

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-511460

(P2019-511460A)

(43) 公表日 平成31年4月25日(2019.4.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/519 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/519	Z N A 2 G O 4 5
<b>G O 1 N 33/15 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/15	Z 4 B O 6 3
<b>G O 1 N 33/68 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/68	4 C O 7 6
<b>G O 1 N 33/50 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/50	P 4 C O 8 4
<b>G O 1 N 33/53 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/53	D 4 C O 8 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 142 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-540011 (P2018-540011)  
 (86) (22) 出願日 平成29年1月30日 (2017.1.30)  
 (85) 翻訳文提出日 平成30年9月14日 (2018.9.14)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/015608  
 (87) 国際公開番号 W02017/132661  
 (87) 国際公開日 平成29年8月3日 (2017.8.3)  
 (31) 優先権主張番号 PCT/US2016/015817  
 (32) 優先日 平成28年1月29日 (2016.1.29)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/308, 325  
 (32) 優先日 平成28年3月15日 (2016.3.15)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/425, 403  
 (32) 優先日 平成28年11月22日 (2016.11.22)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 515252019  
 オンコシューティクス インコーポレイテッド  
 ONCOCEUTICS, INC.  
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州19104  
 ・フィラデルフィア・スイート 5イー  
 ・マーケット ストリート 3624  
 (74) 代理人 110001379  
 特許業務法人 大島特許事務所  
 (72) 発明者 アレン、ジョシュア・イー  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州02139  
 ・ケンブリッジ・トレモント ストリート 129

最終頁に続く

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

(57) 【要約】

イミプリドンは、ドーパミン受容体D2様サブファミリーなどのクラスA Gタンパク質共役受容体 (GPCR) を選択的に調節し、このような調節を必要とする病態および障害、例えば癌、精神障害および細菌感染などの治療に有用であることがわかった。さらに、上記の病態を有する対象がイミプリドン投与などの治療計画に应答する可能性があるかどうかを明らかにする方法が提供される。さらに、イミプリドン投与などの治療計画の有効性を評価する、上記の病態を有する対象を監視する、または上記の病態を有する対象の予後を予測する方法も提供される。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

クラス A G タンパク質共役受容体 (GPCR) またはクラス A GPCR シグナル伝達経路の活性の選択的調節を必要とする対象の疾患、障害または病態を治療または予防する方法であって、

このような治療を必要とする前記対象に対して、治療有効量の構造式 (10) の化合物もしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 2】

前記疾患、障害または病態が、前記クラス A GPCR を発現する癌である、請求項 1 に記載の方法。 10

## 【請求項 3】

前記癌が、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、末梢神経系腫瘍、褐色細胞腫、傍神経節腫、神経内分泌腫瘍、膵臓癌、前立腺癌、子宮内膜癌、血液系悪性腫瘍およびリンパ系腫瘍からなる群より選択される、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記癌が、髄膜腫、上衣腫、神経膠腫、神経芽腫およびびまん性内在性橋膠腫からなる群より選択される、請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記病態が精神障害である、請求項 2 に記載の方法。 20

## 【請求項 6】

前記精神障害が、精神病、統合失調症、双極性障害および大うつ病性障害からなる群より選択される、請求項 5 に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記病態が感染症である、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記感染症が細菌感染症である、請求項 7 に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記細菌感染症がグラム陽性細菌感染症である、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記細菌感染症がグラム陰性細菌感染症である、請求項 8 に記載の方法。 30

## 【請求項 11】

前記細菌感染症が、フェシウム菌 (*Enterococcus faecium*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) およびエンテロバクター (*Enterobacter*) 種からなる群より選択される細菌の感染症である、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記感染症がスタフィロコッカス (*Staphylococcus*) 感染症である、請求項 8 に記載の方法。 40

## 【請求項 13】

前記感染症が黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)) 感染症である、請求項 12 に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記黄色ブドウ球菌感染症がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症である、請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記化合物が、ONC 206、ONC 212 および ONC 213 からなる群より選択される、請求項 7 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。 50

- 【請求項 16】  
前記対象が、ヒトまたは飼い馴らされたペットである、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 17】  
前記化合物が ONC 201 である、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 18】  
前記化合物が、ONC 206、ONC 212、ONC 213、ONC 234 および ONC 236 からなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 19】  
前記 GPCR が、GPR 132、GPR 91、MTNR1A、CXCR7 およびその組合せからなる群より選択される、請求項 1 のいずれか 1 項に記載の方法。 10
- 【請求項 20】  
前記化合物が、ONC 206、ONC 212 および ONC 236 からなる群より選択される、請求項 19 に記載の方法。
- 【請求項 21】  
前記化合物が、対照結合速度定数未満の結合速度定数 ( $k_{on}$ ) で前記 GPCR と選択的に結合する、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 22】  
前記対照結合速度定数が、同じ条件下での前記 GPCR に対する ONC 201 の結合速度定数であるか、または  $1 \text{ nM}^{-1} \text{分}^{-1}$  以下である、請求項 21 に記載の方法。
- 【請求項 23】 20  
前記化合物が、対照半減期末満の半減期で前記 GPCR と選択的に結合する、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 24】  
前記対照半減期が、同じ条件下での前記 GPCR に対する ONC 201 の半減期であるか、または 1 分以下である、請求項 23 に記載の方法。
- 【請求項 25】  
ドーパミン受容体の D2 様ファミリーシグナル伝達経路のドーパミン受容体の D2 様ファミリーのメンバーの活性の選択的調節を必要とする対象の疾患、障害または病態を治療または予防する方法であって、  
このような治療を必要とする前記対象に対して、治療有効量の構造式 (10) の化合物もしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法。 30
- 【請求項 26】  
前記ドーパミン受容体が、DRD2、DRD2S、DRD2L および DRD3 から選択される、請求項 25 に記載の方法。
- 【請求項 27】  
前記疾患、障害または病態が、前記ドーパミン受容体を発現する癌である、請求項 25 に記載の方法。
- 【請求項 28】 40  
前記癌が、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、末梢神経系腫瘍、褐色細胞腫、傍神経節腫、神経内分泌腫瘍、膵臓癌、前立腺癌、子宮内膜癌、血液系悪性腫瘍およびリンパ系腫瘍からなる群より選択される、請求項 27 に記載の方法。
- 【請求項 29】  
前記癌が髄膜腫、上衣腫、神経膠腫、神経芽腫およびびまん性内在性橋膠腫からなる群より選択される、請求項 27 に記載の方法。
- 【請求項 30】  
前記病態が精神障害である、請求項 25 に記載の方法。
- 【請求項 31】  
前記精神障害が、統合失調症、精神病、双極性障害および大うつ病性障害からなる群より選択される、請求項 30 に記載の方法。 50

- 【請求項 3 2】  
前記病態が感染症である、請求項 2 5 に記載の方法。
- 【請求項 3 3】  
前記感染症が細菌感染症である、請求項 3 2 に記載の方法。
- 【請求項 3 4】  
前記細菌感染症がグラム陽性細菌感染症である、請求項 3 3 に記載の方法。
- 【請求項 3 5】  
前記細菌感染症がグラム陰性細菌感染症である、請求項 3 3 に記載の方法。
- 【請求項 3 6】  
前記細菌感染症が、フェシウム菌 (*Enterococcus faecium*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*))、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) およびエンテロバクター (*Enterobacter*) 種からなる群より選択される細菌の感染症である、請求項 3 3 に記載の方法。 10
- 【請求項 3 7】  
前記感染症がスタフィロコッカス (*Staphylococcus*) 感染症である、請求項 3 3 に記載の方法。
- 【請求項 3 8】  
前記黄色ブドウ球菌感染症がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症である、請求項 3 6 に記載の方法。 20
- 【請求項 3 9】  
前記対象が、ヒトまたは飼い馴らされたペットである、請求項 2 5 に記載の方法。
- 【請求項 4 0】  
前記化合物が、対照結合速度定数未満の結合速度定数 ( $k_{on}$ ) で前記ドーパミン受容体と選択的に結合する、請求項 2 5 に記載の方法。
- 【請求項 4 1】  
前記対照結合速度定数が、同じ条件下での前記ドーパミン受容体に対する ONC 2 0 1、スピレノン (*spirenone*)、メチルスピペロンまたはドンペリドンのうち 1 つまたは複数のもので結合速度定数であるか、または  $1 \text{ nM}^{-1} \text{ 分}^{-1}$  以下である、請求項 4 0 に記載の方法。 30
- 【請求項 4 2】  
前記化合物が、対照半減期末満の半減期で前記ドーパミン受容体と選択的に結合する、請求項 2 5 に記載の方法。
- 【請求項 4 3】  
前記対照半減期が、同じ条件下での前記ドーパミン受容体に対する ONC 2 0 1、スピレノン (*spirenone*)、メチルスピペロンまたはドンペリドンの半減期であるか、または 1 分である、請求項 4 2 に記載の方法。
- 【請求項 4 4】  
前記化合物が、野生型 DRD 2 受容体のドーパミン誘導性活性は調節するが、L 8 1、V 9 1、E 9 5、T 1 6 5、A 1 7 7、Y 1 9 2、V 1 9 6 および I 3 9 7 から選択される配列番号 1 のアミノ酸配列に関して 1 つまたは複数のアミノ酸変異を有するドーパミン受容体の活性ドーパミン誘導性活性は調節しない、請求項 2 5 に記載の方法。 40
- 【請求項 4 5】  
前記受容体の活性がドーパミン誘導性活性である、請求項 2 5 に記載の方法。
- 【請求項 4 6】  
病態に対する有望な治療剤をスクリーニングする方法であって、  
( i ) 少なくとも 1 つのクラス A G タンパク質共役受容体 (GPCR) を、前記病態に対する治療剤になると考えられる被験化合物と接触させるステップと、  
( i i ) 前記 GPCR に対する前記被験化合物の活性、結合親和性、相互作用または G 50

