에 대하여 입증되었다. 플라스미드 제조로부터 DNA 수율은 고-처리량 가공에 대하여 입증되었다.

[0360] 검정 설정: DRD2-특이적 칼슘 유동 검정은 인간 세포에서 발현된 DRD2에 대하여 성공적으로 최적화되었다. 작용제 용량-반응 검정은 길항제 ONC201에 의한 DRD2-특이적 칼슘 유동의 억제 최적화에서 사용을 위하여 적합한 도파민 농도를 확인하는데 사용되었다. 후속적인 용량-반응 억제 검정은 DRD2 도파민 반응을 >95%만큼 억제시켰던 ONC201의 농도를 확인하였다.

[0361] 칼슘 유동 검정 최적화:

- [0362] **수용체 활성 검정.** DRD2 활성을 공개된 GPCR 검정을 이용하여 평가되었다 (Greene, T.A. 등, (2011) PLoS One 6, e20123). 간단히, HEK-293T 세포는, 384-웰 포맷에서, 야생형 DRD2 또는 음성 대조군 GPCR용 발현 외제물로 형질감염되었다. 22 시간후, 칼슘 유동 실험은, Flexstation II- 384 형광 판독기 (Molecular Devices)를 사용하여, 도파민 농도 (300 pM - 100 nM)의 범위에 대해 수행되었다. 데이터 세트는 분석되었고 Prism 5.0 소프트웨어 (GraphPad Software, Inc)를 사용하여 기준선 신호에 대해 백분율로서 표시되었다.
- [0363] 대조군 GPCR이 아닌, DRD2를 발현시키는 세포를 위하여, 도파민의 첨가는, 증가된 형광으로서 측정된, 세포 칼슘 유동에서 증가를 초래하였다. 형광 피크 높이 대 도파민 농도의 반응 플롯은, 대조군 GPCR이 아닌, DRD2를 발현시키는 세포에서 강한 도파민-유도된 칼슘 유동 ( $EC_{50} = 0.45 \text{ nM}$ )을 실증하였다. 이것은 칼슘 유동 검정이 ONC201 억제용 시험에 사용될 수 있다는 것을 제안하였다.
- [0364] **DRD2 칼슘 유동 억제 검정 최적화**
- [0365] 칼슘 유동 검정에서 도파민용  $EC_{50}$ 의 확인 이후, DRD2-특이적 칼슘 유동의 ONC201 억제는 몇 개의 도파민 농도에서 조사되었다. ONC201 농도의 범위 (1 nM 내지 100  $\mu\text{M}$ )로 (도파민  $EC_{50}$ 보다 > 2-배 더 높은) 1 nM 도파민을 사용하여, 도파민-유도된 DRD2 칼슘 유동의 ONC201 억제는 시험된 최고 농도에서 관측되었고 (도 9A), 100  $\mu\text{M}$  ONC201 ( $IC_{50} = 21.5 \mu\text{M}$ )에 의해 완전히 억제되었다. 100  $\mu\text{M}$  ONC201에 의한 칼슘 유동의 억제가 GPCRs의 넓은 억제 또는 세포에서 비-특이적 효과의 결과가 아닌 것은 ONC201이 대조군 GPCR을 발현시키는 세포의 칼슘 유동 활성을 효과를 갖지 않기 때문이었다 (도 9B).
- [0366] 100  $\mu\text{M}$  ONC201에 의한 DRD2 칼슘 유동의 억제에 대하여 수득된 수많은 복제 값의 분석은, 0.61의  $Z'$  값으로, 강력한 검정을 명시하였다.  $Z'$  값은, ONC201과 무관하게 수득된 칼슘 유동의 복제 결정에 대하여 수득된 평균 및 표준 편차로부터 계산된, 검정 품질의 측정치이다.
- [0367] **DRD2 억제제의 비교.**
- [0368] DRD2의 ONC201 억제는, ONC201에 의한 억제에 대하여 요구된 100  $\mu\text{M}$ 보다 작은 농도에서 억제 DRD2로서 기재되었던, DRD2 길항제 스피페론 및 돔페리돈에 의한 것에 비교되었다 (도 10). 이들 길항제는 100 pM 내지 1  $\mu\text{M}$  농도에서 스크리닝되었고, 양쪽은,  $IC_{50} = 19 \text{ nM}$ 을 갖는 스피페론, 및 돔페리돈  $IC_{50} = 47 \text{ nM}$ 로, 도파민-유도된 칼슘 유동의 완전한 억제를 보여주었다. 이들 값은 이전의 특성규명과 일치하였고 ONC201 (21.5  $\mu\text{M}$ )에 대하여 수득된 상대적으로 높은  $IC_{50}$ 이 DRD2 활성을 측정하기 위해 칼슘 유동 검정의 사용에서 비롯하지 않는다는 것을 입증한다.
- [0369] 최적의 스크리닝 조건은 도파민에 반응하여 DRD2-특이적 칼슘 유동의 ONC201 억제에 대하여 결정되었다. 이들 조건은 도파민에 강력한 반응을 제공하고, 이러한 반응은 100  $\mu\text{M}$ 까지 ONC201의 첨가에 의해 >95%만큼 감소하였고, 검정은 복제 사이 낮은 가변성을 실증하였다. 이들 데이터는 선택된 조건이 성공적인 고-처리량 스크리닝에 적합하다는 것을 명시한다. DRD2 돌연변이 라이브러리의 추가 스크리닝은 1 nM의 도파민 농도 및 100  $\mu\text{M}$ 의 ONC201 농도에서이다.
- [0370] **도파민에 반응을 위한 DRD2 알라닌-스캔 라이브러리 스크리닝.**
- [0371] DRD2 알라닌-스캔 돌연변이 라이브러리는 (세린으로 변화된 알라닌파), 표적 잔기의 100%인, DRD2 단백질의 잔기 2 - 443를 커버하는, 442 클론을 포함하였다. DRD2 돌연변이 라이브러리는 돌연변이가 도파민-유도된 칼슘 유동을 축소시킨 잔기를 확인하기 위해 ONC201의 부재 하에 도파민 (1 nM)로 칼슘 유동 검정에 의해 먼저 선별되었다. 우리는 도파민-유도된 DRD2 유동에 핵심이었던 28 아미노산 잔기를 확인하였다 (도 11).
- [0372] 잔류물은 표 4에서 열거되고 도 11에서 도시된 분석으로부터 확인되었다. 클론은 이들이 전체 라이브러리에 대하여 평균 칼슘 유동 값 아래 2 표준 편차 미만 유동 값 (AV - 2SD)를 실증하였다면 칼슘 유동에 대하여 결핍된 것으로 간주되었다.

표 4: 도파민-유도된 칼슘 유동에 중요한 DRD2 잔류물

| 돌연변이  | 칼슘 유동 % WT | 돌연변이  | 칼슘 유동 % 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         |

[0373]

[0374] ONC201에 의한 억제에 요구된 도파민-유도된 신호전달 확인된 잔기의 ONC 201 억제용 DRD2 알라닌-스캔 라이브러리 스크리닝.

[0375]

ONC201에 의한 DRD2의 억제에 중요한 잔기를 확인하기 위해, DRD2 알라닌-스캔 돌연변이 라이브러리는, 1 nM로 도파민 및 100  $\mu$ M로 ONC201을 사용하여, ONC201의 억제 농도의 존재 하에 도파민에 반응하는 능력에 대하여 칼슘 유동 검정에 의해 스크리닝되었다. ONC201 억제 활성에 핵심인 8 잔기는 확인되었다 (도 12). 이러한 스크린에 의해 확인된 모든 잔기는 도파민 단독으로 높은 칼슘 유동을 보여주었다 (표 5). 물론은 이들이 전체 라이브러리에 대하여 평균 칼슘 유동 값 위 2 표준 편차 초과 유동 값 (AV + 2SD)를 실증하였다면 100  $\mu$ M에서 ONC201에 의한 억제에 핵심인 것으로 간주되었다. 250  $\mu$ M ONC201과 또는 ONC201 (도파민 1 nM) 없이 수행된 유사한 실험으로부터 수득된 칼슘 유동 값, 그리고 게다가, 각각의 수용체에서 발견된 잔기와, 5 DRD 수용체를 거쳐 핵심 잔기의 % 보존은 또한 이를 핵심 클론에 대하여 표 5에서 표시된다.

표 5: 도파민-유도된 칼슘 유동의 ONC201 억제에 중요한 DRD2 잔류물

| 돌연변이  | WT DRD2를 사용한 유동의 %로서 칼슘 유동 (100) |                    |         | DRD % 보존 | DRD |   |   |   |   |
|-------|----------------------------------|--------------------|---------|----------|-----|---|---|---|---|
|       | ONC201 100 $\mu$ M               | ONC201 250 $\mu$ M | 도파민 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 |

[0376]

[0377] 라이브러리를 거쳐 100  $\mu$ M ONC201에 의한 평균 억제가 대략 75%이었기 때문에, 우리는 핵심 잔기가 억제의 더 높은 수준에서 동일한지를 결정하기 위해 250  $\mu$ M ONC201에서 스크린을 또한 수행하였다. 이러한 조건 하에 도파민-유도된 칼슘 유동은 대략 93%만큼 억제되었고, 이전에 확인된 잔기 V91, E95, 및 I397은 라이브러리에 대하여 평균 칼슘 유동 값 위 2 표준 편차 초과 유동 값 (AV + 2SD)의 동일한 기준을 사용하여, 250  $\mu$ M ONC201에서 억제에 또한 핵심이었다 (표 5).

[0378]

결론:

[0379] 도파민-유도된 칼슘 유동 검정에 의한 DRD2 알라닌-스캔 돌연변이 라이브러리의 초기 스크린에서, 28 돌연변이는 칼슘 유동을 크게 감소시켜, DRD2 기능에 핵심인 잔기를 확인하였다. GPCR CXCR4의 유사한 분석에서 발견된

바와 같이, 핵심 잔기는, 예상된 도파민 결합 포켓, 막관통 영역 및 DRD2의 세포질 노출된 부분에서, 단백질 전반에 걸쳐 분포되었다. 이들 28 잔기는 어느 한쪽 도파민 결합, 막관통 도메인을 통한 신호 형질도입, 또는 G 단백질 커플링에 핵심이다. CXCR4에 대하여 수행된 것에 비교할만한 상세한 분석, 뿐만 아니라 DRD3-에티클로프라이드 구조의 구조적 분석 (Chien 등, 2010)은 각각의 DRD2 핵심 잔기에 특정 기능을 할당하는데 사용될 수 있다.

[0380] ONC201에 의한 DRD2의 억제에 중요한 잔기를 확인하기 위해, DRD2 알라닌-스캔 돌연변이 라이브러리는 도파민 및 100  $\mu\text{M}$  ONC201로 칼슘 유동 검정에 의해 스크리닝되었다. 이들 스크린은 DRD2-의존적 도파민-유도된 칼슘 유동 - L81, V91, E95, T165, A177, Y192, V196, 및 I397의 ONC201 억제에 핵심으로서 8 잔기를 확인하였다. 잔기 V91, E95, 및 I397은 250  $\mu\text{M}$  ONC201에 의한 DRD2 억제에 대한 저항에 핵심으로서 또한 확인되어, 이들이 핵심 ONC201-상호작용 잔기인 것을 시사하였다. 이들 잔기는, 도파민 및 에티클로프라이드에 비교된 ONC201의 더 큰 크기 때문에 의외이지 않은, 비교적 큰 리간드 결합 부위를 한정한다. 이들 잔기의 위치는 일반적으로 DRD2-의존적 도파민-유도된 칼슘 유동의 ONC201 억제 매개에서 역할과 일치한다. 프로베네시드에 의한 GPCR 미각 수용체의 억제에 핵심인 잔기는, 억제의 비-경쟁적 기전과 일치하는 잔기의 위치로, 이전에 확인되었다 (Greene 등, 2011). 그에 반해서, DRD2에 대하여 여기에서 확인된 잔기는 도파민 결합 부위에서 ONC201에 의해 경쟁적 억제와 일치한다. 상동성 수용체 DRD3의 구조에서 모델링된 경우, 다수의 잔기는, DRD2와 DRD3 사이 보존된 8 확인된 잔기 중 5개로, 공-결정화된 길항제 에티클로프라이드를 함유하는 주위 결합 포켓을 확인하였다. 잔기 중 2개는 추정 결합 부위 (A177 및 L81)로부터 더욱 원위인 것처럼 보이고 더욱 알로스테릭 방식으로 ONC201 결합에 영향을 줄 수 있다. ONC201 억제에 기여하는 추가의 잔기는 도파민과 구별되는 구조를 가진 DRD2 작용제를 사용하여 확인될 수 있다.

[0381] 실시예 14: 인간 D2S 수용체에서 비표지된 ONC201 디하이드로클로라이드의 회합 & 해리 속도 상수의 결정.

[0382] 이 실시예에서, D2S 수용체에서 비표지된 ONC201 디하이드로클로라이드의  $k_{on}$  /  $k_{off}$  속도는 결정되었다.  $k_{on}$  /  $k_{off}$  속도 추정은 하기에서 기재된 방법에 따라 경쟁적 리간드 결합에 의해 수행되었다: M.R. Dowling & S.J. Charlton (2006) *Brit. J. Pharmacol.* **148**:927-937 및 H.J. Motulsky & L.C. Mahan (1984) *Mol. Pharmacol.* **25**:1-9. 이러한 방법을 참조하여, 비표지된 시험 화합물의  $k_{on}$  /  $k_{off}$  속도는 그것의  $K_i$  값 (경쟁 결합) 및 방사성리간드 (경쟁 동력학)의 결합 동력학에서 그것의 효과로부터 계산되었다.

[0383] 먼저, ONC201 디하이드로클로라이드의  $IC_{50}$  및  $K_i$  값, 및 경쟁 동력학 실험용 적절한 화합물 농도의 선택은 결정되었다. 그 다음, 방사성리간드 ( $[^3\text{H}]$ 메틸스피페론)의  $k_{on}$  및  $k_{off}$  속도 상수는 결정되었다. 마지막으로, 비표지된 ONC201 디하이드로클로라이드의  $k_{on}$  및  $k_{off}$  속도 상수는 결정되었다. ONC201 디하이드로클로라이드는 경쟁 결합 검정에서 반복하여 ( $n = 2$ ) 8 농도에서 시험되었고,  $IC_{50}$  및  $K_i$  값은 결정되었다.

[0384] 참조 화합물, (+) 부타클라몰, 및 시험 화합물, ONC201-2HCL은, 2.5 nM 및 21  $\mu\text{M}$ , 각각의  $IC_{50}$  값으로,  $[^3\text{H}]$ 메틸스피페론에 대하여 성공적으로 경쟁하였다. 이전에, 화합물 ONC201-2HCL은 16  $\mu\text{M}$ 의 유사한  $IC_{50}$  값을 수득하였다. 경쟁 결합 검정을 위하여, 하기 6 농도의 ONC201-2HCL은 선택되었다: 5 / 10 / 20 / 40 / 60 / 80  $\mu\text{M}$ .

[0385] D2S 수용체에서  $[^3\text{H}]$ 메틸스피페론의 결합 동력학은 결정되었다. 이를 위하여, (0.3 nM의 하나의 농도에서)  $[^3\text{H}]$ 메틸스피페론은 12 상이한 인큐ベ이션 시간에 대하여 D2S 수용체 막으로 인큐베이션되어 회합 속도를 측정하였다. 비-특이적 결합은 각각의 인큐베이션 시간에 대하여 부타클라몰 (10  $\mu\text{M}$ )로 측정되었다. 해리는 D2S 수용체 막으로  $[^3\text{H}]$ 메틸스피페론 (0.3 nM)의 60 분 인큐베이션후 과잉의 부타클라몰 (10  $\mu\text{M}$ )의 첨가에 의해 개시되었고, 신호 감소는 12 상이한 인큐베이션 시간후 측정되었다. 실험은 회합에 대하여 0 / 30 / 60 / 80 / 120 / 180 / 240 / 300 / 360 / 420 / 480 분 및 해리 동력학에 대하여 24 시간 및 2 / 5 / 8 / 10 / 15 / 20 / 25 / 30 / 40 / 60 / 120 / 180 분으로 조정된 인큐베이션 시간으로 3중으로 ( $n = 3$ ) 수행되었다.

[0386]  $[^3\text{H}]$ 메틸스피페론은  $k_{on}$  값  $2.3 \times 10^8 \text{ M}^{-1}\text{min}^{-1}$  및  $k_{off}$  값  $0.009506 \text{ min}^{-1}$  (및 따라서  $t_{1/2}$  값 73 분)을 D2S 수용체에서 표시하였다. 회합 / 해리 실험 (0.04 nM)의 결과로부터 계산된  $K_d$ 는 포화 실험 (0.15 nM)에서 관측된  $K_d$ 에 비교된 바와 동일한 범위이고, 이로써 실험을 검증한다.

[0387]  $[^3\text{H}]$ 메틸스피페론 (0.3 nM)의 회합 동력학에서 6 농도로 비표지된 ONC201-2HCl의 효과는 시험되었다. 비-특이적 결합은 부타클라몰 (10  $\mu\text{M}$ )로 측정되었다. 상기와 동일한 12 인큐베이션 시간은 사용되었다: 2 / 5 / 8 / 10 /

15 / 20 / 25 / 30 / 40 / 60 / 120 / 180 분. 화합물의 부재 하에 측정은 음성 대조군으로서 수행되었다.