P C Rシグナル伝達を測定するステップと、

( i i i ) 前記被験化合物の前記活性、結合親和性または相互作用を所定の閾値と比較するステップと、を含み、

前記閾値に対する前記被験化合物の比較が、前記病態に対する治療剤の指標となる、方法。

【請求項 4 7】

前記 G P C R が、G P R 1 3 2、G P R 9 1、M T N R 1 A、C X C R 7 およびその組合せからなる群より選択される、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記所定の閾値が、O N C 2 0 1 の活性、結合親和性または相互作用である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記所定の閾値が、O N C 2 0 6、O N C 2 1 2、O N C 2 1 3、O N C 2 3 4 または O N C 2 3 6 の活性、結合親和性または相互作用である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記被験化合物が、構造式 ( 1 0 ) の化合物またはその類似体である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記活性、結合親和性または相互作用が、前記 G P C R との結合の結合速度定数または半減期である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 5 2】

病態に対する有望な治療剤をスクリーニングする方法であって、

( i ) ドーパミン受容体の D 2 様ファミリーの少なくとも 1 つのメンバーを、前記病態に対する治療剤になると考えられる被験化合物と接触させるステップと、

( i i ) 前記ドーパミン受容体に対する前記被験化合物の活性、結合親和性または相互作用を測定するステップと、

( i i i ) 前記被験化合物の活性、結合親和性または相互作用を所定の閾値と比較するステップと、を含み、

前記閾値に対する前記被験化合物の比較が、前記病態に対する治療剤の指標となる、方法。

【請求項 5 3】

前記ドーパミン受容体が、D R D 2、D R D 2 S、D R D 2 L および D R D 3 から選択される、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記被験化合物が、構造式 ( 1 0 ) の化合物またはその類似体である、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記活性、結合親和性または相互作用が、前記ドーパミン受容体との結合の結合速度定数または半減期である、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記ステップ ( i i i ) が、

前記被験化合物と接触させた野生型 D R D 2 受容体の活性と、L 8 1、V 9 1、E 9 5、T 1 6 5、A 1 7 7、Y 1 9 2、V 1 9 6 および I 3 9 7 から選択される配列番号 1 のアミノ酸配列に関して 1 つまたは複数のアミノ酸変異を有するドーパミン受容体の活性とを比較するステップを含む、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記受容体の活性がドーパミン誘導性活性である、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記病態が、癌、精神障害および感染症からなる群より選択される、請求項 5 2 に記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 59】**

癌を治療または予防する方法であって、

このような治療を必要とするヒト対象に対して、治療有効量の ONC 206 またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与するステップを含み、

前記癌が神経内分泌腫瘍または骨癌である、方法。

**【請求項 60】**

癌を治療または予防する方法であって、

このような治療を必要とするヒト対象に対して、治療有効量の ONC 212 またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与するステップを含み、

前記癌が造血癌である、方法。

10

**【請求項 61】**

前記造血癌が、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患からなる群より選択される急性白血病である、請求項 60 に記載の方法。

**【請求項 62】**

病態を有する対象が構造式 (10) の化合物またはその類似体の投与に応答する可能性があるかどうかを明らかにする方法であって、

(i) 前記対象から生体試料を採取するステップと、

(ii) 前記試料中の少なくとも 1 つのドーパミン受容体またはクラス A G タンパク質共役受容体 (GPCR) の発現レベルを測定するステップと、

(iii) 前記試料中で測定された前記受容体の発現レベルを所定の基準のものと比較するステップと、

20

(iv) 前記所定の基準のものに対する前記試料中で測定された発現のレベルに基づき、前記対象が前記構造式 (10) の化合物またはその類似体の投与に応答する可能性があるかどうかを判定するステップと、

を含む、方法。

**【請求項 63】**

前記発現レベルを測定する前記ステップが、

(a) 前記試料を前記受容体と特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントと接触させて、前記抗体または抗原結合フラグメントと前記受容体との複合体を形成させるステップと、

30

(b) 前記複合体の量を測定するステップと、

を含む、請求項 62 に記載の方法。

**【請求項 64】**

前記発現レベルを測定する前記ステップが、

(a) 前記試料を、前記受容体をコードする遺伝子または mRNA と特異的に結合するオリゴヌクレオチドプローブと接触させて、前記プローブと前記受容体との複合体を形成させるステップと、

(b) 前記複合体の量を測定するステップと、

を含む、請求項 62 に記載の方法。

**【請求項 65】**

前記病態が、癌、精神障害および感染症からなる群より選択される、請求項 62 に記載の方法。

40

**【請求項 66】**

病態を有する対象が構造式 (10) の化合物またはその類似体の投与に応答する可能性があるかどうかを明らかにする方法であって、

(i) 前記対象から生体試料を採取するステップと、

(ii) 前記試料中の少なくとも 1 つのドーパミン受容体またはクラス A G タンパク質共役受容体 (GPCR) の遺伝子変異または遺伝子コピー数を測定するステップと、

(iii) 前記試料中で測定されたコピー数または見出された変異を所定の基準のものと比較するステップと、

50

( i v ) 前記所定の基準のものに対する前記試料中で測定されたコピー数または見出された変異に基づき、前記対象が前記構造式 ( 1 0 ) の化合物またはその類似体の投与に回答する可能性があるかどうかを判定するステップと、  
を含む、方法。

【請求項 6 7】

前記病態が、癌、精神障害および感染症からなる群より選択される、請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記 G P C R が、G P R 1 3 2、G P R 9 1、M T N R 1 A、C X C R 7 およびその組合せからなる群より選択される、請求項 6 2 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 6 9】

前記ドーパミン受容体が D R D 5 であり、前記試料中で測定された D R D 5 の発現レベルが前記所定の基準と比較して増大していることが、前記対象が構造式 ( 1 0 ) の化合物もしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩の投与に回答する可能性がないことを表す、請求項 6 2 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記ドーパミン受容体が、D R D 2、D R D 2 S、D R D 2 L および D R D 3 から選択される、請求項 6 2 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記対象に対して、治療有効量の構造式 ( 1 0 ) の化合物もしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を投与するステップをさらに含む、請求項 6 2 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 7 2】

前記測定された遺伝子発現レベルもしくは遺伝子コピー数または見出された変異に基づき、前記構造式 ( 1 0 ) の化合物またはその類似体の投与の用量もしくは頻度またはその両方を選択するステップをさらに含む、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

構造式 ( 1 0 ) の化合物もしくはその類似体の有効性を評価する、または病態を有し構造式 ( 1 0 ) の化合物またはその類似体の投与を受けている対象を監視する方法であって、

30

( i ) 前記対象から生体試料を採取するステップと、

( i i ) 前記試料中の少なくとも 1 つのドーパミン受容体またはクラス A G タンパク質共役受容体 ( G P C R ) の発現レベルを測定するステップと、

( i i i ) 前記試料中で測定されたレベルを所定の基準のものと比較するステップと、

( i v ) 前記所定の基準のものに対する前記試料中で測定された発現レベルに基づき、前記対象が前記構造式 ( 1 0 ) の化合物またはその類似体の投与に回答するかどうかを判定するステップと、

を含む、方法。

【請求項 7 4】

前記発現レベルを測定する前記ステップが、

40

( a ) 前記試料を、前記受容体と特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントと接触させて、前記抗体または抗原結合フラグメントと前記受容体との複合体を形成させるステップと、

( b ) 前記複合体の量を測定するステップと、

を含む、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 5】

構造式 ( 1 0 ) の化合物またはその類似体の有効性を評価する、または病態を有し構造式 ( 1 0 ) の化合物またはその類似体の投与を受けている対象を監視する方法であって、

( i ) 前記対象から生体試料を採取するステップと、

( i i ) 前記試料中の少なくとも 1 つのドーパミン受容体またはクラス A G タンパク

50

質共役受容体 (GPCR) の遺伝子変異または遺伝子コピー数を測定するステップと、

( i i i ) 前記試料中で測定されたコピー数または見出された変異を所定の基準のものと比較するステップと、

( i v ) 前記所定の基準のものに対する前記試料中で測定されたコピー数または見出された変異に基づき、前記対象が前記構造式 ( 1 0 ) の化合物またはその類似体の投与に应答するかどうかを判定するステップと、

を含む、方法。

【請求項 7 6】

前記病態が、癌、精神障害および感染症からなる群より選択される、請求項 7 3 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 7 7】

前記癌が、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、末梢神経系腫瘍、褐色細胞腫、傍神経節腫、神経内分泌腫瘍、膵臓癌、前立腺癌、子宮内膜癌、血液系悪性腫瘍およびリンパ系腫瘍からなる群より選択される、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記癌が、髄膜腫、上衣腫、神経膠腫、神経芽腫およびびまん性内在性橋膠腫からなる群より選択される、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記精神障害が、精神病、統合失調症、双極性障害および大うつ病性障害からなる群より選択される、請求項 7 6 に記載の方法。

20

【請求項 8 0】

前記感染症が黄色ブドウ球菌 ( S . a u r e u s ) 感染症である、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記ドーパミン受容体が、DRD 2、DRD 2 S、DRD 2 L および DRD 3 から選択される、請求項 7 3 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記 GPCR が、GPR 1 3 2、GPR 9 1、MTNR 1 A、CXCR 7 およびその組合せからなる群より選択される、請求項 7 3 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記ドーパミン受容体が DRD 5 であり、前記試料中で測定された DRD 5 の発現レベルが前記所定の基準よりも増大していることが、前記対象への構造式 ( 1 0 ) の化合物の投与が有効でないことを表す、請求項 7 3 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 8 4】

前記対象に対して、有効量の構造式 ( 1 0 ) の化合物またはその類似体を投与するステップをさらに含む、請求項 7 3 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記測定された遺伝子発現レベルもしくは遺伝子コピー数または見出された変異に基づき、前記構造式 ( 1 0 ) の化合物またはその類似体の投与の用量、頻度またはその両方を調整するステップをさらに含む、請求項 8 4 に記載の方法。