[0388] ONC201-2HCl은  $k_{on}$  값  $4.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$  및  $k_{off}$  값  $1.32 \text{ min}^{-1}$  (및 따라서  $t_{1/2}$  값 0.53 분)을 D2S 수용체에서 표시하였다. 회합 / 해리 실험 ( $3.2 \mu\text{M}$ )의 결과로부터 계산된  $K_i$ 는 포화 실험 ( $7 \mu\text{M}$ )에서 관측된  $K_i$ 에 비교된 바와 동일한 범위이고, 이로써 실험을 검증한다. 결론적으로, ONC201-2HCl은 [ $^3\text{H}$ ]메틸스파페론에 비교된 경우 훨씬 더 느린 회합 및 훨씬 더 빠른 해리를 표시한다.

[0389] 실시예 15: 이미프리돈의 살균 활성.

#### 물질 및 방법

[0391] 시험 물질: ONC201 디하이드로클로라이드; 대조군: 미세결정성 셀룰로스.

[0392] 방법: 비멸균 생성물의 조화된 EP/USP 미생물 시험 (Current USP <61>/<62>).

#### 결과

**표 6: 접종물 회수 대조군 및 미생물 한도 시험의 입증**

| TSB Mod<br>희석에<br>의한1:300 | 지표 유기체수 |    |    |    |          |          |          |          |
|---------------------------|---------|----|----|----|----------|----------|----------|----------|
|                           | Ec      | Sa | Pa | Bs | Ca (TSA) | Ab (TSA) | CA (SDA) | Ab (SDA) |
| 접종물                       | 27      | 31 | 28 | 52 | 48       | 21       | 52       | 20       |
| <b>434019</b>             | N/A     | 0  | 24 | 48 | 51       | 18       | 46       | 19       |

**표 7: 지정된 미생물에 대한 검정**

| 샘플                         | BTGN | Ec | Pa | Sa | Ca |
|----------------------------|------|----|----|----|----|
| TSB Mod<br>희석에 의한<br>1:300 | P    | P  | P  | F  | P  |

P = 합격 F = 실패 NA = 해당 없음; Ec = 에스케리치아 콜라이 ATCC# 8739; Pa = 슈도모나스 에어루기노사 ATCC# 9027; Sa = 스타필로코쿠스 아우레스 ATCC# 6538; Bs = 바실러스 서브틸리스 ATCC# 6633; Ca = 칸디다 알비칸스 ATCC# 10231; Ab = 아스페르길루스 브라실리엔시스 ATCC# 16404; BTGN = 담즙 내성 그람 음성 박테리아; Cs = 클로스트리듐 종; TSA = 트립티카제 대두 한천; SDA = 사보우라우드 덱스트로스 한천.

[0394]

[0395] TSB Mod로 1:300 희석에서 시험된 경우 ONC201 디하이드로클로라이드는 USP의 요건을 충족시키지 못했다 <61>/<62>

[0396] 미생물 제한 적합성 시험. 억제는 USP용 스타필로코쿠스 아우레스에 대하여 관측되었다<61>/<62>. 따라서, 접종된 미생물 단리에 실패는 ONC201 디하이드로클로라이드의 살균 활성에 기인하고 따라서 미생물의 억제된 종으로 오염될 것 같지 않는 것이 추정될 수 있다.

[0397] 다음으로, 6 이미프리돈에 대한 최소 억제성 농도 (MIC)는 야생형 및 메티실린-저항성 스타필로코쿠스 아우레스에 대해 결정되었다.

#### 물질 및 방법

#### 화합물

[0400] ONC201 및 ONC206은 DMSO내  $40 \text{ mM}$ 에서 이전에 가용화되었다. ONC212, ONC207 및 ONC213은 DMSO내  $20 \text{ mg/mL}$ 에서 가용화되었고 ONC201 선형 이성질체 (TIC-10)은 DMSO내  $10 \text{ mg/mL}$ 에서 가용화되었다. 메티실린 및/또는 반코마이신은 양성 대조군 항생제로서 병렬적으로 평가되었고 Sigma-Aldrich로부터 구매되었고  $10 \text{ mg/mL}$ 의 농도에서 탈이온화된  $\text{H}_2\text{O}$ 에 용해되었다.

[0401]

박테리아

[0402] 이들 검정에서 이용된 균주는 미국 종균 협회 (ATCC)로부터 수득되었다. 모든 균주는 ATCC에 의해 권고된 바와 같이 번식되었다. 각각의 균주는  $-80^{\circ}\text{C}$ 에서 냉동된 글리세롤 스톡으로서 저장되었고 냉동된 스톱의  $10\ \mu\text{L}$  를 루프는 이들 검정용 각각의 배양물을 접종하는데 사용되었다. 그것의 분류 및 특성을 가진 균주는 아래 표 8에서 열거된다.

표 8: 스타필로코쿠스 아우레스의 균주 및 특징

| ATCC # | 분류           | 특성                                  | 검정 배지                                       |
|--------|--------------|-------------------------------------|---|
| 29213  | 그람 양성<br>코카이 | QC 야생형 균주                           | 트립티카제 대두 액체배지<br>(TSB)                      |
| 33591  |              | 병원 획득 메티실린<br>내성                    | 영양소 액체배지                                    |
| 700699 |              | 병원 획득, MDR,<br>반코마이신에 대한<br>감소된 감수성 | 뇌 심장 주입 액체배지 +<br>$0.004\ \text{g/L}$ 반코마이신 |

[0403]

최소 억제성 농도 (MIC) 결정

[0404] 시험 화합물에 대한 박테리아 유기체의 감수성은 임상시험표준협회 CLSI에 의해 권고된 방법에 따라 마이크로-액체배지 희석 분석을 사용하여 각각의 화합물의 MIC 결정에 의해 평가되었다. 모든 미생물 균주는 미국 종균 협회 (ATCC)로부터 수득되었고 공급자의 권고에 따라 배양되었다. 시험 화합물에 대한 각각의 유기체의 감수성의 평가는 양성 대조군 항생제(들)을 포함하였다. 각각의 유기체에 대하여, 표준화된 접종물은 (0.5 McFarland 표준에 맞먹는) 0.1의 광학 밀도  $625\ \text{nm}$  ( $\text{OD}_{625}$ )로 표 8에서 명시된대로 적절한 배지에서 새롭게 플레이팅된 콜로니의 직접적인 혼탁액에 의해 제조되었다. 혼탁된 접종물은 대략  $1\times 10^6$  콜로니 형성 단위 / 밀리리터 ( $\text{CFU/mL}$ )의 농도로 희석되었고  $100\ \mu\text{L}$ 는 적절한 액체배지에서 2-배 연속으로 희석된  $100\ \mu\text{l}$ 의 시험 화합물을 함유하는 96-웰 플레이트의 삼중 웰들에 배치되었다. 100 마이크로리터 ( $100\ \mu\text{L}$ )의 접종물은 양성 대조군 항생제의  $100\ \mu\text{l}$ 의 2-배 연속 희석을 함유하는 삼중 웰들에 그리고  $100\ \mu\text{l}$ 의 배지 단독을 함유하는 웰들에 또한 첨가되었다. 이러한 희석 반응식은  $5\times 10^5\ \text{CFU/mL}$ 인 것으로 추정된 각각의 미생물 유기체에 대하여 최종 농도를 수득하였다. 시험 화합물 농도는 2-배 희석 반응식을 사용하여 100의 고-시험 내지  $0.2\ \mu\text{M}$ 의 저 시험 범위였다. 플레이트는  $37^{\circ}\text{C}$ 에서 24 또는 48 시간 동안 (스타필로코쿠스 아우레스 700699) 인큐베이션되었고 화합물의 각각의 농도에서 미생물 성장을 Molecular Devices SpectraMax Plus-384 플레이트 리더로  $625\ \text{nm}$ 에서 광학 밀도 측정에 의해 그리고 시각적으로 박테리아 성장에 대하여 플레이트 +/- 평점에 의해 결정되었다. 각각의 화합물용 MIC는 미생물 성장을 완전히 억제시켰던 최저 화합물 희석으로서 결정되었다.

[0405]

결과

[0406] 여섯 (6) 이미프리돈은 스타필로코쿠스 아우레스의 3 균주의 성장을 억제시키는 그것의 능력에 대하여 평가되었다. ONC201, ONC207, 및 ONC201 선형 이성질체 (TIC-10)은  $100\ \mu\text{g/mL}$ 의 최대 농도로 모든 3 균주에 대해 불활성이었다. 야생형 스타필로코쿠스 아우레스 (ATCC 29213)에 대해 ONC206, ONC212 및 ONC213의 MIC는  $6.25\ \mu\text{g/mL}$ ,  $3.13\ \mu\text{g/mL}$  및  $25\ \mu\text{g/mL}$ , 각각이었다. 스타필로코쿠스 아우레스 (ATCC 33591)에 대해 ONC206, ONC212 및 ONC213의 MIC는  $12.5\ \mu\text{g/mL}$ ,  $3.13\ \mu\text{g/mL}$  및  $3.13\ \mu\text{g/mL}$ , 각각이었다. 활성은  $12.5\ \mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는 모든 3 화합물을 가진 MDR 스타필로코쿠스 아우레스 (ATCC 700699)에 대해 유사하였다. 반코마이신, 양성 대조군 화합물은 기대된 농도에서 활성이었고 메티실린은 박테리아의 2 메티실린 저항성 균주에 대해  $100\ \mu\text{g/mL}$ 의 최대 농도로 불활성인 것으로 알려졌다. 데이터는 표 9에서 나타난다.

표 9: 3개의 스타필로코쿠스 아우레스 균주에 대한 6개의 이미프리돈의 MIC 결정

| 화합물<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 스타필로코쿠스 아우레스<br>ATCC 29213 |                   |                   |       | 스타필로코쿠스 아우레스<br>ATCC 33591 |                   |                   |       | 스타필로코쿠스 아우레스<br>ATCC 700699 (48 시간) |                  |                   |      |
|-----------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|-------|----------------------------|-------------------|-------------------|-------|-------------------------------------|------------------|-------------------|------|
|                             | MIC <sub>90</sub>          | MIC <sub>95</sub> | MIC <sub>99</sub> | 시각적   | MIC <sub>90</sub>          | MIC <sub>95</sub> | MIC <sub>99</sub> | 시각적   | MIC <sub>90</sub>                   | MIC <sub>9</sub> | MIC <sub>99</sub> | 시각적  |
|                             | >100                       | >100              | >100              | >100  | >100                       | >100              | >100              | >100  | >100                                | >100             | >100              | >100 |
| ONC201                      | >100                       | >100              | >100              | >100  | 25                         | >100              | 12.5              | 12.5  | 12.5                                | 25               | 12.5              | 12.5 |
| ONC206                      | 6.25                       | 6.25              | 6.25              | 6.25  | 12.5                       | 25                | >100              | 12.5  | 12.5                                | 12.5             | 25                | 12.5 |
| ONC207                      | >100                       | >100              | >100              | >100  | >100                       | >100              | >100              | >100  | >100                                | >100             | >100              | >100 |
| ONC212                      | 3.13                       | 3.13              | 3.13              | 3.125 | 3.13                       | 6.25              | 100               | 3.125 | 6.25                                | 12.5             | 12.5              | 12.5 |
| ONC213                      | 12.5                       | 12.5              | 25                | 25    | 3.13                       | 6.25              | 100               | 3.125 | 6.25                                | 12.5             | 12.5              | 12.5 |
| TIC-10                      | >100                       | >100              | >100              | >100  | >100                       | >100              | >100              | >100  | >100                                | >100             | >100              | >100 |
| 페티실린                        | ---                        | ---               | ---               | ---   | >100                       | >100              | >100              | >100  | >100                                | >100             | >100              | >100 |
| 반코마이신                       | 3.13                       | 3.13              | 6.25              | 3.125 | 0.39                       | 0.39              | 0.78              | 0.391 | 12.5                                | 25               | 25                | 25   |

[0408]

## 논의

[0409]

여섯 (6) 이미프리돈은 스타필로코쿠스 아우레스의 3 균주에 대한 활성에 대하여 평가되었다. ONC201, ONC207, 및 TIC-10은 모든 3 균주에 대해 불활성이었다. ONC206, ONC212 및 ONC213은 모든 3 균주에 대해 3.13  $\mu\text{g/mL}$  내지 25  $\mu\text{g/mL}$  범위의 다양한 활성을 가졌다. 반코마이신에 비해 이들 3 이미프리돈의 활성은 균주 29213에 동등하였거나 2 내지 8-배 적었다. 이들 이미프리돈의 모든 3개는 균주 33591에 대한 반코마이신에 비교하여 10 내지 30-배 더 적은 활성을 가졌고 모든 3 화합물에 대한 활성은 균주 700699에 대한 반코마이신보다 2-배 더 높았다.

[0410]

이들 실험은 추가의 임피리돈으로 그리고, 양쪽 그램-양성 및 그램-음성 박테리아를 포함하는 추가의 박테리아, 예컨대 표 10에서의 것들에 대하여 반복된다.

[0411]

## 표 10

| 유기체          | 병태                                       | 그람+/그람- |
|--------------|--|---------|
| 엔테로코쿠스 파에슘   | 병원내 균혈증, 상처 감염, 심내막<br>염, UTIs           | +       |
| 스타필로코쿠스 아우레스 | 균혈증, 심내막염                                | +       |
| 클레브시엘라 뉴모니아  | 폐렴, UTIs, 상부 기도 감염                       | -       |
| 슈도모나스 바우몬니   | ICU 및 화상 환자의 감염; 또한 종<br>합병원 및 양로원에서 나타남 | -       |
| 엔테로박터 아에루기노사 | 폐렴, CF                                   | -       |
| 엔테로박터 클로아카에  | UTIs, 호흡기 감염                             | -       |

[0412]

## 실시예 16: 재발성 교모세포종을 가진 대상체에서 ONC201 처리의 사례 연구

[0413]

본 실시예는 매 3주 1회 625mg의 ONC201로 처리된 재발성 교모세포종 (비메틸화된 MGMT, H3.3 K27M 돌연변이 체)를 가진 22세 여성의 사례 연구를 제공한다. 도 28 (A) 대상체에서 총 종양 부담의 기준선에 비한 종양 크기 (%). 1 사이클은 3 주이다. (B) 625mg q3w ONC201을 가진 대상체에서 2 악성 병변 중 하나의 기준선, 21, 27 및 36 주 후-ONC201 개시에서 콘트라스트 MRI 스캔.

[0414]

이들의 광범위한 발명적 개념으로부터 벗어남이 없이 상기에 도시되고 설명된 예시적인 구현예에 변경이 가능할 수 있음이 당해 분야의 숙련가에게 인정될 것이다. 따라서, 본 발명은 도시되고 기술된 예시적인 구현예들에 한정되지 않으며, 청구 범위에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 사상 및 범위 내의 변경들을 포함하도록 의도된다는 것으로 이해된다. 예를 들어, 예시적인 구현예의 특정한 특징은 청구된 발명의 일부일 수도 아닐 수도 있으며, 개시된 구현예들의 특징들은 결합 될 수 있다. 본 명세서에서 구체적으로 언급하지 않는 한, 용어 "부정 판사" 및 "정판사"는 하나의 요소에 한정되지 않고 대신에 "적어도 하나"를 의미하는 것으로 판독되어야 한다.

[0415]

도면 및 설명은 명확한 이해와 관련이 있는 요소에 초점을 맞추기 위해 간략화되었으며, 명쾌함을 위해 생략되었지만, 당해 분야의 숙련가가 인식하는 다른 요소가 또한 본 발명의 일부분을 포함할 수 있음이 이해되어야 한다. 그러나, 그러한 요소는 당해 기술에서 잘 알려져 있고 이들이 본 발명의 더 나은 이해를 필연적으로 용이하게 하자는 않기 때문에, 그러한 요소의 설명은 본 명세서에 제공되지 않는다.

[0416]

또한, 본 방법이 제시된 단계들의 특정한 순서에 의존하지 않는 한, 단계들의 특정한 순서는 청구범위에 대한 제한으로 해석되어서는 안된다. 방법에 대한 청구범위는 서술된 순서로 그것의 단계를 수행하는 것에 제한되어

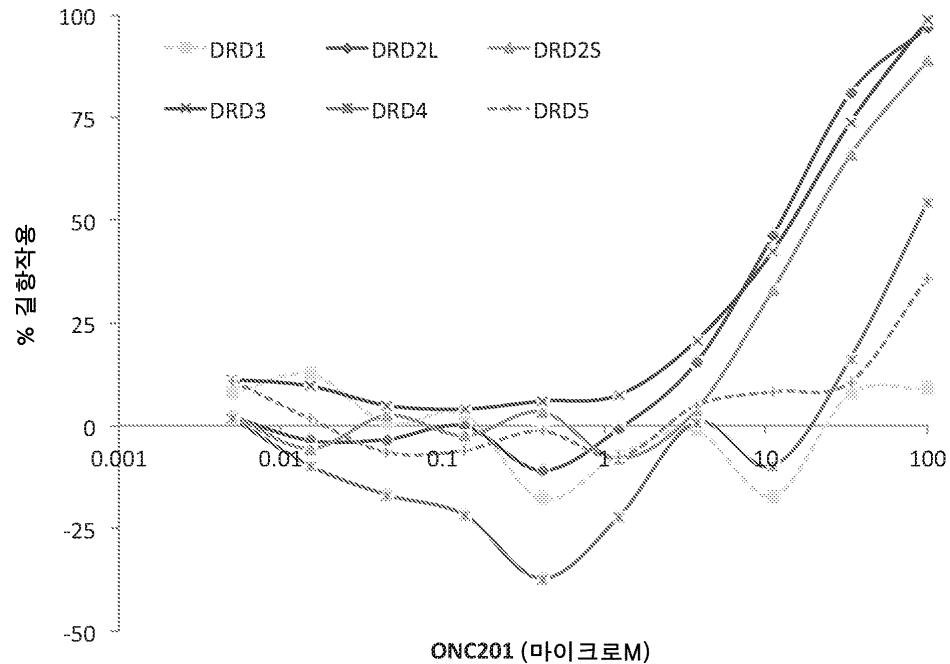
서는 안되며, 당해 분야의 숙련가는 본 단계가 다양할 수 있고 여전히 본 발명의 사상 및 범위 내에 있을을 쉽게 인식할 수 있다.

[0419]

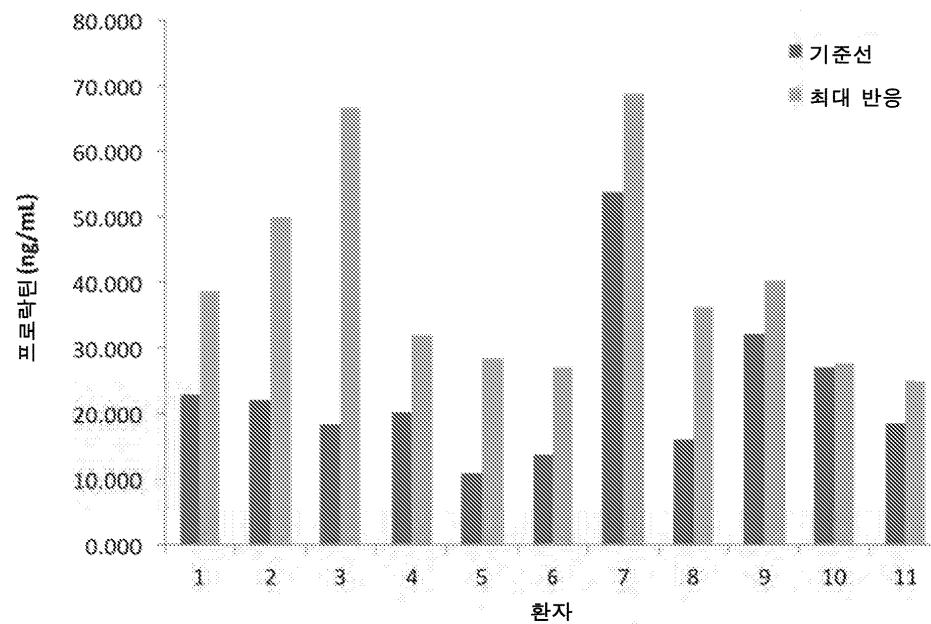
본 명세서에서 인용된 출판물, 특히 출원 및 특허를 포함하는 모든 참조는 이로써 각 참조가 참고로 편입되도록 개별적으로 그리고 구체적으로 제시된 동일한 정도로 참고로 편입되고 그리고 본 명세서에 그 전체로 제시된다.