40

【請求項 8 6】

病態を治療する方法であって、

少なくとも 1 つのドーパミン受容体またはクラス A G タンパク質共役受容体 ( GPCR ) を標的とする治療剤を投与するステップを含む、方法。

【請求項 8 7】

前記病態が、癌、精神障害および感染症からなる群より選択される、請求項 8 6 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記癌が、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、末梢神経系腫瘍、褐色細胞腫、傍神経節腫、神経内分泌腫瘍、膵臓癌、前立腺癌、子宮内膜癌、血液系悪性腫瘍およびリンパ系腫瘍からな

50

る群より選択される、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 89】

前記精神障害が、精神病、統合失調症、双極性障害および大うつ病性障害からなる群より選択される、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 90】

前記感染症が黄色ブドウ球菌 (S. aureus) 感染症である、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 91】

前記ドーパミン受容体が、DRD2、DRD2S、DRD2LおよびDRD3から選択される、請求項 86 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 92】

前記GPCRが、GPR132、GPR91、MTNR1A、CXCR7およびその組合せからなる群より選択される、請求項 86 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 93】

前記治療剤が、前記受容体に対する抗体または抗原結合フラグメントである、請求項 86 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 94】

前記抗体が、中和抗体、二重特異性抗体、モノクローナル抗体またはモノクローナルヒト化抗体である、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 95】

前記抗体が、前記受容体のアンタゴニストまたはアゴニストである、請求項 93 に記載の方法。

20

【請求項 96】

前記抗体が、ドーパミンに関する前記ドーパミン受容体の競合阻害剤または非競合阻害剤である、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 97】

前記抗体が、放射性同位元素で標識された他の治療剤、抗癌剤または小分子とコンジュゲートされている、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 98】

前記治療剤が、構造式 (10) の化合物またはその類似体である、請求項 86 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 99】

前記構造式 (10) の化合物がONC201である、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 100】

前記構造式 (10) の化合物が、ONC206、ONC212、ONC213、ONC234およびONC236からなる群より選択される、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 101】

必要とする対象の疾患、障害または病態を治療または予防する方法であって、

このような治療を必要とする前記対象に対して、治療有効量の構造式 (10) の化合物もしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

40

【請求項 102】

前記疾患、障害または病態が癌である、請求項 101 に記載の方法。

【請求項 103】

前記癌が、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、末梢神経系腫瘍、褐色細胞腫、傍神経節腫、神経内分泌腫瘍、膵臓癌、前立腺癌、子宮内膜癌、血液系悪性腫瘍、骨癌およびリンパ系腫瘍からなる群より選択される、請求項 102 に記載の方法。

【請求項 104】

前記癌が、髄膜腫、上衣腫、神経膠腫、神経芽腫およびびまん性内在性橋膠腫からなる群より選択される、請求項 102 に記載の方法。

50

- 【請求項 105】  
前記癌がユーイング肉腫である、請求項 102 に記載の方法。
- 【請求項 106】  
前記癌が造血癌である、請求項 102 に記載の方法。
- 【請求項 107】  
前記造血癌が、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患からなる群より選択される急性白血病である、請求項 106 に記載の方法。
- 【請求項 108】  
前記癌がヒストン H3 変異である、請求項 102 に記載の方法。
- 【請求項 109】 10  
前記ヒストン H3 変異が H3 . 3 K 2 7 M である、請求項 108 に記載の方法。
- 【請求項 110】  
前記癌が、後成的に抑制された非メチル化 O ( 6 ) - メチルグアニン - DNA メチルトランスフェラーゼ ( M G M T ) 遺伝子を有する、請求項 102 に記載の方法。
- 【請求項 111】  
前記病態が精神障害である、請求項 101 に記載の方法。
- 【請求項 112】  
前記精神障害が、精神病、統合失調症双極性障害および大うつ病性障害からなる群より選択される、請求項 111 に記載の方法。
- 【請求項 113】 20  
前記病態が感染症である、請求項 101 に記載の方法。
- 【請求項 114】  
前記感染症が細菌感染症である、請求項 113 に記載の方法。
- 【請求項 115】  
前記細菌感染症がグラム陽性細菌感染症である、請求項 114 に記載の方法。
- 【請求項 116】  
前記細菌感染症がグラム陰性細菌感染症である、請求項 114 に記載の方法。
- 【請求項 117】  
前記細菌感染症が、フェシウム菌 ( *Enterococcus faecium* )、黄色ブドウ球菌 ( *Staphylococcus aureus* ( *S. aureus* ) )、肺炎桿菌 ( *Klebsiella pneumoniae* )、アシネトバクター・バウマンニ ( *Acinetobacter baumannii* )、緑膿菌 ( *Pseudomonas aeruginosa* ) およびエンテロバクター ( *Enterobacter* ) 種からなる群より選択される細菌の感染症である、請求項 114 に記載の方法。
- 【請求項 118】 30  
前記感染症がスタフィロコッカス ( *Staphylococcus* ) 感染症である、請求項 114 に記載の方法。
- 【請求項 119】  
前記感染症が黄色ブドウ球菌 ( *Staphylococcus aureus* ) 感染症である、請求項 118 に記載の方法。
- 【請求項 120】 40  
前記黄色ブドウ球菌感染症がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 ( M R S A ) 感染症である、請求項 119 に記載の方法。
- 【請求項 121】  
前記対象がヒトである、請求項 101 に記載の方法。
- 【請求項 122】  
前記対象が、飼い馴らされたペットである、請求項 101 に記載の方法。
- 【請求項 123】  
前記化合物が O N C 2 0 1 である、請求項 101 に記載の方法。
- 【請求項 124】 50

前記化合物が、ONC206、ONC212、ONC213、ONC234およびONC236からなる群より選択される、請求項101に記載の方法。

【請求項125】

肝線維症を治療または予防する方法であって、

このような治療を必要とする対象に対して、治療有効量の構造式(10)の化合物もしくは構造式(100)の化合物もしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項126】

前記化合物がCXCR7アゴニストである、請求項125に記載の方法。

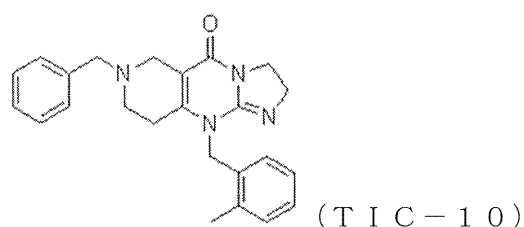
【請求項127】

前記化合物が、構造式(100)の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項125に記載の方法。

【請求項128】

前記化合物がTIC-10、またはその薬学的に許容される塩である、請求項127に記載の方法。

【化1】



10

20

【請求項129】

肝組織を再生する方法であって、

このような治療を必要とする対象に対して、治療有効量の構造式(10)の化合物もしくは構造式(100)の化合物もしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項130】

前記化合物がCXCR7アゴニストである、請求項129に記載の方法。

30

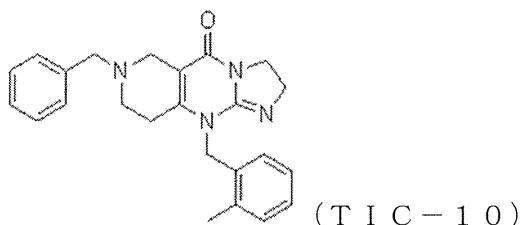
【請求項131】

前記化合物が、構造式(100)の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項129に記載の方法。

【請求項132】

前記化合物がTIC-10、またはその薬学的に許容される塩である、請求項131に記載の方法。

【化2】



40

【請求項133】

免疫刺激を必要とする対象の免疫系を刺激する方法であって、

前記対象に対して、治療有効量の構造式(10)の化合物もしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項134】

前記化合物がGPR91アゴニストである、請求項133に記載の方法。

50

## 【請求項 1 3 5】

前記化合物がNK細胞を活性化する、請求項 1 3 3 に記載の方法。

## 【請求項 1 3 6】

前記化合物がONC 2 1 3である、請求項 1 3 3 に記載の方法。

## 【請求項 1 3 7】

前記免疫刺激を必要とする前記対象が癌を有する、請求項 1 3 3 ~ 1 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 1 3 8】

免疫刺激を必要とする前記対象がウイルス感染症を有する、請求項 1 3 3 ~ 1 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

## 【請求項 1 3 9】

前記ウイルス感染症がHIVである、請求項 1 3 8 に記載の方法。

## 【請求項 1 4 0】

前記免疫刺激を必要とする前記対象が全身性エリテマトーデスを有する、請求項 1 3 3 ~ 1 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 1 4 1】

前記対象に対して、ワクチンを投与するステップをさらに含む、請求項 1 3 8 に記載の方法。

## 【請求項 1 4 2】

前記ワクチンが癌ワクチンである、請求項 1 4 1 に記載の方法。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【背景技術】

## 【0001】

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

30

40

## 【0002】

GPCRは広範囲の組織および細胞型にみられ、多数の様々な生理学的機序と関連する。GPCRは種々のリガンド、例えば、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、副腎皮質刺激ホルモン、グルカゴンおよびパソプレッシンなどのホルモン、5-HT、アセチルコリン(ムスカリン性AChR)およびヒスタミンなどのアミン、LPAおよびS1Pなどの脂質

50

ならびにアミノ酸、 $Ca^{2+}$ 、核酸、ペプチドおよび光などのシグナル伝達因子によって活性化される。GPCRが果たす役割は分布が広く多様性に富むことは、種々の病理学的疾患におけるGPCRの重要性を示す証拠となる。実際、GPCRは、気管支収縮、高血圧症、糖尿病、炎症、細胞死、ホルモン障害、癌、神経伝達障害および行動障害を含めた種々の疾患に關与する。このため、GPCRは医薬品開発の重要な領域となっている。現時点で約360種類のGPCRが薬物開発に利用可能である。このうち、46種類が既に薬物開発に用いられている。推定約150種類のオーファンGPCR(oGPCR)が存在する。薬物開発の分野では、細胞膜受容体が薬物作用の選択的部位としての役割を果たし、薬物標的全体の50%に關与しており、GPCR活性を調節する薬物は、最も頻繁に使用される上位100種類の薬物の30%(400億ドル、医薬品市場全体の9%)を占めている。したがって、GPCRは新薬開発の最も重要な標的に含まれる。