## 도면

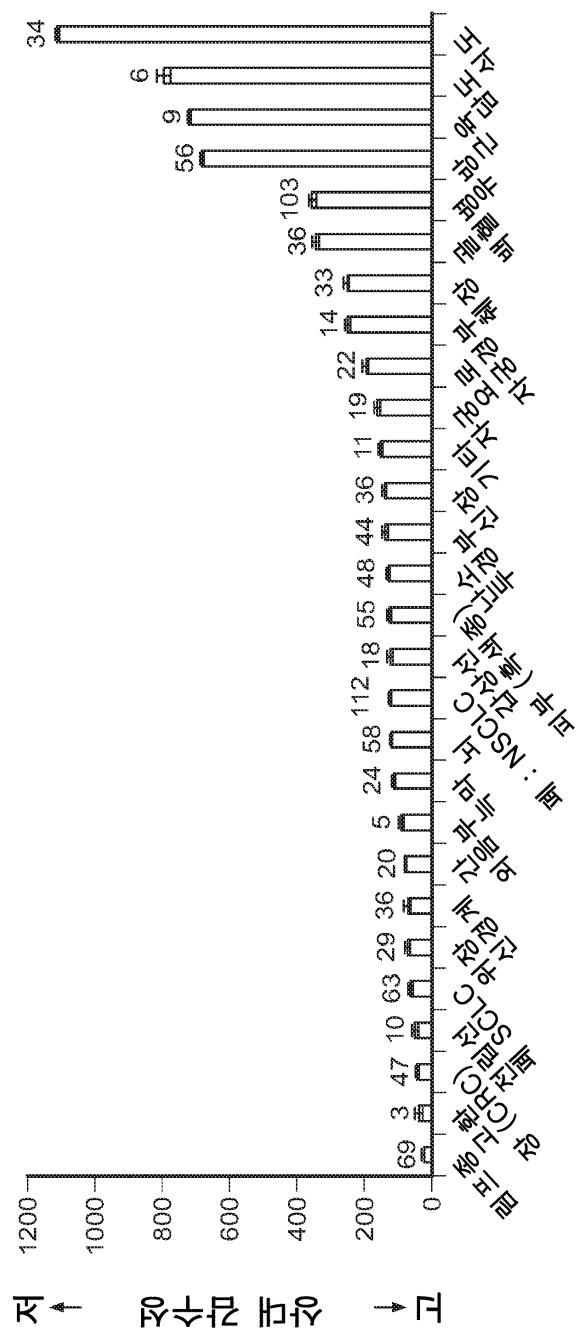
### 도면1



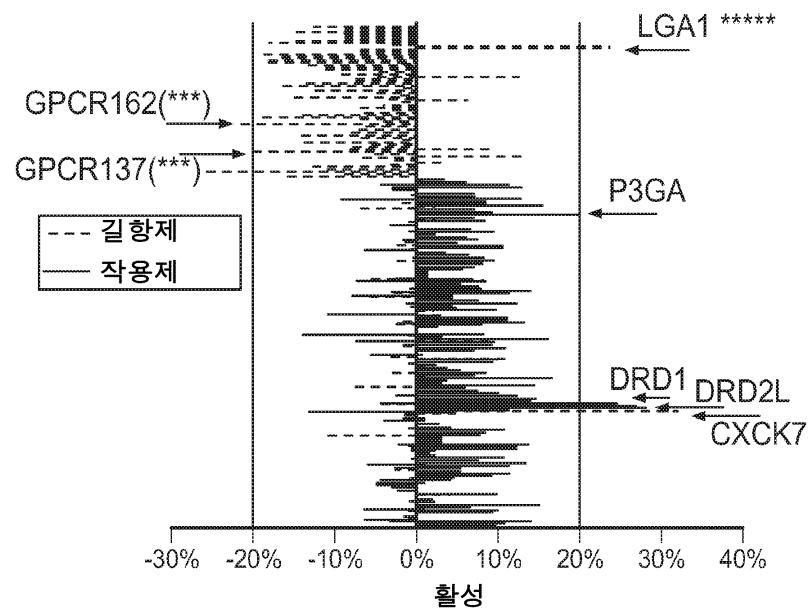
### 도면2



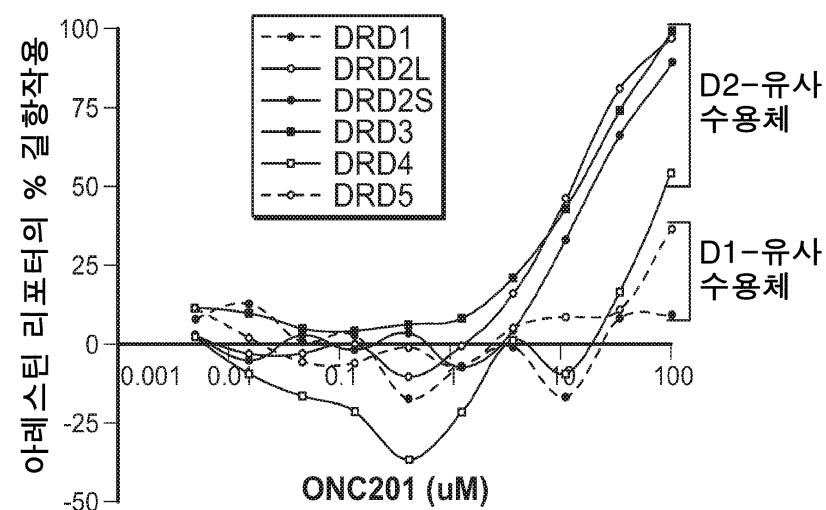
도면3



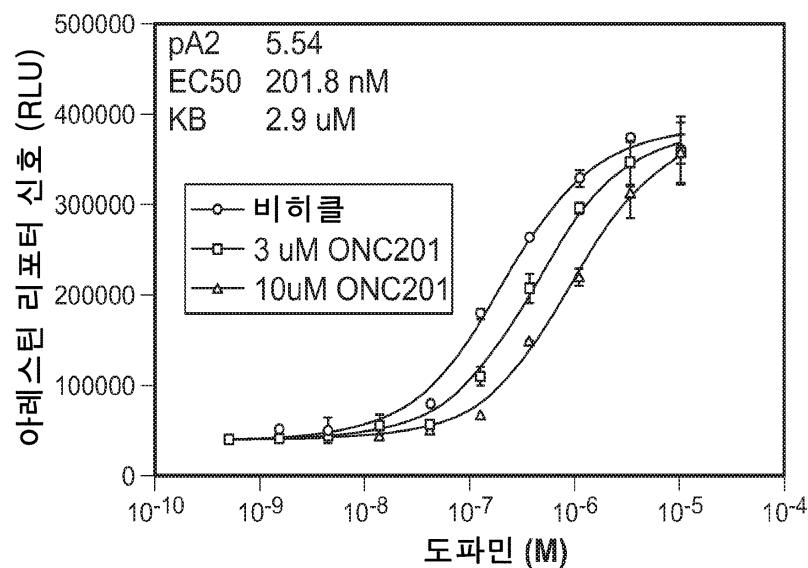
도면4a



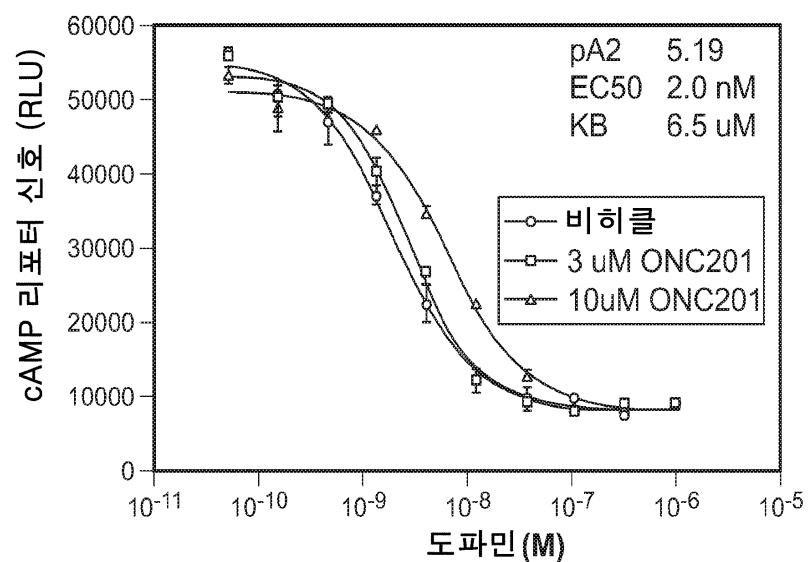
도면4b



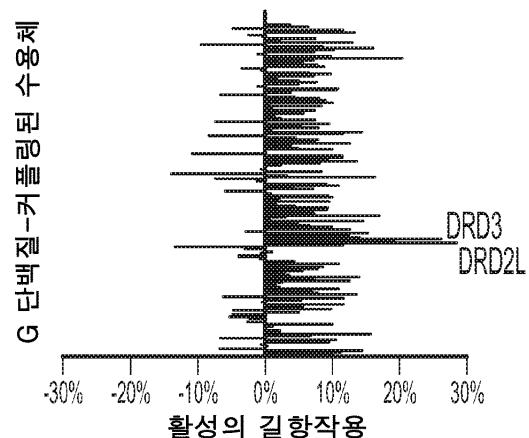
도면4c



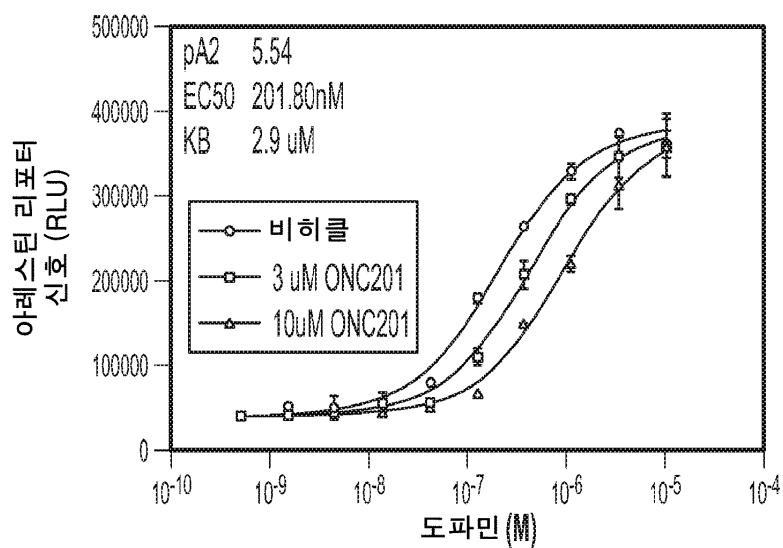
도면4d



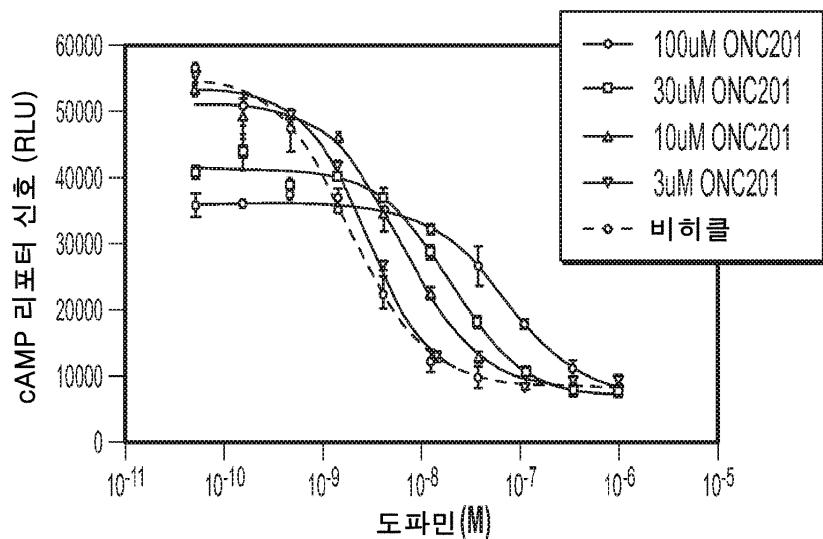
도면5a



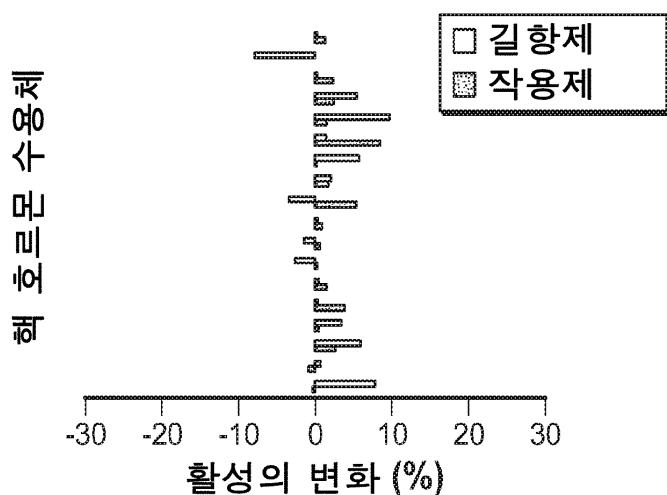
도면5b



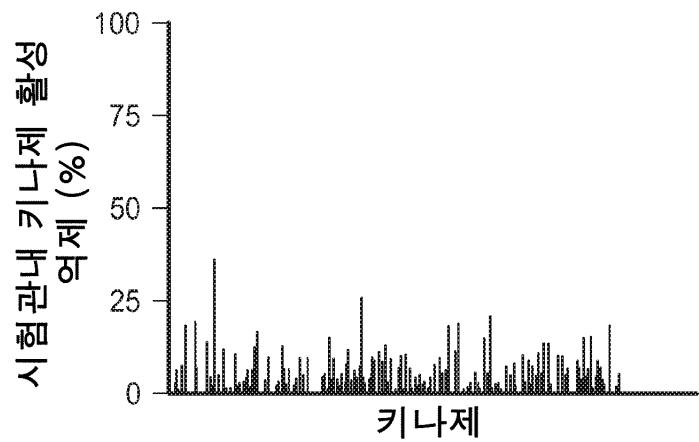
도면5c



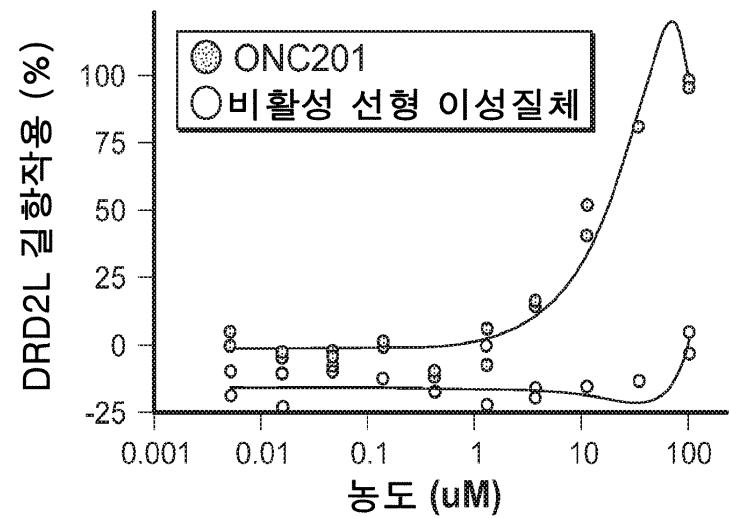
도면5d



도면5e

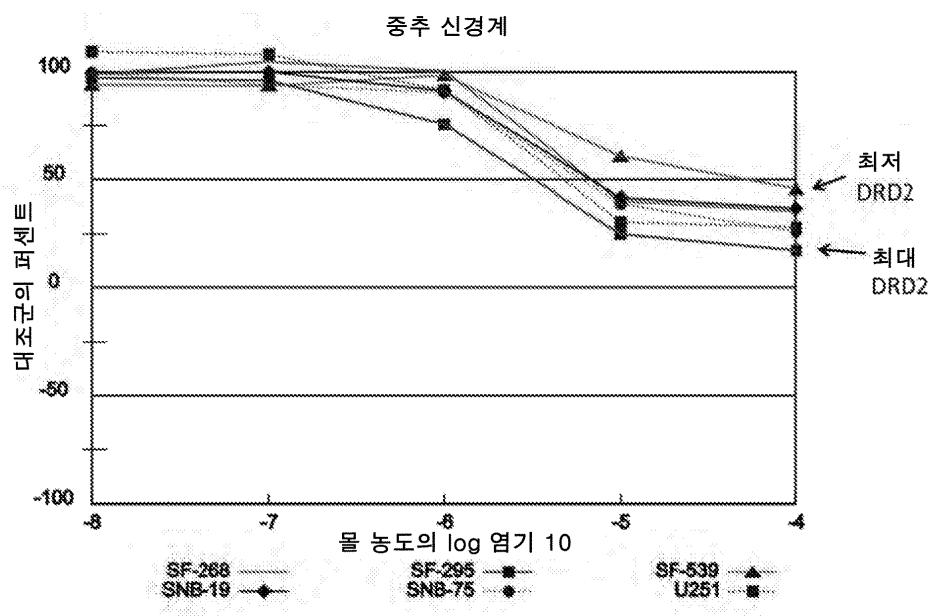


도면5f

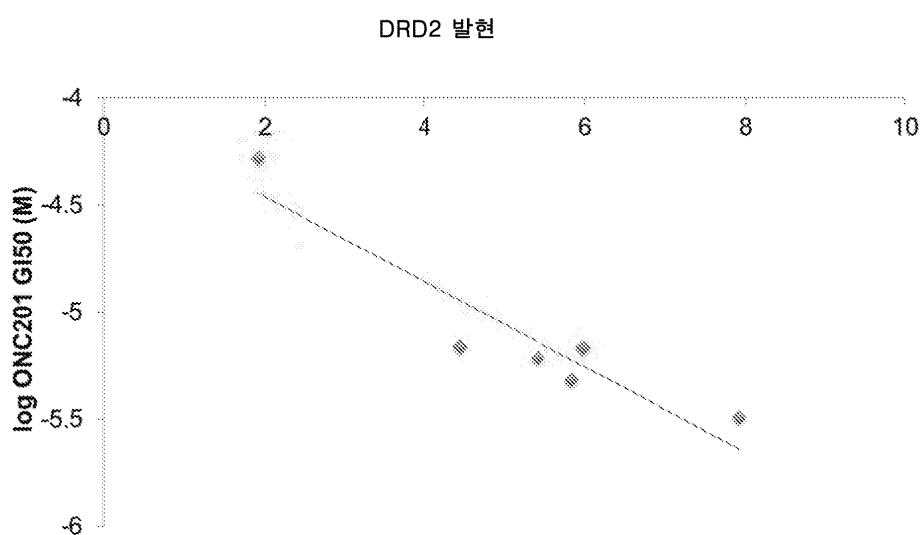


## 도면6

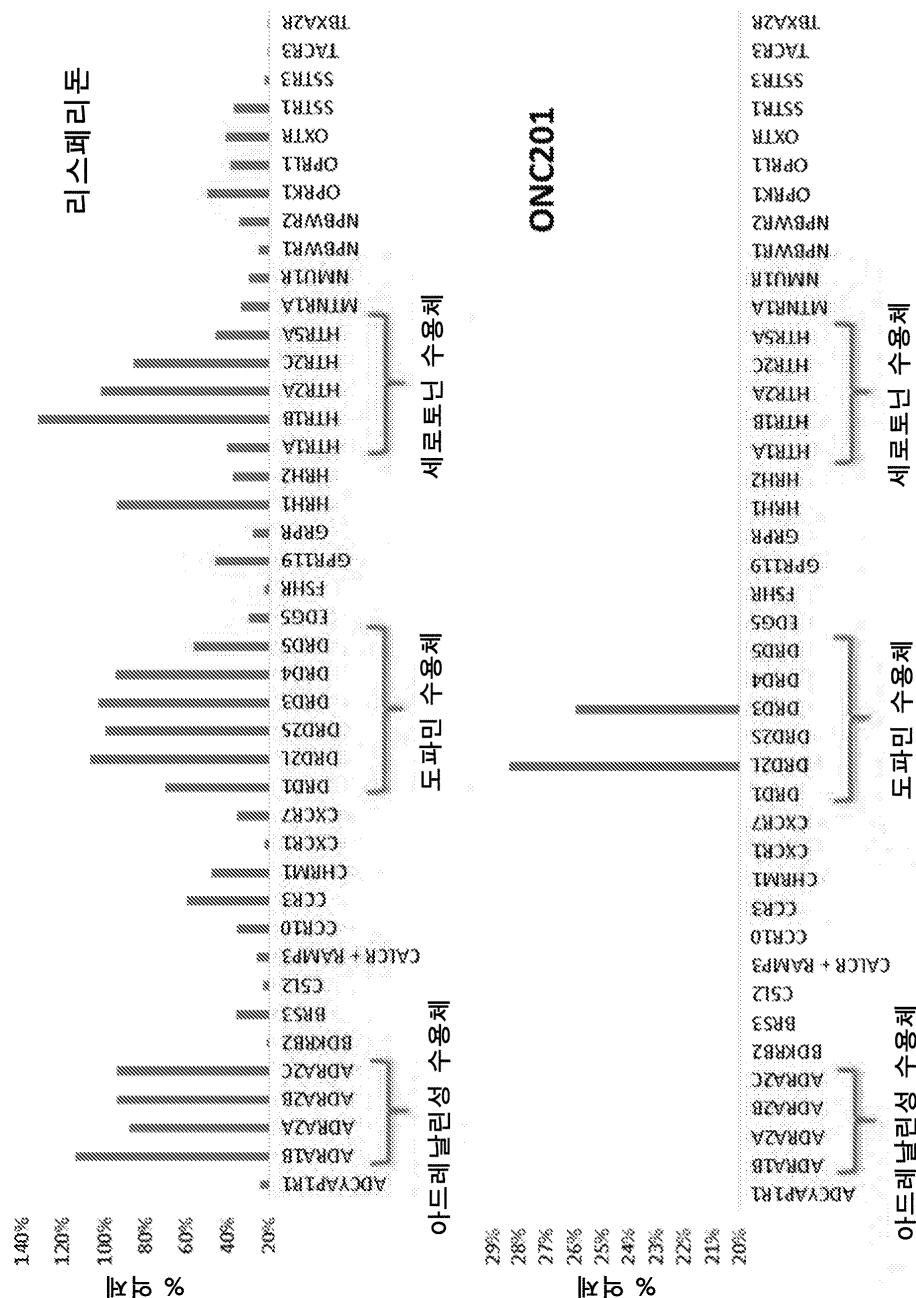
A



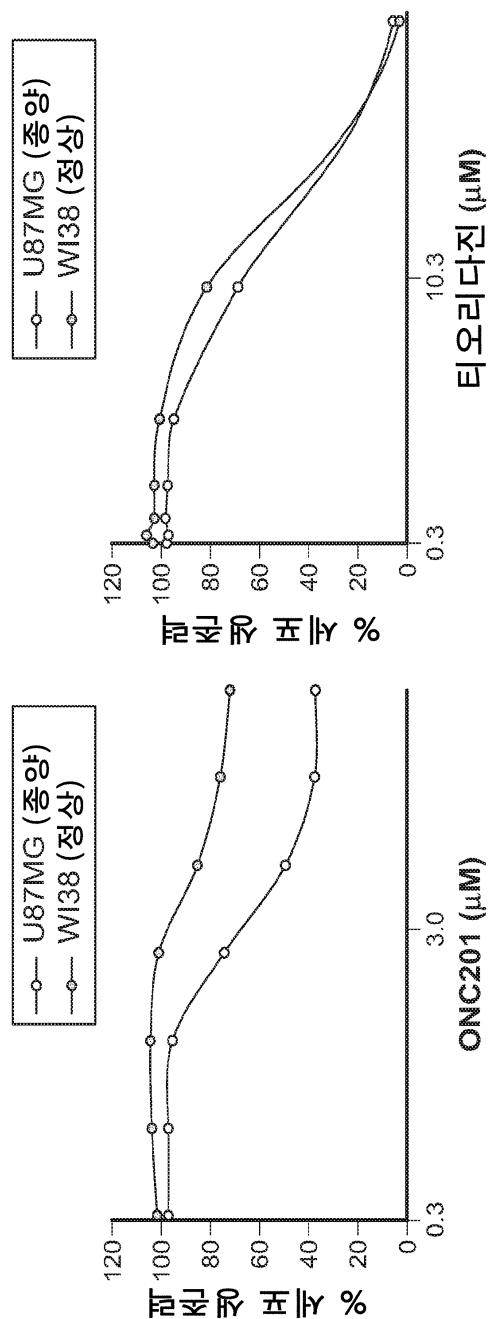
B



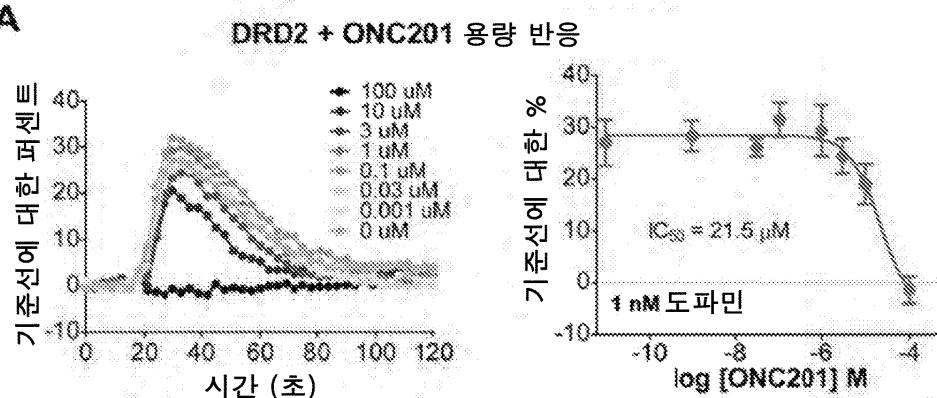
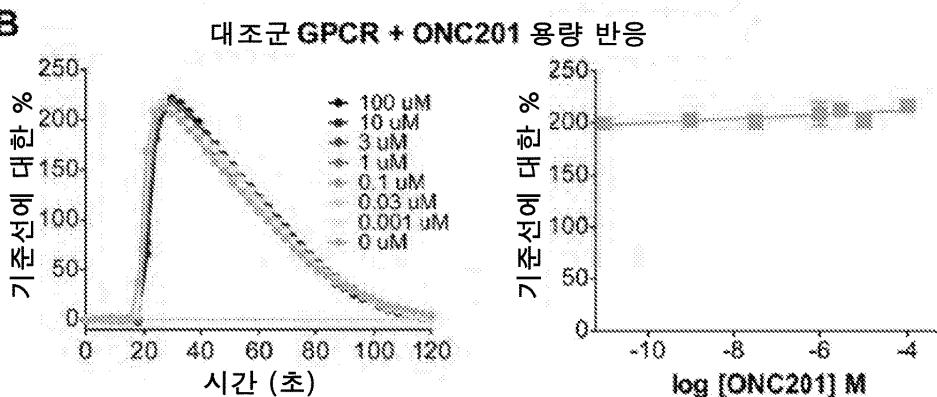
## 도면7



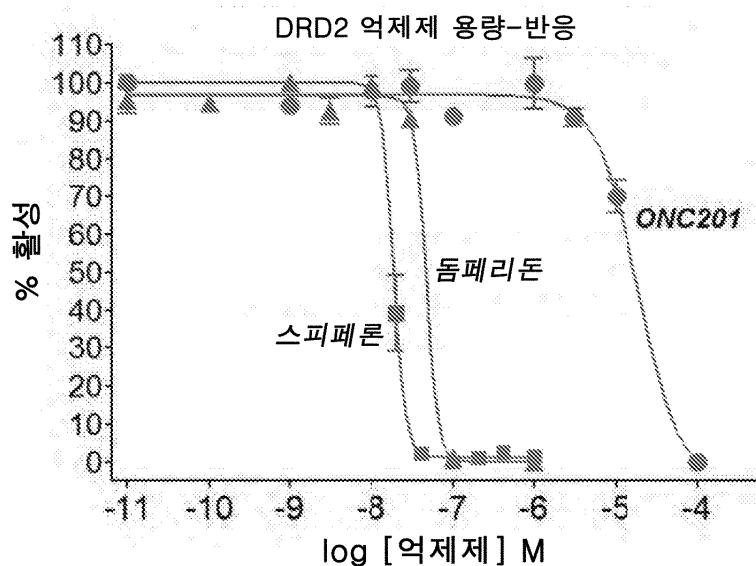
도면8



도면9

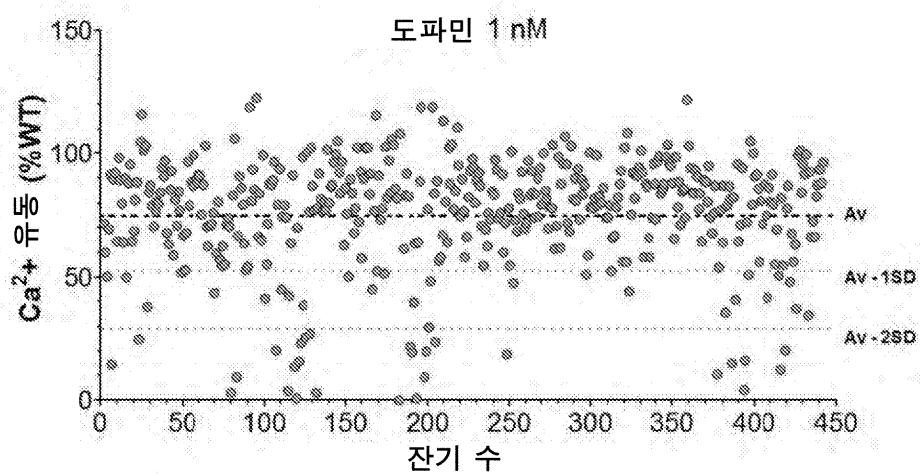
**A****B**

도면10

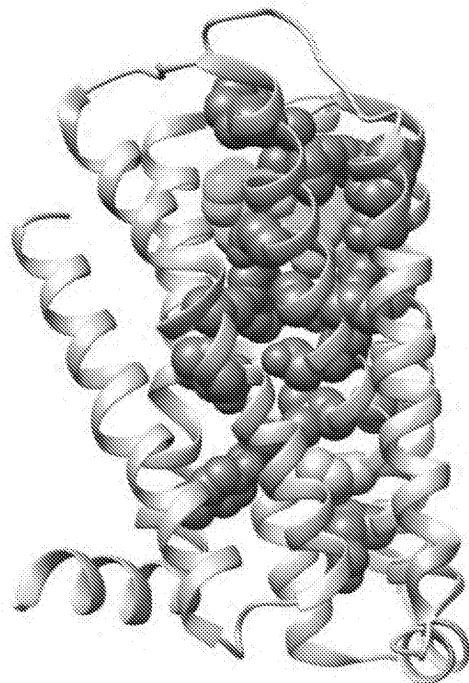


도면11

A

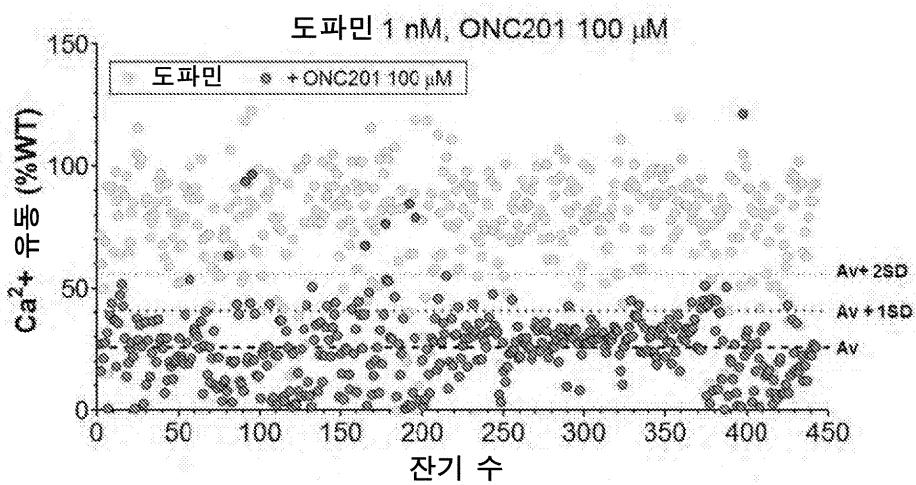


B

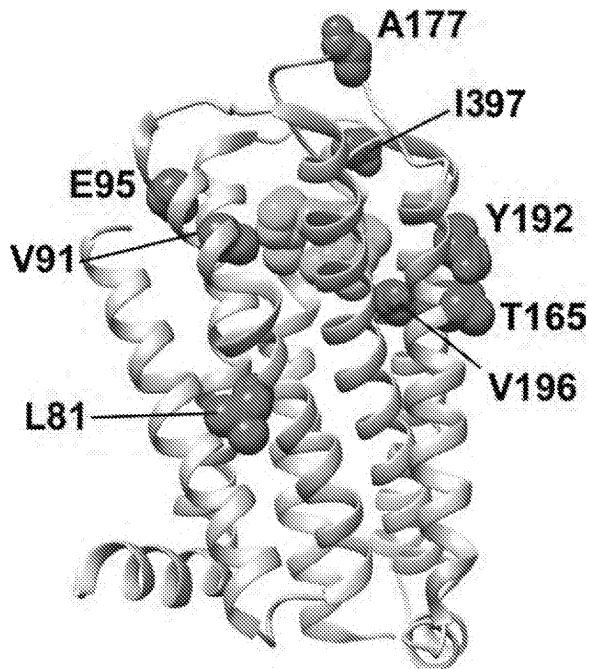


## 도면12

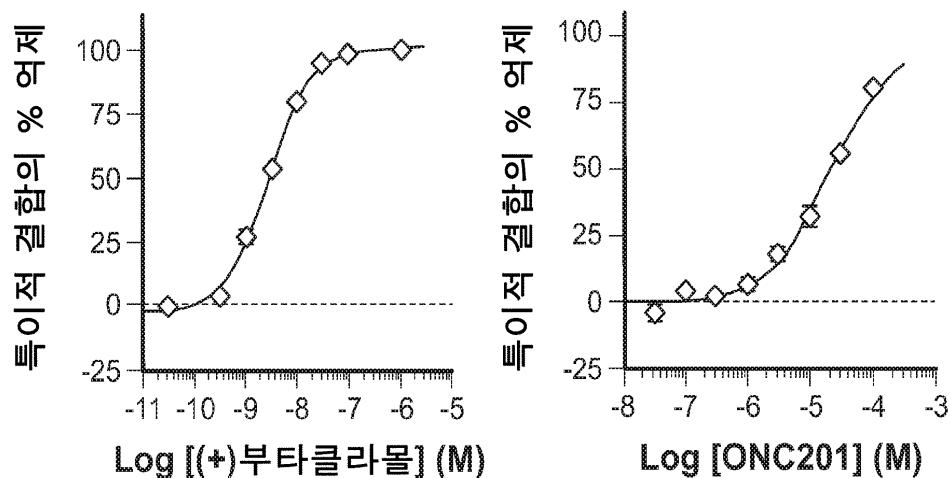
A



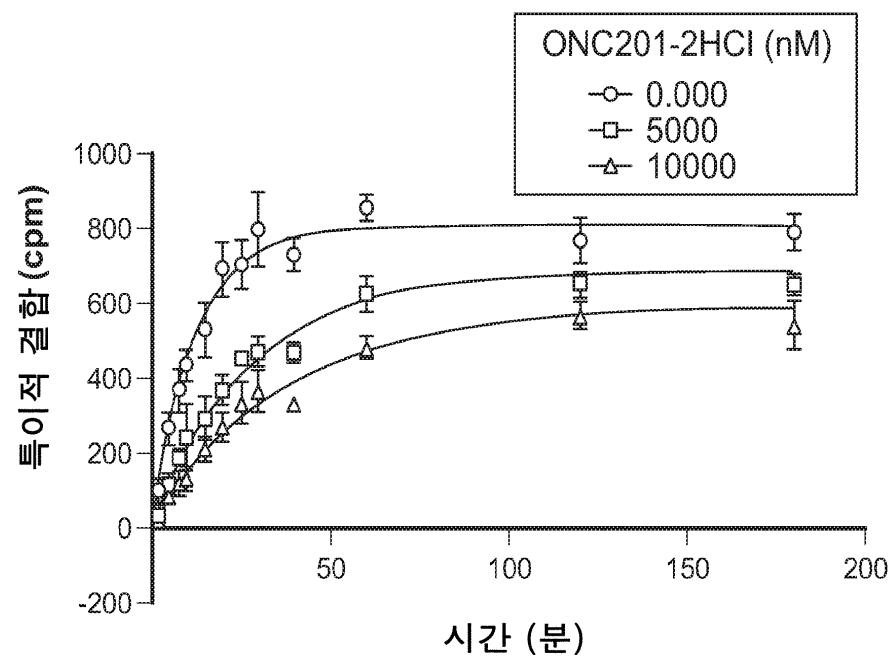
B



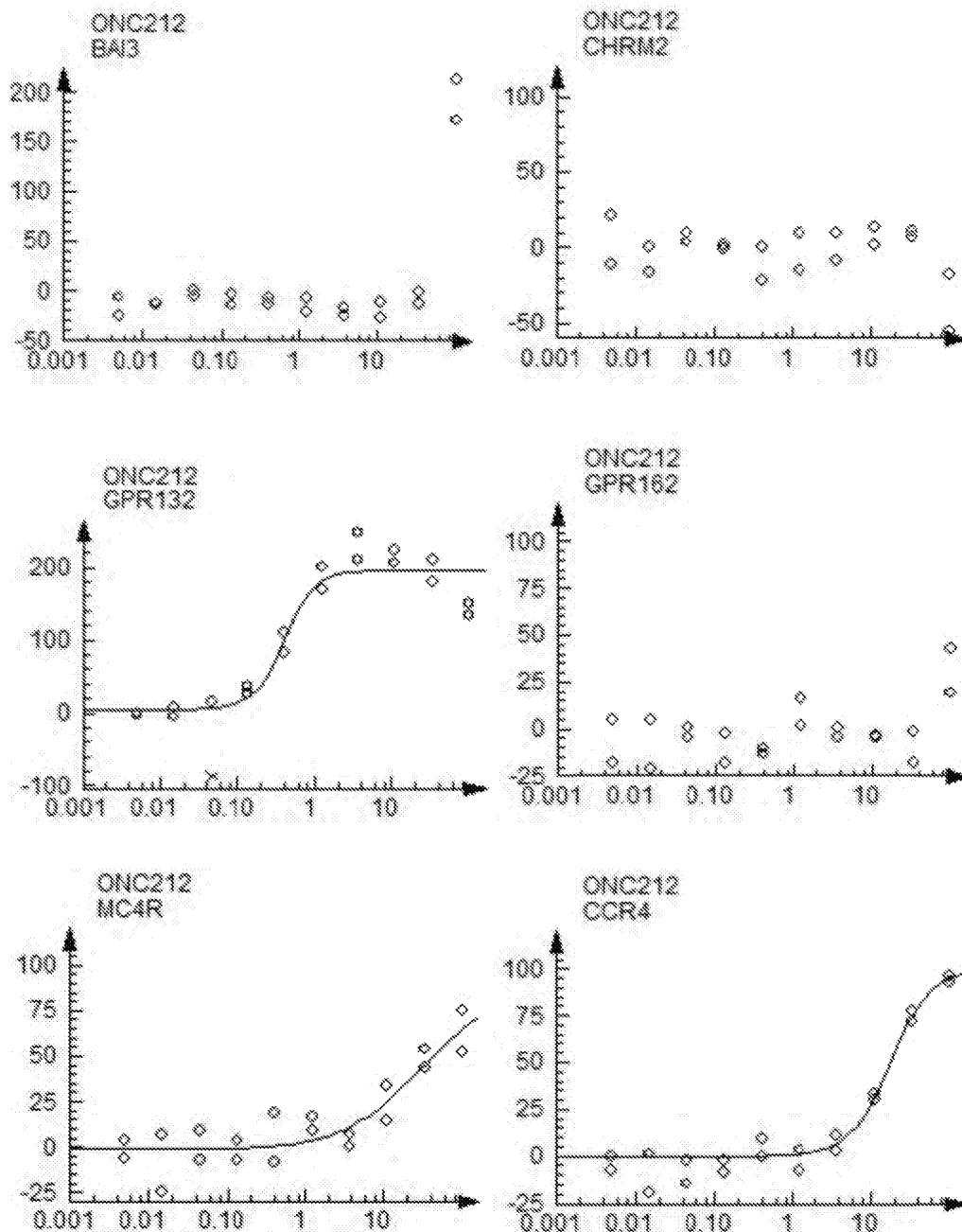
도면13



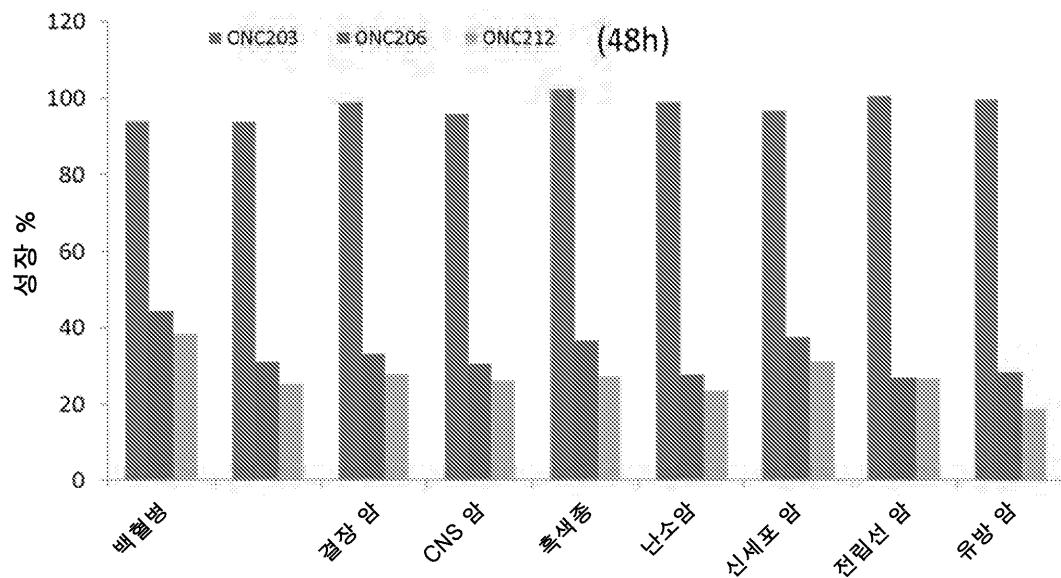
도면14



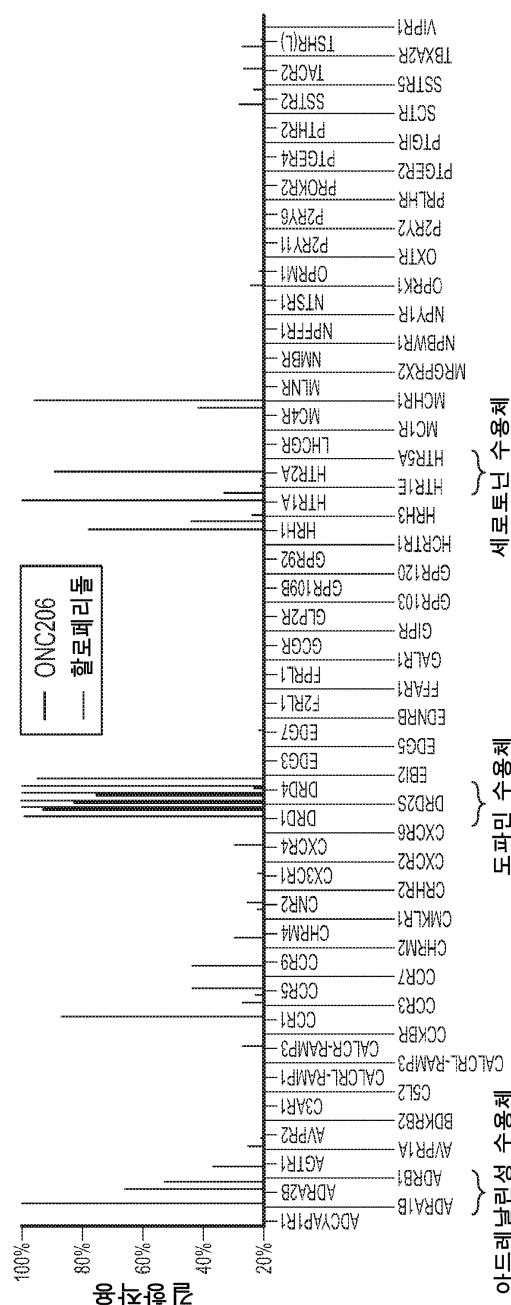
## 도면15



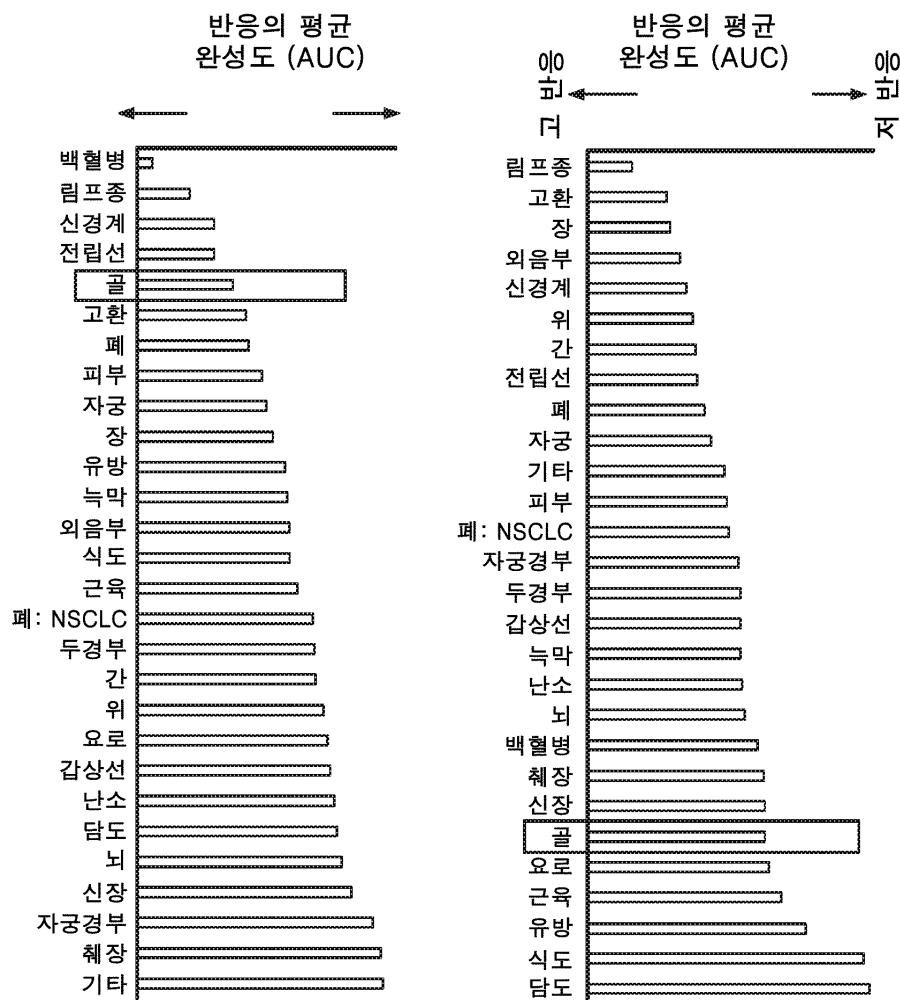
도면16



## 도면 17

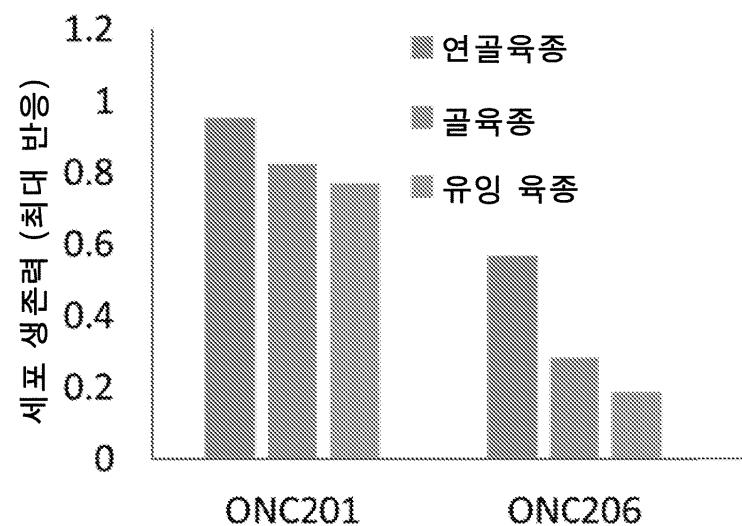


도면18

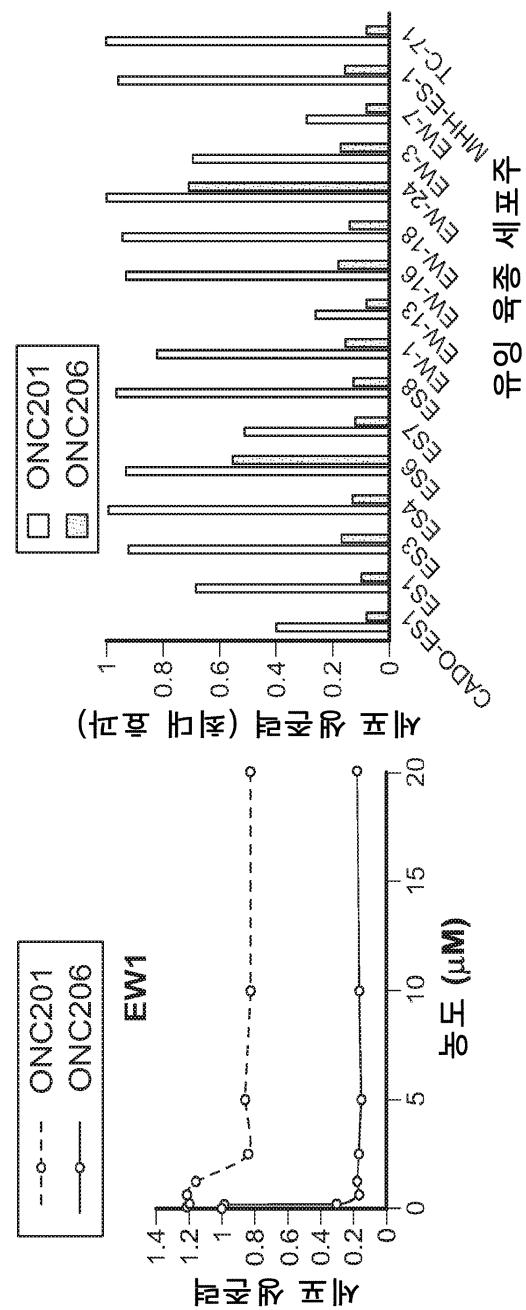


ONC2006  
ONC2011  
기타: 골암  
기타: 골암  
기타: 골암

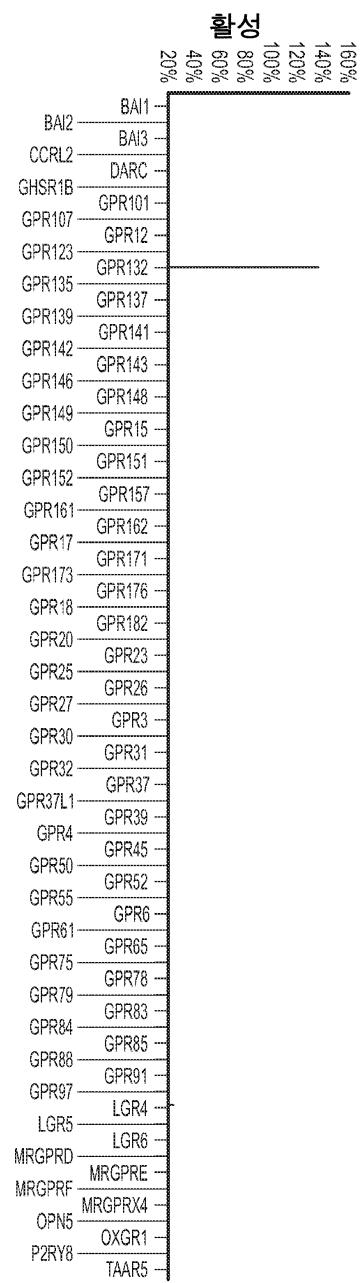
도면19



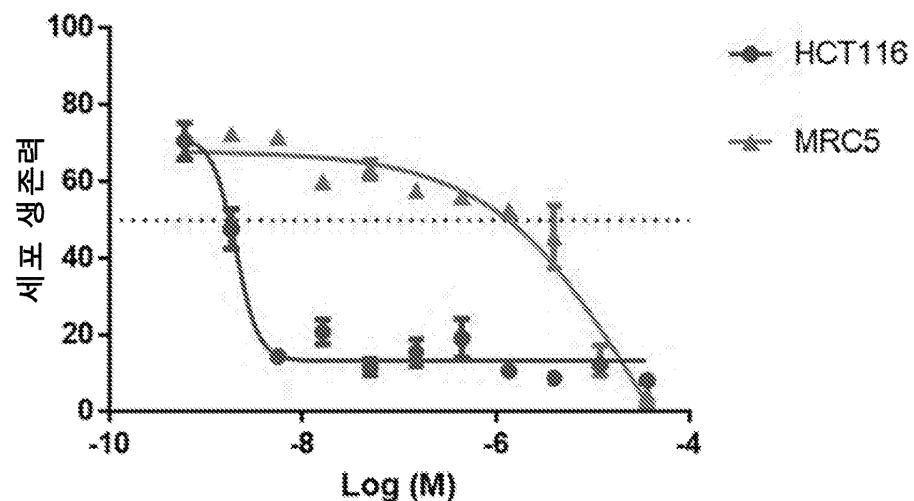
## 도면20



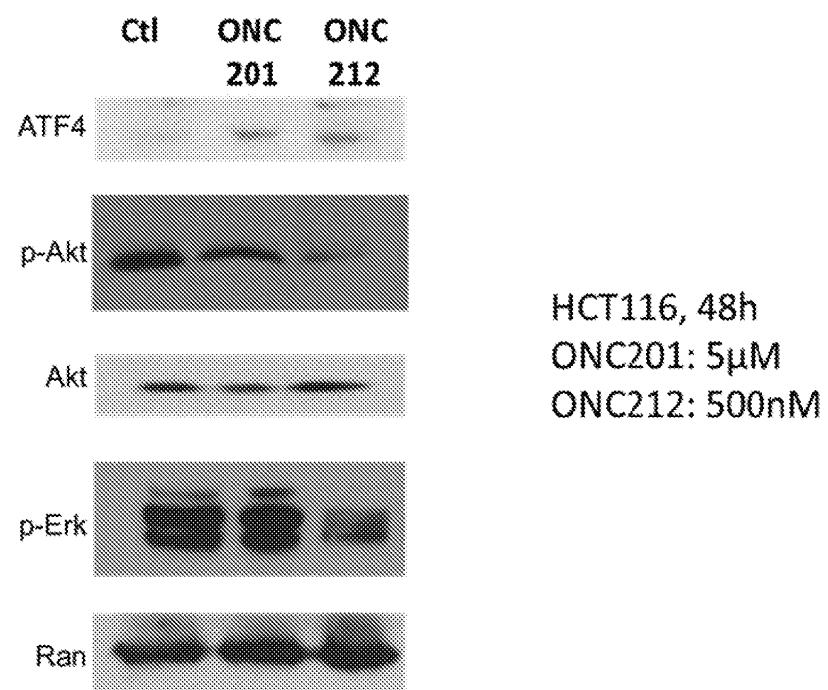
## 도면21



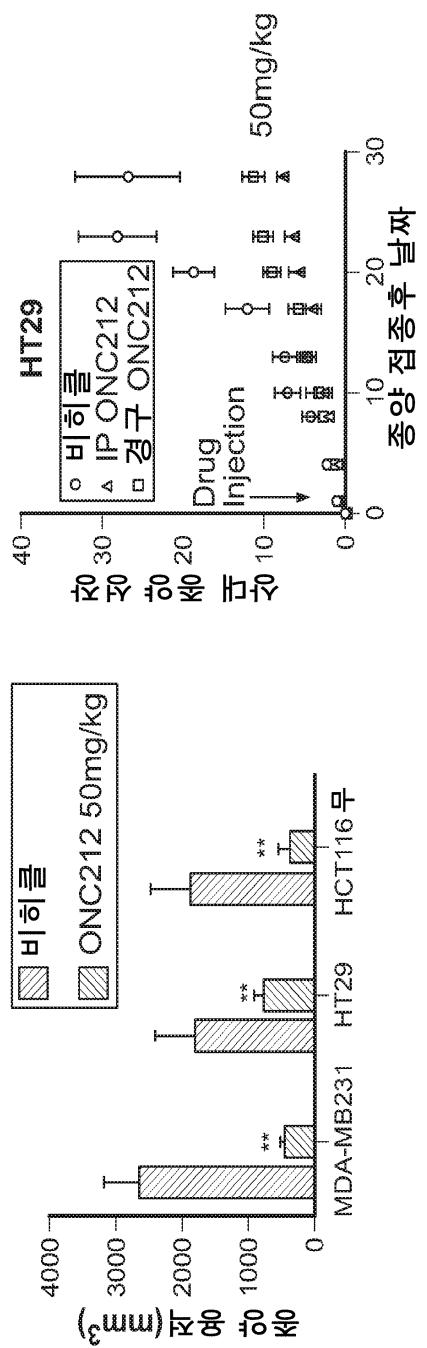
도면22



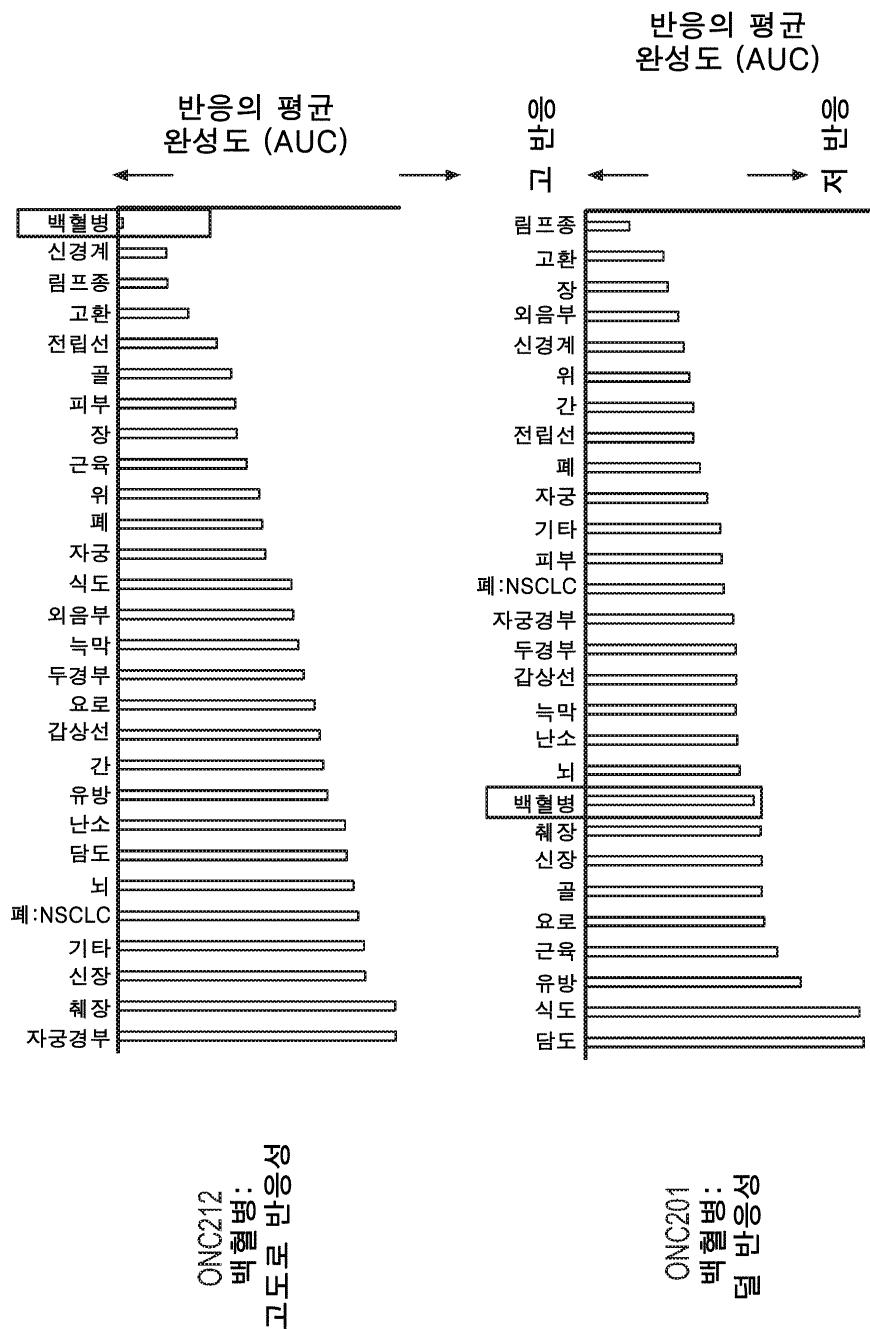
도면23



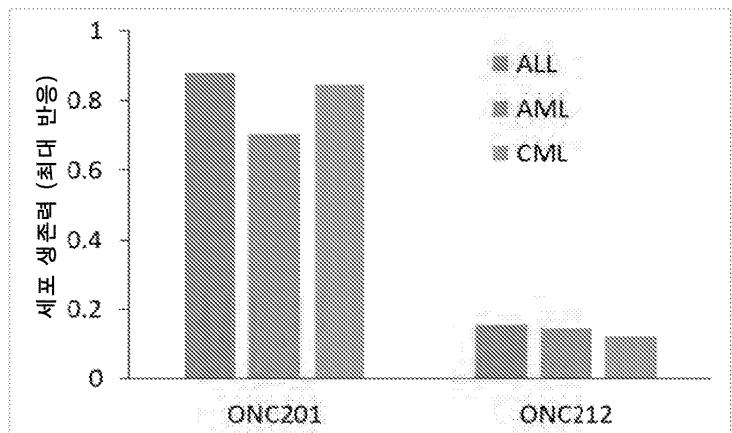
## 도면24



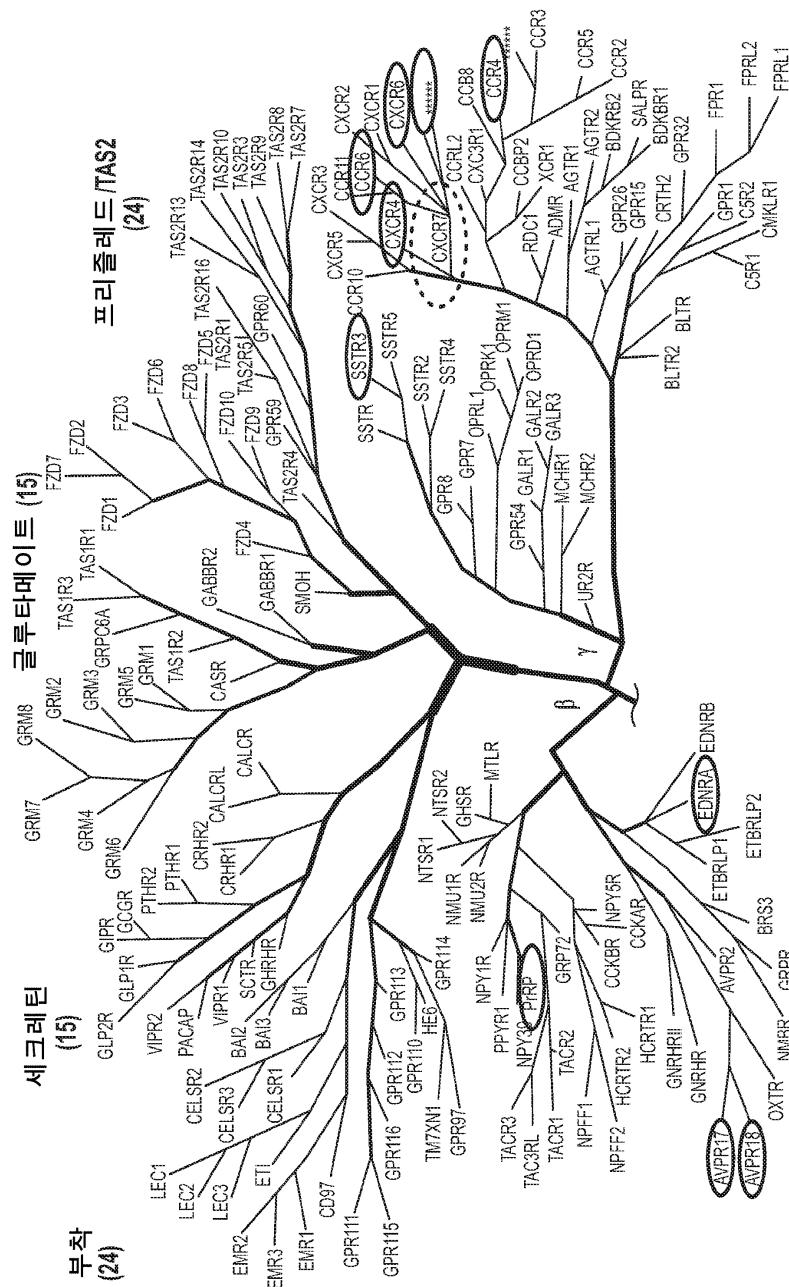
## 도면25



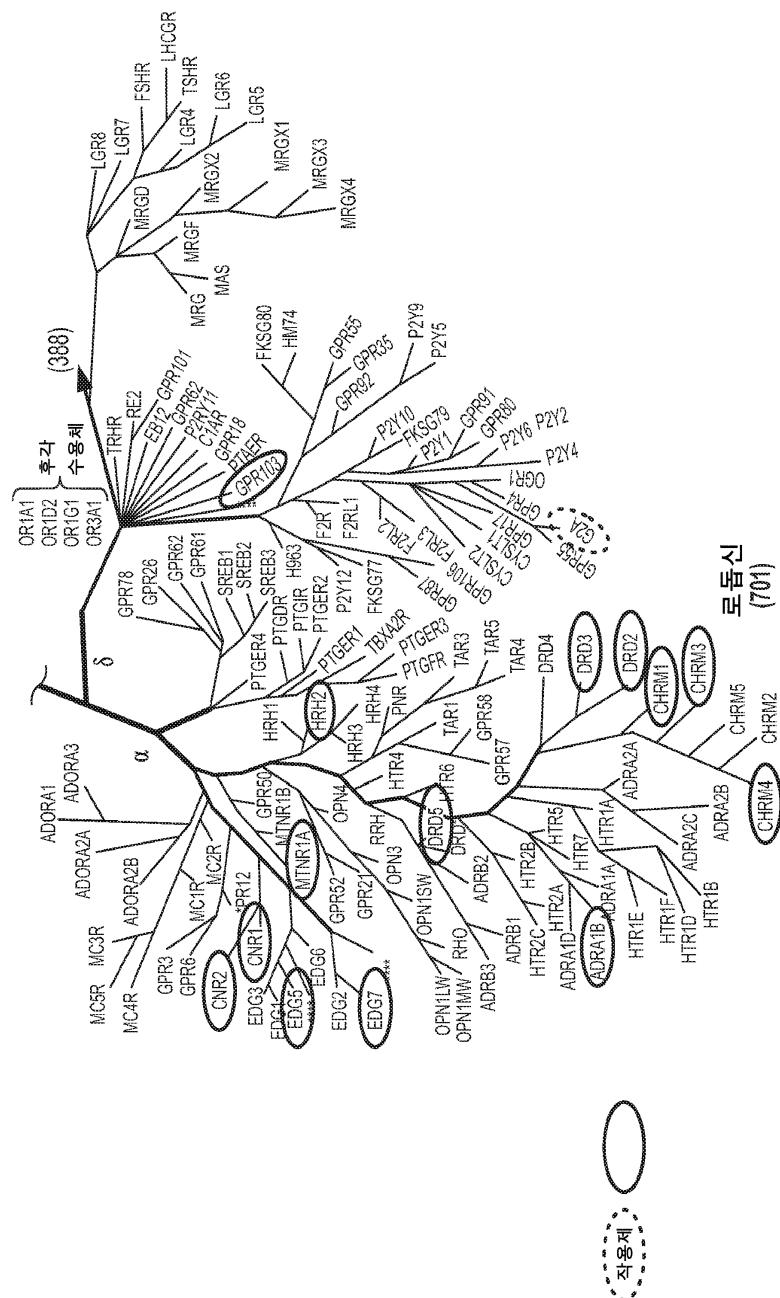
## 도면26



### 도면27a

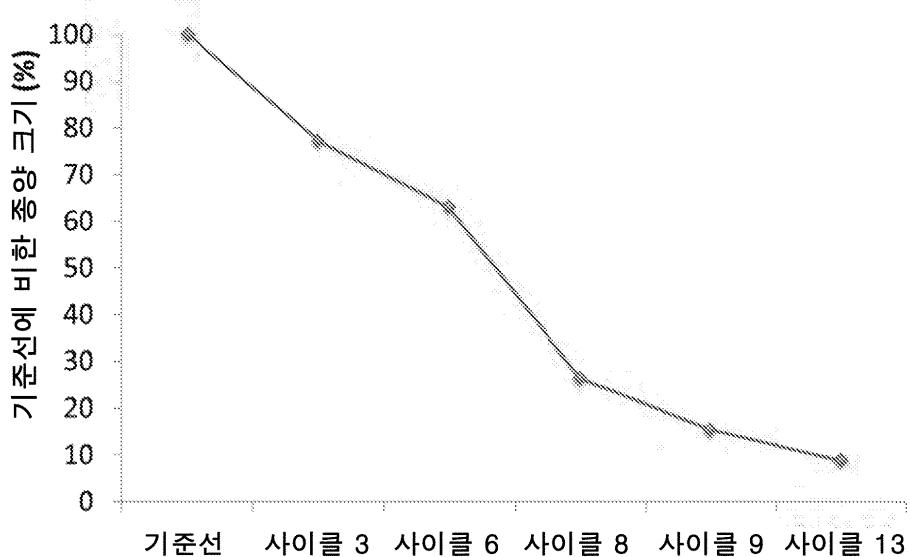


### 도면27b

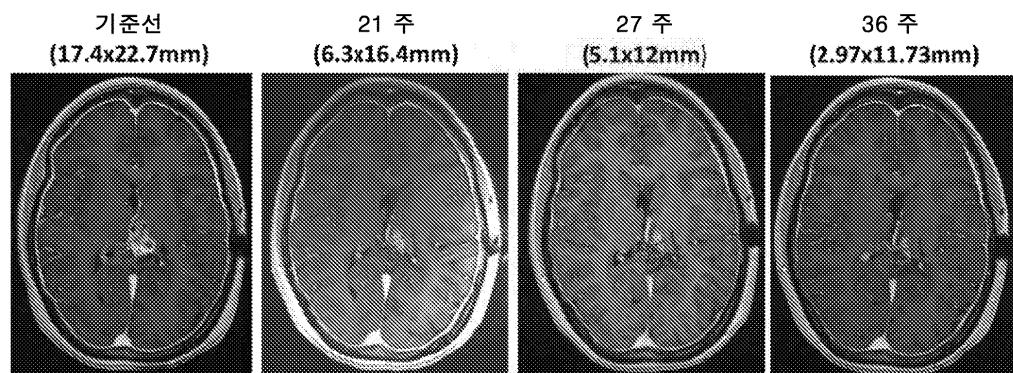


## 도면28

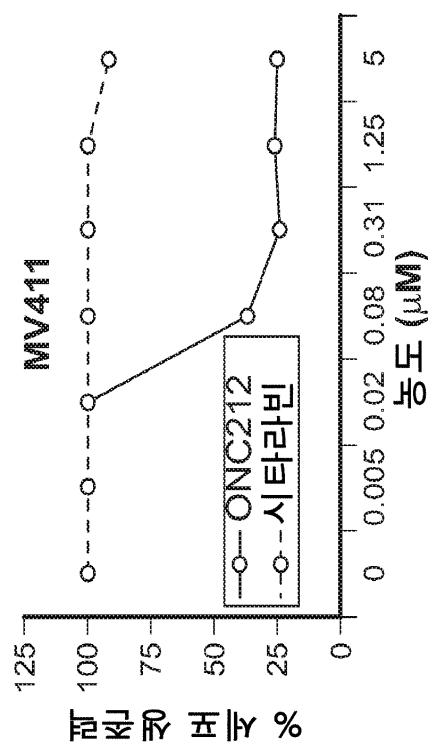
A