#### 【0003】

GPCRには共通の構造的特徴がある。GPCRは7つ疎水性膜貫通ドメインを有し、各ドメインは20~30個のアミノ酸からなり、種々の長さの親水性アミノ酸配列により連結されている。受容体には細胞外N末端があり、C末端は細胞質内に位置している。GTP結合タンパク質(Gタンパク質)は、GPCRを刺激するホルモンまたは他の化学的リガンドと結合することによって発生するシグナルを細胞内エフェクターに伝達するメディエーターとしての役割を果たす。リガンド結合後、GPCRの細胞内ドメインにコンホメーション変化が起こることにより受容体がGタンパク質と相互作用し、次いで、これがアデニル酸シクラーゼ、ホスホリパーゼCまたはイオンチャネルなどの細胞内シグナル伝達因子を活性化する。この系では、1つのリガンドとGPCRとの結合に応答して多数の二次伝達物質が作用するシグナル伝達カスケードが生じる。細胞はこの機序を用いて、細胞外環境の変化を検知し、その変化に応答して適切に反応する。全体として、内在性リガンドが受容体を活性化すると同時にコンホメーション変化が生じ、それにより受容体とGタンパク質との間の会合が可能になる。タンパク質間の相互作用に関する最近の研究では、GPCRがGRKまたはSH2(Src Homology 2)ドメイン含有タンパク質およびアダプターGrb2などの種々のタンパク質ならびにGタンパク質と会合してシグナル伝達に關与することが明らかにされている。

#### 【0004】

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

#### 【0005】

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

#### 【0006】

ONC201(7-ベンジル-4-(2-メチルベンジル)-1,2,6,7,8,9-ヘキサヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリド[3,4-e]ピリミジン-5(1H)-オン)は、イミプリドンと呼ばれる抗癌化合物のクラスを確立したメンバーであり、多数の進行癌を対象とする第II相臨床試験の段階にある。ONC201は、p53非依存性のTRAIL遺伝子転写誘導因子として発見されて以来、正常細胞ではなく広範囲にわた

る腫瘍細胞に対して抗増殖性およびアポトーシス促進性作用を有することが前臨床試験で明らかにされてきた。ONC 201の作用機序には、腫瘍のDR5アップレギュレーションを引き起こす統合ストレス応答のPERK非依存性活性化と、デスリガンドTRAILのアップレギュレーションを引き起こすAkt/ERK二重不活性化およびそれに続くFoxo3a活性化の連動が含まれる。動物モデルでは、ONC 201は低頻度の投与で経口的に活性であり、持続的な薬力学作用を引き起こし、遺伝毒性は示さない。進行性侵襲性治療抵抗性の固形腫瘍を対象とするファースト・イン・ヒューマンONC 201臨床試験では、ONC 201が耐受性に優れていることが確認された。以上をまとめると、ONC 201およびその化学的類似体を含むイミプリドンファミリーは、新たなクラスの治療剤となる。

10

## 【発明の概要】

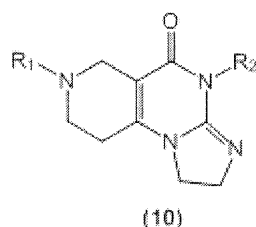
## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

一態様では、下記の構造式(10)で表される化合物が本発明により提供される。

## 【0008】

## 【化1】



20

## 【0009】

式中、 $R_1$ および $R_2$ は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオおよびアシルラジカルから独立的に選択される。一実施形態では、 $R_1$ が $CH_2Ph$ である場合、 $R_2$ は $CH_2-(2-CH_3-Ph)$ ではない。一実施形態では、 $R_1$ は $CH_2Ph$ であり、 $R_2$ は $CH_2-(2-CH_3-Ph)$ である(すなわち、ONC 201)。一実施形態では、 $R_1$ は $CH_2Ph$ であり、 $R_2$ は $CH_2-(2,4-ジF-Ph)$ である(すなわち、ONC 206)。一実施形態では、 $R_1$ は $CH_2Ph$ であり、 $R_2$ は $CH_2-(4-CF_3-Ph)$ である(すなわち、ONC 212)。一実施形態では、 $R_1$ は $CH_2Ph$ であり、 $R_2$ は $CH_2-(3,4-ジF-Ph)$ である(すなわち、ONC 213)。一実施形態では、 $R_1$ は $CH_2(3,4-ジCl-Ph)$ であり、 $R_2$ は $CH_2-(4-CF_3-Ph)$ である(すなわち、ONC 234)。一実施形態では、 $R_1$ は $CH_2-3-チエニル$ であり、 $R_2$ は $CH_2-(4-CF_3-Ph)$ である(すなわち、ONC 236)。

30

## 【0010】

別の態様では、必要とする対象の疾患、障害または病態を治療または予防する方法であって、このような治療を必要とする対象に治療有効量の構造式(10)の化合物もしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む、方法が本発明により提供される。一実施形態では、化合物は、ONC 201、ONC 206、ONC 212、ONC 213、ONC 234およびONC 236からなる群より選択される。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、癌は、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、末梢神経系腫瘍、褐色細胞腫、傍神経節腫、神経内分泌腫瘍、ユーイング肉腫、膵臓癌、前立腺癌、子宮内膜癌、血液系悪性腫瘍、骨癌およびリンパ系腫瘍から選択される。一実施形態では、癌は、髄膜腫、上衣腫、神経膠腫、神経芽腫またはびまん性内在性橋膠腫から選択される。一実施形態では、癌は、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群または骨髄増殖性疾患から選択

40

50

される急性白血病である。一実施形態では、一実施形態では、癌は、ヒストンH3変異（例えば、変異H3.3 K27M）または後成的に抑制された非メチル化O(6)-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ(MGMT)遺伝子を有する。一実施形態では、対象は、精神障害を有するか、または精神障害を有するリスクがある。一実施形態では、精神障害は、精神病、統合失調症、双極性障害または大うつ病性障害から選択される。一実施形態では、対象は、感染症を有するか、または感染症を有するリスクがある。一実施形態では、感染症は細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陰性細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陽性細菌感染症である。一実施形態では、細菌感染症は、フェシウム菌(*Enterococcus faecium*)、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、アシネトバクター・バウマンニ(*Acinetobacter baumannii*)、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)およびエンテロバクター(*Enterobacter*)種からなる群より選択される細菌の感染症である。一実施形態では、細菌感染症はスタフィロコッカス(*Staphylococcus*)感染症である。一実施形態では、スタフィロコッカス(*Staphylococcus*)感染症は、黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)感染症（例えば、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) (MRSA)感染症)である。

#### 【0011】

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

#### 【0012】

別の態様では、ドーパミン受容体またはドーパミン受容体シグナル伝達経路のメンバーの活性の選択的調節を必要とする対象の疾患、障害または病態を治療または予防する方法

10

20

30

40

50

が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、このような治療を必要とする対象に治療有効量の構造式(10)の化合物もしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、対象は、精神障害を有するか、または精神障害を有するリスクがある。一実施形態では、精神障害は精神病である。一実施形態では、精神障害は統合失調症である。一実施形態では、対象は、感染症を有するか、または感染症を有するリスクがある。一実施形態では、感染症は細菌感染である。一実施形態では、感染症はグラム陰性細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陽性細菌感染症である。一実施形態では、細菌感染症は、フェシウム菌(Enterococcus faecium)、黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)、肺炎桿菌(Klebsiella pneumoniae)、アシネトバクター・パウマンニ(Acinetobacter baumannii)、緑膿菌(Pseudomonas aeruginosa)およびエンテロバクター(Enterobacter)種からなる群より選択される細菌の感染症である。一実施形態では、細菌感染症はスタフィロコッカス(Staphylococcus)感染症である。一実施形態では、スタフィロコッカス(Staphylococcus)感染症は黄色ブドウ球菌(S. aureus)感染症(例えば、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(S. aureus)(MRSA)感染症)である。一実施形態では、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式(10)の化合物、その薬学的に許容される塩またはその類似体を投与することを含む。一実施形態では、ドーパミン受容体は、ドーパミン受容体のD2様ファミリーのものである。

10

20

## 【0013】

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

## 【0014】

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

30

## 【0015】

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

40

50

のものである。一実施形態では、GPCRはクラスA GPCRである。一実施形態では、GPCRは、GPR132、GPR91、MTNR1A、GPR162、GPR137、BAI3、LGR4、PTGIR、CXCR7またはその組合せである。一実施形態では、GPCRは、GPR132、GPR91、MTNR1A、CXCR7またはその組合せである。一実施形態では、GPCRはGPR132である。

#### 【0016】

別の態様では、本明細書に記載される治療計画の有効性を評価する、監視を実施する、または病態を有する対象の予後を予測する方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、(i)対象から生体試料を採取すること；(ii)試料中の少なくとも1つのドーパミン受容体またはGタンパク質共役受容体(GPCR)の発現レベルを測定すること；(iii)試料中で測定したレベルを所定の基準のものと比較すること；および(iv)所定の基準のレベルに対して試料中で測定したレベルに基づき、予後を判定すること、または対象が治療計画に応答するかどうかを判定することを含む。一実施形態では、この方法は、(i)対象から生体試料を採取すること；(ii)試料中の少なくとも1つのドーパミン受容体の遺伝子コピー数または変異を測定すること；(iii)試料中で測定されたコピー数または見出された変異を所定の基準のものと比較すること；および(iv)所定の基準のものに対する測定されたコピー数または見出された変異に基づき、対象が治療計画に応答するかどうかを判定することを含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、対象は、精神障害を有するか、または精神障害を有するリスクがある。一実施形態では、対象は、感染症を有するか、または感染症を有するリスクがある。一実施形態では、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式(10)の化合物、その薬学的に許容される塩またはその類似体などを投与することを含む。一実施形態では、ドーパミン受容体は、DRD2、DRD2S、DRD2LおよびDRD3から選択される。一実施形態では、ドーパミン受容体は、ドーパミン受容体のD2様ファミリーのものである。一実施形態では、GPCRはクラスA GPCRである。一実施形態では、GPCRは、GPR132、GPR91、MTNR1A、GPR162、GPR137、BAI3、LGR4、PTGIR、CXCR7またはその組合せである。

#### 【0017】

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

#### 【0018】

別の態様では、病態に対する有望な治療剤をスクリーニングする方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、(i)少なくとも1つのドーパミン受容体を病態に対する治療剤になると考えられる被験分子と接触させること；(ii)少なくとも1つのドーパミン受容体に対する被験分子の結合親和性、相互作用またはシグナル伝達を測定すること；および(iii)被験分子の結合親和性または相互作用を所定の閾値と比較

10

20

30

40

50

することを含む。一実施形態では、被験分子による閾値と同等以上のドーパミン受容体の調節が、病態に対する治療剤の指標となる。一実施形態では、病態は癌である。一実施形態では、ドーパミン受容体は、ドーパミン受容体のD2様ファミリーのメンバーである。一実施形態では、所定の閾値は、治療剤、例えば構造式(10)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはその類似体などによるドーパミン受容体またはドーパミン受容体シグナル伝達の調節である。

【0019】

別の態様では、病態に対する有望な治療剤をスクリーニングする方法が本発明により提供される。プロセッサを用いる一実施形態では、この方法は、(i)計算によるドッキング法を用いて、病態に対する治療剤になると考えられる被験分子の1つまたは複数の3次元構造(コンホメーション)と、少なくとも1つのドーパミン受容体の3次元構造またはモデルとの結合または相互作用(存在する場合)をモデル化すること；(ii)計算法を用いて、被験分子構造と少なくとも1つのドーパミン受容体の構造またはモデルとの結合親和性または相互作用を推定すること；および(iii)計算法を用いて、被験分子の結合親和性または相互作用を所定の閾値と比較することを含み、被験分子による閾値と同等以上のドーパミン受容体の調節が、病態に対する治療剤の指標となる。一実施形態では、病態は癌である。一実施形態では、ドーパミン受容体は、ドーパミン受容体のD2様ファミリーのメンバーである。

10

【0020】

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

20

30

40

【0021】

別の態様では、病態を有する対象を治療し治療の有効性を評価する方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、(i)本明細書に記載される治療方法により対象を治療すること、(ii)本明細書に記載されるように治療の有効性を評価すること

50

を含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式(10)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはその類似体などを投与することを含む。一実施形態では、測定された遺伝子発現のレベルもしくは遺伝子コピー数または見出された変異に基づき、投与する治療剤の用量、化合物(例えば、構造式(10)の化合物)の投与頻度またはその両方を選択または調節する。

#### 【0022】

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

10

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0023】

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

【図2】ベースライン時および単回ONC201投与(PO 125~625mg)後にELISAにより進行固形腫患者の末梢血中に検出された可溶性プロラクチンを示す図である。治療後のサンプリング時点には、治療の6時間後、1日後、2日後、7日後および21日後が含まれる。

【図3】Genomic of Drug Sensitivity in Cancer program(GDSC)細胞系コレクションの腫瘍型の感受性を示す図である。治療72時間後に実施した細胞生存率アッセイから推定した平均IC<sub>50</sub>値により平均感受性を求めた。バーの上の数値は1腫瘍型当たりの細胞系の数を表す。

20

【図4A】ONC201が選択的DRD2アンタゴニストであることを示す図であり、アレスチン動員レポーターアッセイ(10μM ONC201)を用いたオーファンGPCRもしくは既知GPCRのアゴニズムまたは既知GPCRの拮抗作用を示す。

【図4B】ONC201が選択的DRD2アンタゴニストであることを示す図であり、アレスチン動員レポーターアッセイを用いたONC201によるリガンド刺激ドーパミン受容体の拮抗作用を示す。

【図4C】ONC201が選択的DRD2アンタゴニストであることを示す図であり、アレスチン動員レポーターを用いたONC201によるDRD2L拮抗作用のシルド解析を示す。

30

【図4D】ONC201が選択的DRD2アンタゴニストであることを示す図であり、cAMP調節レポーターを用いたONC201によるDRD2L拮抗作用のシルド解析を示す。

【図5A】GPCRおよびその他の癌治療剤標的のなかでDRD2のONC201拮抗作用が極めて特異的であることを示す図であり、アレスチン動員レポーターアッセイ(10μM ONC201)を用いたGPCRの拮抗作用を示す。

【図5B】GPCRおよびその他の癌治療剤標的のなかでDRD2のONC201拮抗作用が極めて特異的であることを示す図であり、アレスチン動員レポーターにおけるドーパミンによるDRD2LのONC201媒介性拮抗作用の競合を示す。

40

【図5C】GPCRおよびその他の癌治療剤標的のなかでDRD2のONC201拮抗作用が極めて特異的であることを示す図であり、cAMP調節レポーターにおけるドーパミンによるDRD2LのONC201媒介性拮抗作用の競合を示す。

【図5D】GPCRおよびその他の癌治療剤標的のなかでDRD2のONC201拮抗作用が極めて特異的であることを示す図であり、核移行レポーターアッセイを用いたONC201(2μMまたは20μM)による核ホルモン受容体の拮抗作用またはアゴニズムを示す。

【図5E】GPCRおよびその他の癌治療剤標的のなかでDRD2のONC201拮抗作用が極めて特異的であることを示す図であり、ONC201(1μM)によるキナーゼ酵素活性の*in vitro*阻害を示す。

50

【図5F】GPCRおよびその他の癌治療剤標的のなかでDRD2のONC201拮抗作用が極めて特異的であることを示す図であり、アレスチン動員レポーターアッセイを用いたONC201または生物活性を有さないONC201直鎖異性体のDRD2L拮抗活性を示す。

【図6】DRD2発現の高いGBM細胞系の方がONC201に対する応答が高いことを示す図である。(A)ONC201濃度の関数としてのNCI60 GBM細胞系の阻害。(B)各GBM細胞系のLog ONC201 GI<sub>50</sub> (M)対DRD2発現。R<sup>2</sup> = 0.8707。

【図7】ONC201がGPCRのうちリスペリドンなどの他のDRD2アンタゴニストと比較してDRD2に対して優れた選択性を示すことを示す図である。

【図8】ONC201は抗精神病DRD2アンタゴニストのチオリダジンよりも腫瘍細胞に対する選択性が高いことを示す図である。

【図9】DRD2カルシウム流動のONC201阻害の最適化を示す図である。HEK-293T細胞に野生型DRD2(A)または対照GPCR(B)の発現構築物をトランスフェクトした。100pM~100μMのONC201濃度について0.1nMおよび1nMのドーパミンでDRD2特異的カルシウム流動阻害を検討した。100μMのONC201によりDRD2ドーパミン誘導性カルシウム流動が完全に阻害されたが、対照GPCRに対しては効果がみられなかった。

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

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

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

【図13】基準化合物の(+)-ブタクラモールと被験化合物のONC201二塩酸塩が[<sup>3</sup>H]メチルスビペロンに関して良好に競合したことを示す図であり、IC<sub>50</sub>値はそれぞれ2.5nMおよび21μMであった。

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

【図15】選択したGPCRおよびオーファンGPCRのバイオセンサーアッセイを用いた化合物活性を示す図である。所望のGPCRおよびオーファンGPCRのバイオセンサーアッセイを用いて、化合物をアンタゴニストおよびアゴニストモードで試験した。アゴニストアッセイでは、対照リガンドおよび媒体の存在下で観察された最大応答および最小応答に対してデータを正規化した。アンタゴニストアッセイでは、EC<sub>80</sub>リガンドおよ

10

20

30

40

50

び媒体の存在下で観察された最大応答および最小応答に対してデータを正規化した。以下のEC<sub>50</sub>濃度を用いた：CCR4アレスチン：0.0078 μM CCL22；CHR M2アレスチン：26 μMアセチルコリン；およびMC4Rアレスチン：0.0026 μMメラノタンI。

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

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

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

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

【図20】ONC206の抗癌効果が16種類のユーイング肉腫細胞系のうち14種類でナノモル濃度の範囲内にあることを示す図である。ONC206は全細胞系でONC201よりも優れた効果を示した。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【図29B】ONC212が急性骨髄性白血病(AML)細胞系に抗癌作用を示すことを示す図であり、ONC212で処理したMOLM14細胞、MV411 AML細胞、MRC5肺線維芽細胞およびHs27a骨髄細胞の細胞生存率の比較を示す。

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

10

20

30

40

50

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

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

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

【図31】ユーイング肉腫異種移植モデル（胸腺欠損ヌードマウス側腹部の皮下に移植したMHH-ES-1ユーイング肉腫細胞（ $5 \times 10^6$ 個））におけるONC206の効果を示す図である。図のようにONC206（PO）およびメトトレキサート（IV）を第1日および第13日に投与した。図示される日に腫瘍体積（A）および体重（B）（ $n = 4$ ）を測定した。