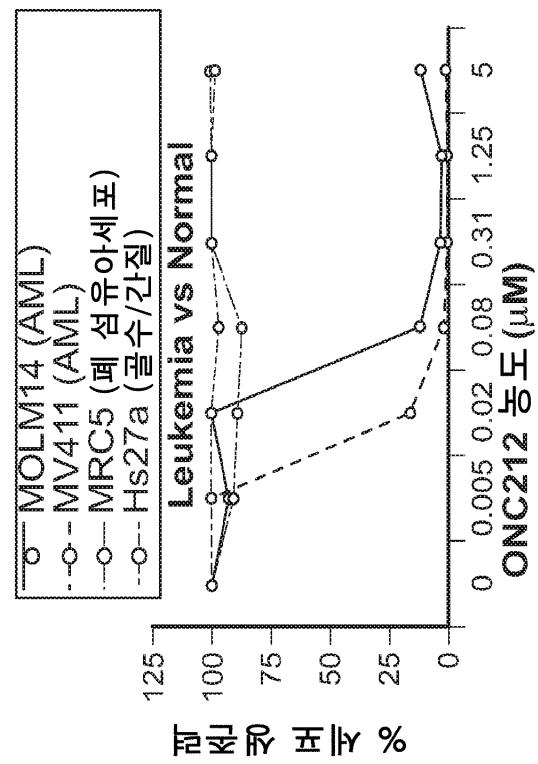
B



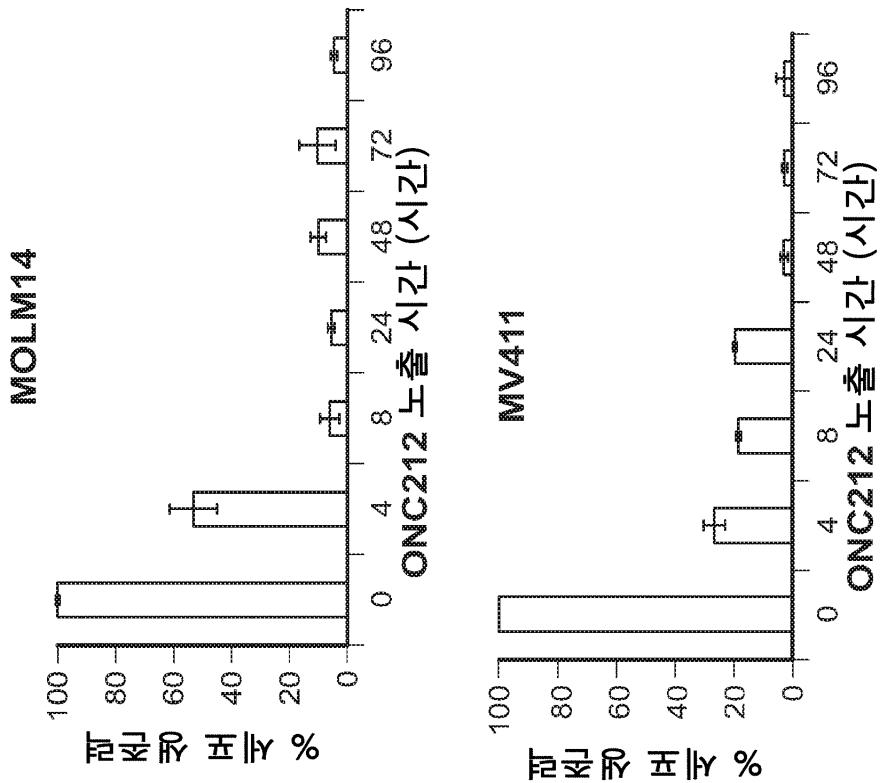
도면29a



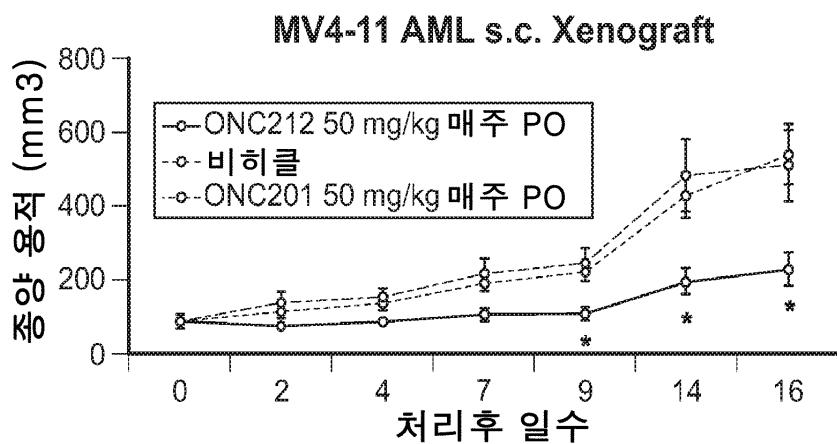
도면29b



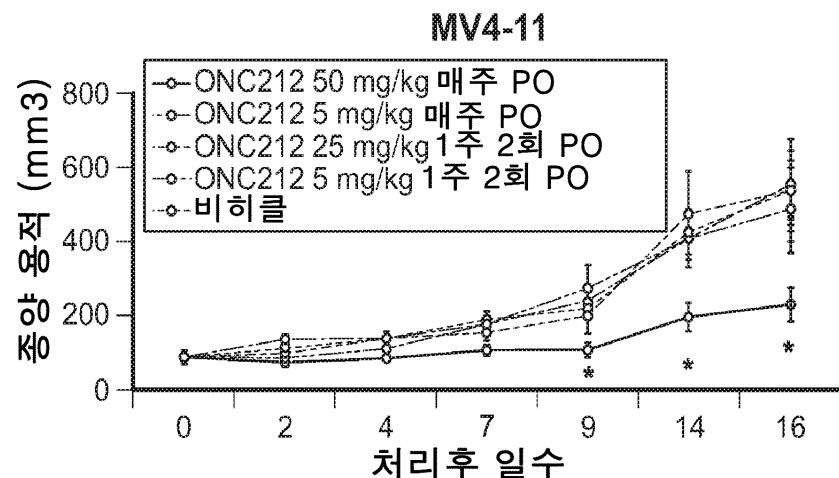
도면29c



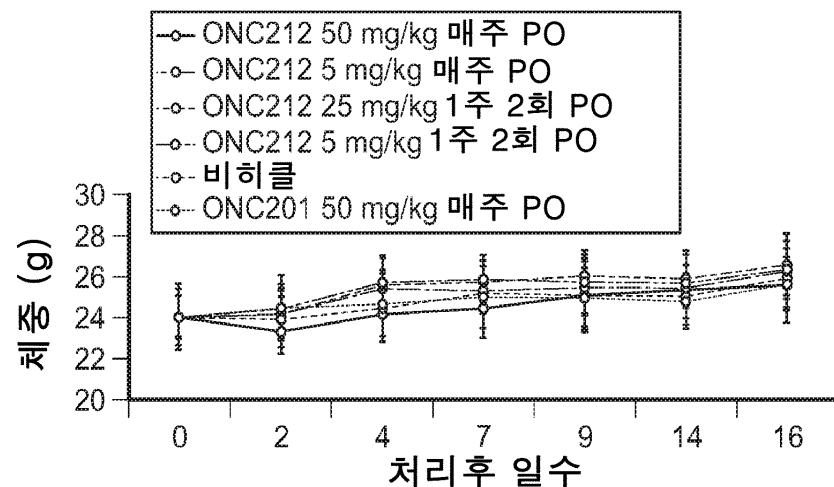
도면30a



도면30b

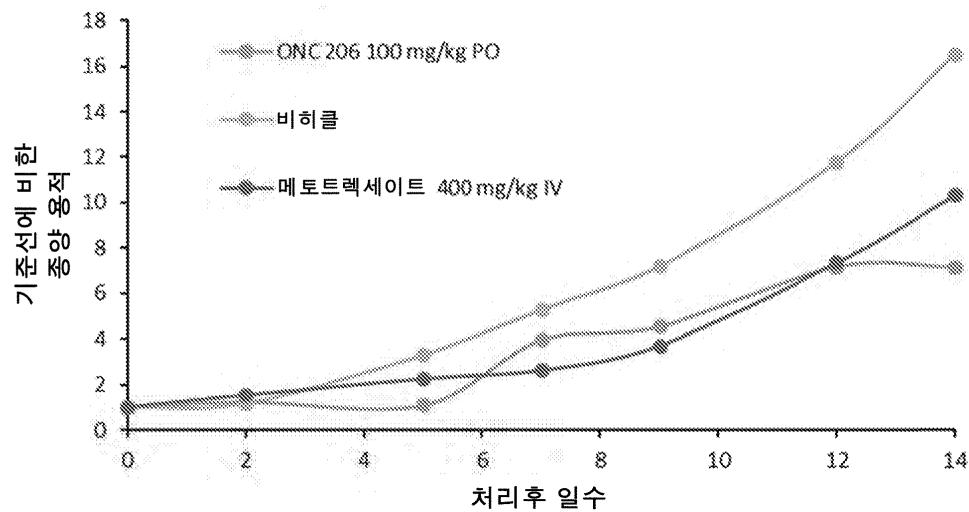


도면30c

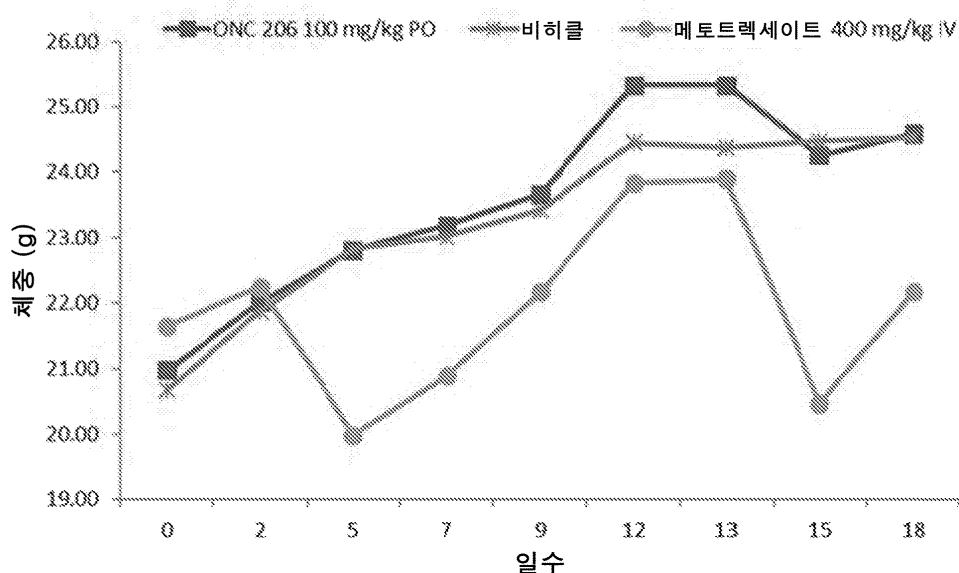


## 도면31

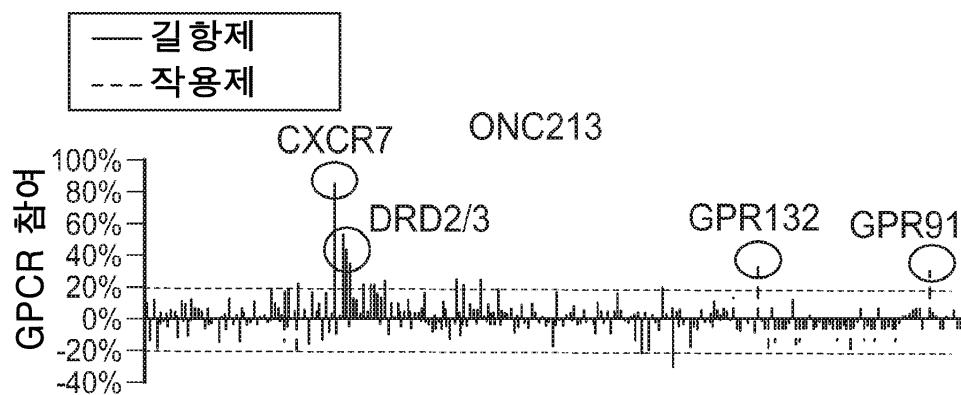
A



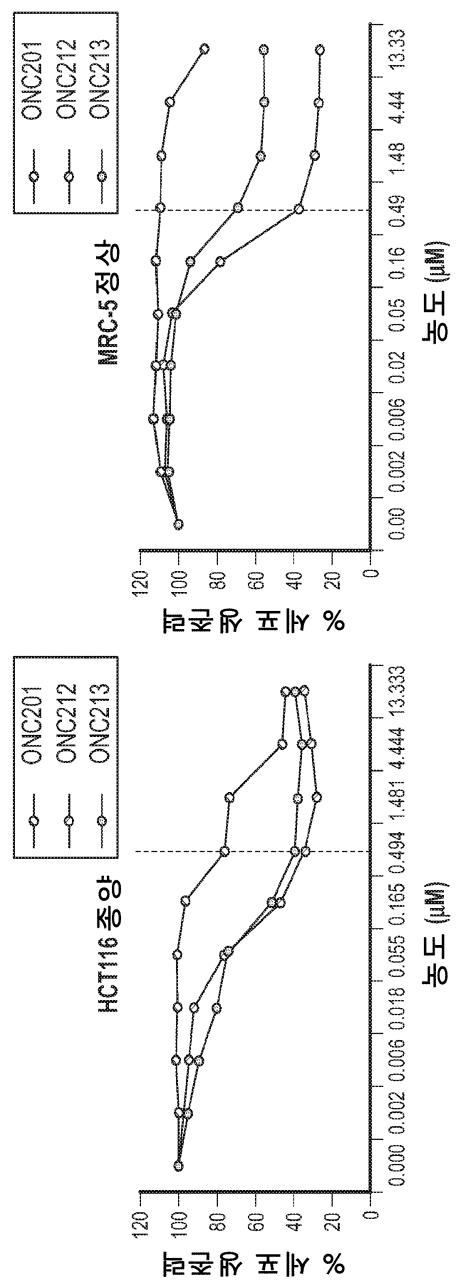
B



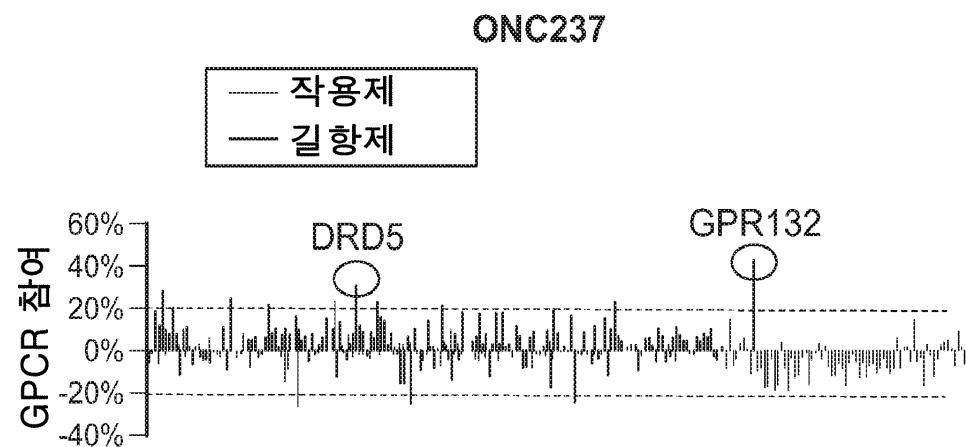
## 도면32



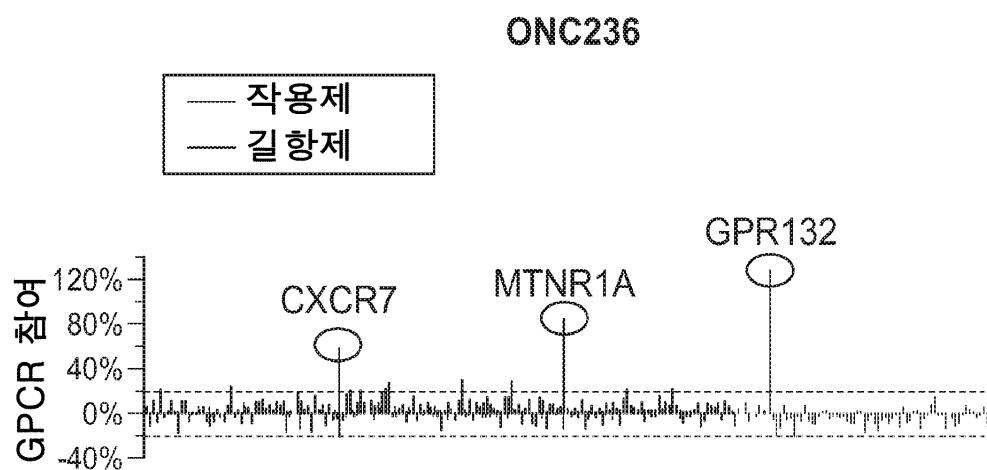
## 도면33



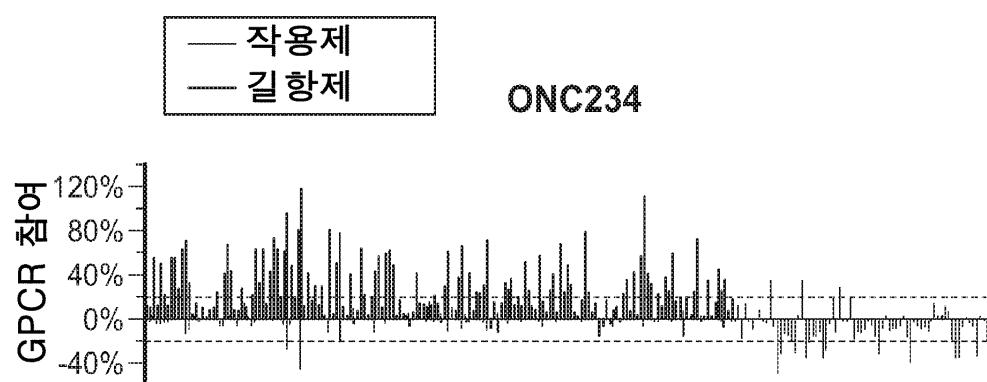
도면34



도면35

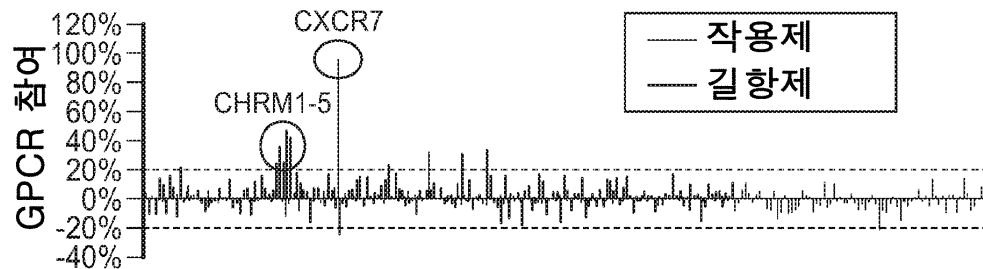


도면36

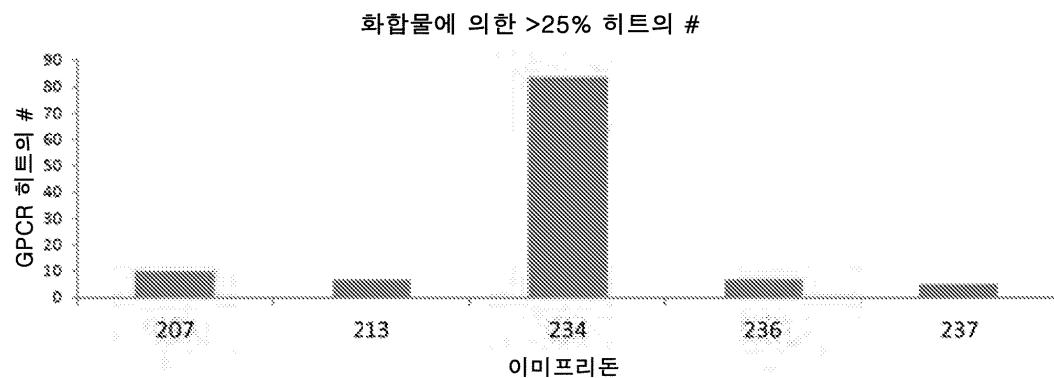


도면37

## 선행 이성질체



도면38



## 서 열 목 록

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; Oncoceutics, Inc

&lt;120&gt; G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR (GPCR) MODULATION BY IMIPRIDONES

&lt;130&gt; P-79939-PC

&lt;140&gt; PCT/US17/15608

&lt;141&gt; 2017-01-30

&lt;150&gt; 62/308,325

&lt;151&gt; 2016-03-15

&lt;150&gt; PCT/US16/15817

&lt;151&gt; 2016-01-29

&lt;150&gt; 62/425,403

&lt;151&gt; 2016-11-22

&lt;160&gt; 1

&lt;170&gt; PatentIn version 3.5

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 443

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 1