【図32】アレスチン動員レポーターアッセイを用いたONC213（ $10 \mu\text{M}$ ）のG PCRプロファイルを示す図である。

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

【図34】アレスチン動員レポーターアッセイを用いたONC237（ $10 \mu\text{M}$ ）のG PCRプロファイルを示す図である。

【図35】アレスチン動員レポーターアッセイを用いたONC236（ $10 \mu\text{M}$ ）のG PCRプロファイルを示す図である。

【図36】アレスチン動員レポーターアッセイを用いたONC234（ $10 \mu\text{M}$ ）のG PCRプロファイルを示す図である。

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

【図38】数種類のイミプリドンのG PCRヒットの数を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本明細書で使用される科学用語および技術用語は、当業者により一般的に理解される意味を有するものとする。このような用語は、例としてJ. Sambrook and D. W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 3rd Ed., 2001; F. M. Ausubel, Ed., *Short Protocols in Molecular Biology*, Current Protocols; 5th Ed., 2002; B. Alberts, *Molecular Biology of the Cell*, 4th Ed., Garland, 2002; D. L. Nelson and M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th Ed., W. H. Freeman & Company, 2004; Engelke, D. R., *RNA Interference (RNAi): Nuts and Bolts of RNAi Technology*, DNA Press LLC, Eagleville, PA., 2003; Herdewijn, P. (Ed.), *Oligonucleotide Synthesis: Methods and Applications*, Methods

10

20

30

40

50

in Molecular Biology, Humana Press, 2004; A. Nagy, M. Gertsenstein, K. Wintersten, R. Behringer, Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Dec. 15, 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Turksen (Ed.), Embryonic stem cells: methods and protocols in Methods Mol Biol. 2002; 185, Humana Press; Current Protocols in Stem Cell Biology, ISBN: 9780470151808 および米国特許第 8,673,923 号を含めた種々の標準的参考文献の文脈中にみられ使用されているものである。上記の文献の内容はそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0025】

「置換」という用語は、指定原子の通常の原子価を超えず、置換により安定な化合物を生ずる限りにおいて、指定原子上のいずれか 1 個または複数個の水素を示された基から選択される基で置き換えることを意味する。置換基がケト（すなわち、 $=O$ ）である場合、原子上の 2 個の水素が置換される。ケト置換基は芳香族部分上には存在しない。環二重結合とは、2 個の隣接する環原子（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$  または  $N=N$ ）の間で形成される二重結合のことである。

#### 【0026】

化合物の構成要素中または式中に変数（例えば、 $R^4$ ）が 2 回以上出現する場合、出現毎のその定義は、その他のすべての出現でのその定義とは独立したものである。したがって、例えば、ある基が 0 ~ 3 個の  $R^4$  部分で置換されていることが示される場合、その基は任意選択で、最大 3 個の  $R^4$  部分で置換されていてよく、出現毎の  $R^4$  は、 $R^4$  の定義からは独立的に選択される。置換基および / または変数の組合せも許容されるが、それはそのような組合せにより安定な化合物が得られる場合に限られる。

#### 【0027】

原子または化学部分が下付き文字の数値範囲を伴う場合（例えば、 $C_{1-6}$ ）、その範囲内の各数値およびすべての中間範囲が包含されることが理解されよう。例えば、「 $C_{1-6}$  アルキル」は、1、2、3、4、5、6、1 ~ 6、1 ~ 5、1 ~ 4、1 ~ 3、1 ~ 2、2 ~ 6、2 ~ 5、2 ~ 4、2 ~ 3、3 ~ 6、3 ~ 5、3 ~ 4、4 ~ 6、4 ~ 5 および 5 ~ 6 個の炭素を有するアルキル基を含むことを意味する。

#### 【0028】

「アルキル」という用語は、明記される数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含む。例えば、 $C_{1-6}$  アルキルは、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$  および  $C_6$  アルキル基を含むものとする。アルキル基の例としては、限定はされないが、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $s$ -ブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、 $s$ -ペンチル、ネオペンチルおよび  $n$ -ヘキシルが挙げられる。特定の場合には、直鎖または分岐鎖アルキルは、その主鎖内に 6 個以下の炭素原子を有し（例えば、直鎖では  $C_1 \sim C_6$ 、分岐鎖では  $C_3 \sim C_6$ ）、別の場合には、直鎖または分岐鎖アルキルは、4 個以下の炭素原子を有する。同様に、シクロアルキルは、その環構造内に 3 ~ 8 個の炭素原子を有し、他の場合には、シクロアルキルは、環構造内に 5 または 6 個の炭素を有する。最も好ましいのは、 $C_{1-6}$  アルキル、特にエチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、 $n$ -ペンチル、 $n$ -ヘキシルおよびシクロプロピルメチルである。

#### 【0029】

「置換アルキル」という用語は、上で定義したアルキルであって、ハロゲン、 $-OH$ 、アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、トリフルオロメチル、 $-CN$ 、 $-C(=O)O(C_{1-4})$  アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$  および  $-NO_2$  から選択される 1、2 または 3 個の置換基により

10

20

30

40

50

置換されており、好ましくは、ハロゲン、 $-OH$ 、アルコキシ、 $-NH_2$ 、トリフルオロメチル、 $-N(CH_3)_2$  および  $-C(=O)OH$  から選択される置換基、より好ましくはハロゲン、アルコキシおよび  $-OH$  から選択される置換基を 1 または 2 個含む、アルキルを意味する。置換アルキルの例としては、限定はされないが、2, 2 - ジフルオロプロピル、2 - カルボキシシクロペンチルおよび 3 - クロロプロピルが挙げられる。

**【0030】**

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

10

**【0031】**

「アルケニル」は、少なくとも 1 つの二重結合を含むこと以外は上記のアルキル基と長さおよび可能な置換が類似している、不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルケニル」という用語は、直鎖アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル）、分岐鎖アルケニル基、シクロアルケニル（例えば、脂環式）基（例えば、シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル）、アルキルまたはアルケニル置換シクロアルケニル基およびシクロアルキルまたはシクロアルケニル置換アルケニル基を含む。特定の場合には、直鎖または分岐鎖アルケニル基は、その主鎖内に 6 個以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖では  $C_2 \sim C_6$ 、分岐鎖では  $C_3 \sim C_6$ ）。同様に、シクロアルケニル基は、その環構造内に 3 ~ 8 個の炭素原子を有し、いくつかの実施形態では、シクロアルケニル基は、環構造内に 5 または 6 個の炭素を有する。「 $C_2 \sim C_6$ 」という用語は、2 ~ 6 個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。「 $C_3 \sim C_6$ 」という用語は、3 ~ 6 個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。

20

**【0032】**

「アルキニル」は、少なくとも 1 つの三重結合を含むこと以外は上記のアルキル基と長さおよび可能な置換が類似している、不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルキニル」は、直鎖アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニル、デシニル）、分岐鎖アルキニル基およびシクロアルキルまたはシクロアルケニル置換アルキニル基を含む。特定の実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキニル基は、その主鎖内に 6 個以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖では  $C_2 \sim C_6$ 、分岐鎖では  $C_3 \sim C_6$ ）。「 $C_2 \sim C_6$ 」という用語は、2 ~ 6 個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。「 $C_3 \sim C_6$ 」という用語は、3 ~ 6 個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。

30

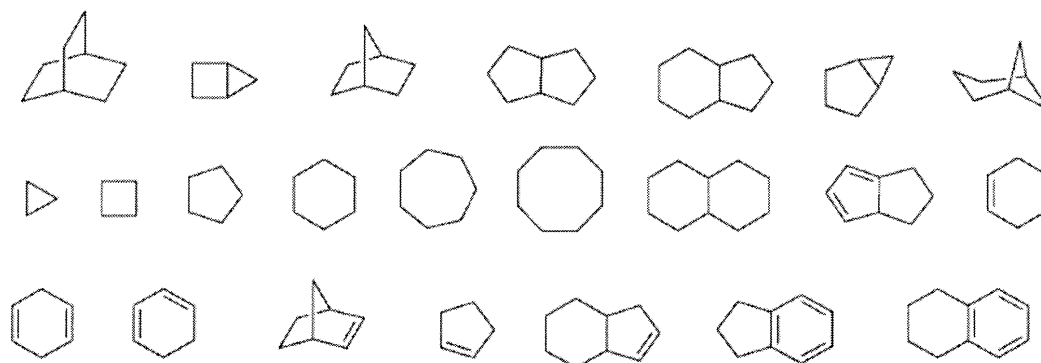
**【0033】**

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

40

**【0034】**

## 【化 2】



10

## 【0035】

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

20

## 【0036】

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

## 【0037】

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

30

40

## 【0038】

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

## 【0039】

50

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

【0040】

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

【0041】

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

10

20

【0042】

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

【0043】

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

30

【0044】

「アルコキシ」または「アルコシル」という用語は、酸素原子と共有結合した置換および非置換アルキル、アルケニルおよびアルキニル基を含む。C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシは、炭化水素主鎖中の6個以下の炭素原子を有する部分を指す。アルコキシ基（またはアルコシルラジカル）の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、プロポキシ、ブトキシおよびペントキシ基が挙げられる。好ましいのは、(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルコキシ、特にエトキシおよびメトキシである。置換アルコキシ基の例としては、ハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。

40

【0045】

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

【0046】

「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物が既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換されることにより改変されている、化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、限定はされないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩が挙げられる。薬学的に許容される塩としては、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成された親化合物の従来の非毒性塩が挙げられる。薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含む親化合物から従

50

来の化学的方法により合成され得る。一般に、このような塩は、遊離の酸または塩基形態のこれらの化合物を化学量論量の適切な塩基または酸と、水中もしくは有機溶媒中またはこの2つの混合物中で反応させることにより調製することができ、通常、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストは、それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれる Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., 1985, p. 1418, Journal of Pharmaceutical Science, 66:2 (1977) および P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 2nd Revised edition, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA (2011) にみることができる。

10

## 【0047】

適切な無機酸の例としては、塩酸、硫酸、リン酸、または臭化水素酸が挙げられ、適切な有機酸の例としては、カルボン酸、スルホン酸またはスルホン酸、例えば酢酸、酒石酸、乳酸、プロピオン酸、グリコール酸、マロン酸、マレイン酸、フマル酸、タンニン酸、コハク酸、アルギン酸、安息香酸、2-フェノキシ安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、クエン酸、マレイン酸、サリチル酸、トリフルオロ酢酸、3-アミノサリチル酸、アスコルビン酸、エンボン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、シュウ酸、グルコン酸、アミノ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸またはナフタレン-2-スルホン酸などが挙げられる。適切な無機塩基の例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよびアンモニアが挙げられ、適切な有機塩基の例としては、アミン、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、キノリン、イソキノリン、-ピコリン、-ピコリン、-ピコリン、キナルジンまたはピリミジンなどの第三級アミンが挙げられる。

20

## 【0048】

「抗体」という用語は、抗体の天然の生物学的形態を構成する構造を包含する。ヒトおよびマウスを含めた大部分の哺乳動物では、この形態は四量体であり、2つの免疫グロブリン鎖からなる同一2つの対で構成され、各対は1つの軽鎖と1つの重鎖を有し、各軽鎖は免疫グロブリンドメイン  $V_L$  および  $C_L$  を含み、各重鎖は免疫グロブリンドメイン  $V_H$ 、 $C_1$ 、 $C_2$  および  $C_3$  を含む。各対では、軽鎖および重鎖の可変領域 ( $V_L$  および  $V_H$ ) が一緒に抗原との結合を担い、定常領域 ( $C_L$ 、 $C_1$ 、 $C_2$  および  $C_3$ 、特に  $C_2$  および  $C_3$ ) が抗体エフェクター機能を担っている。一部の哺乳動物、例えばラクダおよびラマでは、完全長抗体が2つの重鎖のみで構成されていることがあり、各重鎖は免疫グロブリンドメイン  $V_H$ 、 $C_2$  および  $C_3$  を含む。本明細書では、「免疫グロブリン (Ig)」は、実質的に免疫グロブリン遺伝子によってコードされる1つまたは複数のポリペプチドからなるタンパク質を意味する。免疫グロブリンとしては、限定はされないが抗体が、挙げられる。免疫グロブリンは、完全長抗体、抗体フラグメントなら

30

40

## 【0049】

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

50

## 【0050】

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

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

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

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

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

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

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

## 【0051】

一実施形態では、本発明により提供される抗体はモノクローナル抗体である。一実施形態では、本発明により提供される抗原結合フラグメントは、一本鎖Fv(scFv)、ダイアボディ、タンデムscFv、scFv-Fc二価分子、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、F(ab')<sub>2</sub>または抗原結合足場(例えば、アフィボディ、モノボディ、アンチカリン、DARPin、Knottin)である。

## 【0052】

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

## 【0053】

結合、阻害、刺激または調節に関する「選択的」という用語は、それぞれ第一の活性が第二の活性よりも優先的に結合、阻害、刺激または調節する(例えば、ある受容体が別の受容体と優先的に結合する；他の受容体よりも優先的に阻害する；または野生型よりも優先的に変異体を阻害する、もしくはその逆)ことを意味する。いくつかの場合には、結合は、所望の分子標的または経路に対して所望しない分子標的または経路の2倍超選択的、

10

20

30

40

50

5倍超選択的、10倍超選択的、50倍超選択的、100倍超選択的または1000倍超選択的である。いくつかの場合には、化合物は、同じ条件下で第二の標的または経路の少なくとも2倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、第一の分子標的と結合する、または経路に影響を及ぼす。好ましい実施形態では、ドーパミン受容体のD2様ファミリーまたはそのメンバーとの結合は、ドーパミン受容体のD1様ファミリーまたはそのメンバーよりも上記のいずれかの量だけ選択的なものとなることが理解されよう。分子標的または経路の*in vitro*または*in vivo*の活性は、任意の適切な再現性のある手段により測定され得る。

#### 【0054】

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

#### 【0055】

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

#### 【0056】

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

#### 【0057】

「プローブ」という用語は、ストリンジェントな条件下で標的核酸配列とハイブリダイズする特定のヌクレオチド配列を含む、合成の核酸または生物学的に生成した核酸を指す。「標識プローブ」、「検出可能な標識と作動可能に連結された核酸プローブ」または「検出可能な標識と作動可能に連結された核酸鎖」という用語は、検出用のマーカー部分または「検出可能な標識」を用いて調製されるプローブを指す。マーカー部分は、5'末端、3'末端、内部またはその組合せのいずれかに結合している。つまり、1つのプローブが複数のマーカー部分と結合し得る。好ましい部分としてフルオロフォアなどの識別標識がある。標識プローブは、1つまたは複数のマーカー部分で標識された複数の異なる核酸配列も含み得る。各マーカー部分は、同じであっても異なってもよい。異なるプローブ（例えば、核酸配列）をそれぞれ異なるマーカー部分で標識するのが有益であり得る。

このことは、各プローブ上に単一の識別可能な部分を設けることにより達成することができる。例えば、プローブAを部分Xと結合させ、プローブBを部分Yと結合させる。あるいは、プローブAを部分XおよびYと結合させ、プローブBを部分ZおよびWと結合させる。あるいは、プローブAを部分XおよびYと結合させ、プローブBを部分YおよびZと結合させる。上記のプローブ「A」および「B」はいずれも、識別可能で固有に標識されたものとなる。

【0058】

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

10

【0059】

検出方法

20

【0060】

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

30

【0061】

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

【0062】

検出部分、すなわち検出可能な標識は、標的の特定および/または定量化を容易にする物質である。検出部分は、直接観察または測定されるか、間接的に観察または測定される。検出部分としては、限定はされないが、放射線測定装置で測定することができる放射標識；分光光度計で視覚的に観察または測定することができる色素、染料またはその他の色原体；スピン標識分析器で測定することができるスピン標識；および適切な分子付加体の励起により出力シグナルが発生し、それを染料によって吸収される光による励起により可視化することができる、または標準的な蛍光光度計もしくは撮像システムで測定することができる、蛍光部分が挙げられる。検出部分は、蛍光体もしくは蛍光団などの発光物質；生物発光物質；シグナル化合物の化学修飾により出力シグナルが発生する化学発光物質；金属含有物質；または無色基質からの有色生成物の形成などの酵素依存性二次的シグナル

40

50

発生が起こる酵素であり得る。検出部分は、コロイド金、マイクロスフェア、量子ドットまたはナノ結晶もしくは蛍光体などの無機結晶を含めた化学的もしくは生化学的粒子または不活性粒子の形態もとれる。検出部分または検出可能な標識という用語は、標識分子と選択的に結合することができ、後から加えた標識分子を用いて検出可能なシグナルを発生させる、「タグ」またはハプテンも指し得る。例えば、ビオチン、イミノビオチンまたはデスチオビオチンをタグとして使用し、次いで西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）のアビジンまたはストレプトアビジンコンジュゲートを用いてタグと結合させ、次いで発色基質（例えば、テトラメチルベンジジン）またはAmplex RedもしくはAmplex Gold（Molecular Probes社）などの蛍光発生基質を用いてHRPの存在を検出することができる。同様に、タグはハプテンまたは抗原（例えば、ジゴキシゲニン）であってもよく、酵素、蛍光物質または放射性物質で標識した抗体を用いてタグと結合させることができる。多数の標識が当業者に知られており、限定はされないが、粒子、蛍光色素、ハプテン、酵素ならびにその発色基質、蛍光発生基質および化学発光基質がこれに含まれる。

#### 【0063】

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

#### 【0064】

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

#### 【0065】

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

#### 【0066】

10

20

30

40

50

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

#### 【0067】

フルオロフォアに加え、酵素も検出可能部分として用いられる。酵素は検出可能なシグナルを増幅することによりアッセイ感度を増大させることができるため、望ましい検出可能部分である。酵素そのものは検出可能な応答を生じることはないが、適切な基質と接触すると基質を分解し、変換された基質から蛍光、発色または発光シグナルが発生する。ある標識試薬に対する1つの酵素により複数の基質が検出可能なシグナルに変換されるため、酵素は検出可能なシグナルを増幅する。このことは、試料中に存在する標的の量が少ない場合または酵素と同等以上の強いシグナルを生じるフルオロフォアが存在しない場合に有利である。しかし、フルオロフォアは追加のアッセイ段階を必要とせず、このため、アッセイを完了させるのにかかる時間全体が短縮されるため、フルオロフォアが好ましい。酵素基質は、好ましい測定可能な生成物、例えば発色、蛍光または化学発光が生じるように選択する。このような基質は当該技術分野で広く用いられている。

#### 【0068】

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

#### 【0069】

さらなる発色(およびいくつかの場合には蛍光発生)基質と酵素の組合せは、ホスファ

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

10

#### 【0070】

グリコシダーゼ、特に -ガラクトシダーゼ、 -グルクロニダーゼおよび -グルコシダーゼはさらなる適切な酵素である。適切な発色基質としては、限定はされないが、5-ブromo4-クロロ-3-インドリル -D-ガラクトピラノシド(X-gal)ならびにこれと類似したインドリルガラクトシド、グルコシドおよびグルクロニド、o-ニトロフェニル -D-ガラクトピラノシド(ONPG)ならびにp-ニトロフェニル -D-ガラクトピラノシドが挙げられる。好ましい蛍光発生基質としては、レゾルフィン -D-ガラクトピラノシド、フルオレセインジガラクトシド(FDG)、フルオレセインジグルクロニドおよびその構造変形物、4-メチルウンベリフェリル -D-ガラクトピラノシド、カルボキシウンベリフェリル -D-ガラクトピラノシドならびにフッ素化クマリン -D-ガラクトピラノシドが挙げられる。さらなる酵素としては、コリンエステラーゼおよびペプチダーゼなどの加水分解酵素、グルコースオキシダーゼおよびシトクロームオキシダーゼなどの酸化酵素ならびに適切な基質が知られている還元酵素が挙げられる。