Met Asp Pro Leu Asn Leu Ser Trp Tyr Asp Asp Asp Leu Glu Arg Gln

1 5 10 15

Asn Trp Ser Arg Pro Phe Asn Gly Ser Asp Gly Lys Ala Asp Arg Pro

20 25 30

His Tyr Asn Tyr Tyr Ala Thr Leu Leu Thr Leu Leu Ile Ala Val Ile

35 40 45

Val Phe Gly Asn Val Leu Val Cys Met Ala Val Ser Arg Glu Lys Ala

50 55 60

Leu Gln Thr Thr Asn Tyr Leu Ile Val Ser Leu Ala Val Ala Asp

65 70 75 80

Leu Leu Val Ala Thr Leu Val Met Pro Trp Val Val Tyr Leu Glu Val

85 90 95

Val Gly Glu Trp Lys Phe Ser Arg Ile His Cys Asp Ile Phe Val Thr

100 105 110

Leu Asp Val Met Met Cys Thr Ala Ser Ile Leu Asn Leu Cys Ala Ile

115 120 125

Ser Ile Asp Arg Tyr Thr Ala Val Ala Met Pro Met Leu Tyr Asn Thr

130 135 140

Arg Tyr Ser Ser Lys Arg Arg Val Thr Val Met Ile Ser Ile Val Trp

145 150 155 160

Val Leu Ser Phe Thr Ile Ser Cys Pro Leu Leu Phe Gly Leu Asn Asn

165 170 175

Ala Asp Gln Asn Glu Cys Ile Ile Ala Asn Pro Ala Phe Val Val Tyr

180 185 190

Ser Ser Ile Val Ser Phe Tyr Val Pro Phe Ile Val Thr Leu Leu Val

195 200 205

Tyr Ile Lys Ile Tyr Ile Val Leu Arg Arg Arg Lys Arg Val Asn

|   |     |     |
|---|-----|-----|
| 210   | 215 | 220 |
| Thr Lys Arg Ser Ser Arg Ala Phe Arg Ala His Leu Arg Ala Pro Leu |     |     |
| 225   | 230 | 235 |
| Lys Gly Asn Cys Thr His Pro Glu Asp Met Lys Leu Cys Thr Val Ile |     |     |
| 245   | 250 | 255 |
| Met Lys Ser Asn Gly Ser Phe Pro Val Asn Arg Arg Arg Val Glu Ala |     |     |
| 260   | 265 | 270 |
| Ala Arg Arg Ala Gln Glu Leu Glu Met Glu Met Leu Ser Ser Thr Ser |     |     |
| 275   | 280 | 285 |
| Pro Pro Glu Arg Thr Arg Tyr Ser Pro Ile Pro Pro Ser His His Gln |     |     |
| 290   | 295 | 300 |
| Leu Thr Leu Pro Asp Pro Ser His His Gly Leu His Ser Thr Pro Asp |     |     |
| 305   | 310 | 315 |
| Ser Pro Ala Lys Pro Glu Lys Asn Gly His Ala Lys Asp His Pro Lys |     |     |
| 325   | 330 | 335 |
| Ile Ala Lys Ile Phe Glu Ile Gln Thr Met Pro Asn Gly Lys Thr Arg |     |     |
| 340   | 345 | 350 |
| Thr Ser Leu Lys Thr Met Ser Arg Arg Lys Leu Ser Gln Gln Lys Glu |     |     |
| 355   | 360 | 365 |
| Lys Lys Ala Thr Gln Met Leu Ala Ile Val Leu Gly Val Phe Ile Ile |     |     |
| 370   | 375 | 380 |
| Cys Trp Leu Pro Phe Phe Ile Thr His Ile Leu Asn Ile His Cys Asp |     |     |
| 385   | 390 | 395 |
| Cys Asn Ile Pro Pro Val Leu Tyr Ser Ala Phe Thr Trp Leu Gly Tyr |     |     |
| 405   | 410 | 415 |
| Val Asn Ser Ala Val Asn Pro Ile Ile Tyr Thr Phe Asn Ile Glu     |     |     |
| 420   | 425 | 430 |
| Phe Arg Lys Ala Phe Leu Lys Ile Leu His Cys                     |     |     |
| 435   | 440 |     |