20

#### 【0071】

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

30

#### 【0072】

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

40

#### 【0073】

いくつかの場合には、検出可能部分は蛍光タンパク質である。例示的蛍光タンパク質としては、緑色蛍光タンパク質(GFP)、フィコピリタンパク質およびその誘導体、ルシフェラーゼまたはエクオリンが挙げられる。蛍光タンパク質、特にフィコピリタンパク質は、タンデム染料で標識した標識試薬の作製に特に有用である。これらのタンデム染料は、放出スペクトルが蛍光タンパク質の吸収スペクトルからさらに離れてシフトする、より大きいストークスシフトを得るため、蛍光タンパク質とフルオロフォアとを含む。このことは、放出される蛍光が最大限に至適化されている場合、換言すれば、蛍光タンパク質が放出光をほとんどないし全く再吸収しない場合に試料中の少量の標的を検出するのに特に有利である。蛍光タンパク質とフルオロフォアはエネルギー移動対として機能し、この場

50

合、フルオロフォアが吸収する波長を蛍光タンパク質が放出し、次いで、フルオロフォア (fluorophore) が、蛍光タンパク質から蛍光タンパク質のみで得られるよりも離れた波長で放出する。特に有用な組合せは、フィコビリタンパク質とスルホローダミンフルオロフォアもしくはスルホン化シアニンフルオロフォア；またはスルホン化キサンテン誘導体である。あるいは、フルオロフォアはエネルギー供与体であり、蛍光タンパク質はエネルギー受容体である。

## 【0074】

検出部分を可視化する方法は標識に依存する

## 【0075】

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

10

## 【0076】

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

20

## 【0077】

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

30

## 【0078】

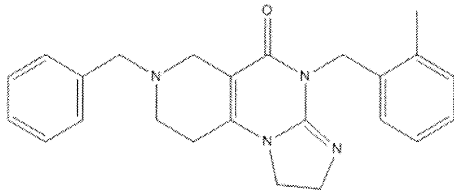
I. ONC 201 (化合物(1))、その塩およびその合成

## 【0079】

ONC 201 (化合物(1))

## 【0080】

## 【化3】



40

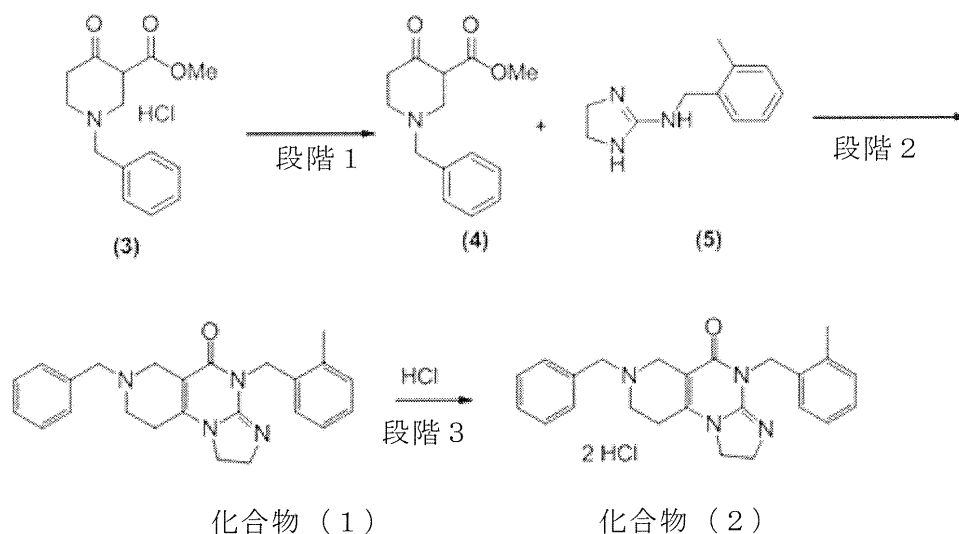
## 【0081】

とその類似体およびその薬学的に許容される塩ならびにその合成が本発明により提供される。in vitroモデル、動物モデルおよびヒト臨床試験では、ONC 201には広範囲にわたる抗癌活性があり、あるとしてもわずかな有害作用を含めた低毒性、低遺伝毒性および経口バイオアベイラビリティを含めた高バイオアベイラビリティを有することがわかっている。これらの特徴があるため、ONC 201および種々の類似体は様々な用途に適している。ONC 201は下記のスキーム1に示す合成により作製することができる。

## 【0082】

50

## 【化4】



## スキーム 1

## 【0083】

ONC 201 二塩酸塩の合成は、市販の中間体 N - ベンジル - 3 - カルボメトキシ - 4 - ピペリドン塩酸塩、化合物 (3) から出発する。一実施形態では、合成は、化合物 (3) を塩基で中和して (段階 1) 遊離塩基の化合物 (4) を生成することを含む。一実施形態では、化合物 (3) を無機塩基で中和して化合物 (4) を生成する。一実施形態では、化合物 (3) を有機塩基で中和して化合物 (4) を生成する。一実施形態では、化合物 (3) をアルコール、例えば n - ブタノールの存在下で中和する。一実施形態では、化合物 (3) を少なくとも 1 つの有機溶媒、例えば n - ブタノールおよび / または酢酸エチルの存在下で中和する。一実施形態では、化合物 (3) を塩基と少なくとも 1 つの有機溶媒、例えば NaHCO<sub>3</sub> と n - ブタノールの存在下で中和する。一実施形態では、化合物 (3) を n - ブタノールとトリエチルアミン (Et<sub>3</sub>N) の存在下で中和する。

## 【0084】

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

## 【0085】

一実施形態では、ONC 201 二塩酸塩を合成する (段階 3)。一実施形態では、この反応 (段階 3) は、ジオキサン中、HCl で ONC 201 を処理することを含む。一実施形態では、段階 3 は、ジオキサン中、4 N HCl で ONC 201 を処理することを含む。一実施形態では、合成は任意選択で、ONC 201 二塩の再結晶化を含む。好ましい実施形態では、ONC 201 二塩酸塩を下記のスキーム 2 に示す通りに合成する。

## 【0086】

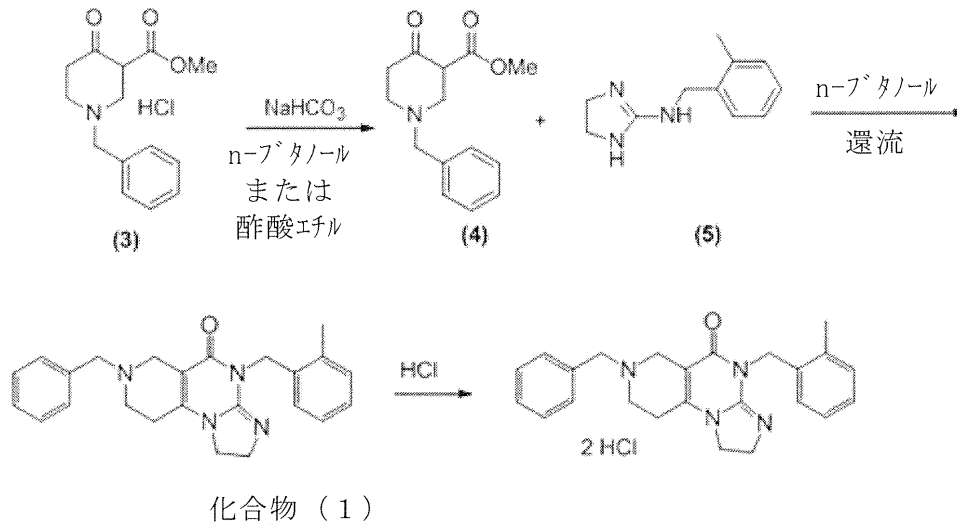
10

20

30

40

## 【化5】



スキーム2

## 【0087】

II. TNF 関連アポトーシス誘導リガンド (「TRAIL」)

## 【0088】

対象から採取した試料中の TRAIL タンパク質をアッセイして、本明細書に記載される化合物およびその塩により誘導される TRAIL 発現を検出することができる。酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA)、酵素結合免疫過剰測定法 (ELIFA)、フローサイトメトリー、免疫プロット、免疫沈降、免疫組織化学、免疫細胞化学、発光免疫測定法 (LIA)、蛍光免疫測定法 (FIA) およびラジオイムノアッセイを含めた免疫アッセイ法を用いて、試料中の TRAIL をアッセイすることができる。アッセイを用いて、定性的および/または定量的結果を得てもよい。定性的および定量的な試料アッセイに適した方法に関する具体的詳細はともに、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, Eds., *Short Protocols in Molecular Biology*, Current Protocols, Wiley, 2002; S. Klussman, Ed., *The Aptamer Handbook: Functional Oligonucleotides and Their Applications*, Wiley, 2006; Ormerod, M. G., *Flow Cytometry: a practical approach*, Oxford University Press, 2000; Givan, A. L., *Flow Cytometry: first principles*, Wiley, New York, 2001; Gorczyca, W., *Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: morpholo*

10

20

30

40

50

gic-immunophenotypic correlation, Taylor & Francis, 2006; Crowther, J. R., The ELISA Guidebook (Methods in Molecular Biology), Humana Press, 2000; Wild, D., The Immunoassay Handbook, 3rd Edition, Elsevier Science, 2005、および J. Sambrook and D. W. Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd ed., 2001 を含めた標準的な参考文献に記載されている。

【0089】

10

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

【0090】

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

20

【0091】

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

【0092】

30

III. 構造式(10)の化合物およびその塩

【0093】

一態様では、構造式(10)の化合物および塩ならびにその製造方法が本発明により提供される。当業者であれば、ONC201(化合物(1))およびその塩とともに本明細書に記載される一般的原理および概念が、方法および医薬組成物に関連する原理および概念を含めて、構造式(10)の化合物およびその塩に対して同様に効力を発揮することを理解するであろう。

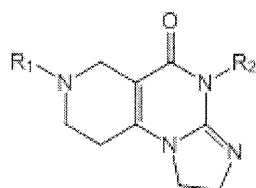
【0094】

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

【0095】

40

【化6】



(10)

【0096】

50

式中、 $R_1$  および  $R_2$  は、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオおよびアシルラジカルから独立的に選択される。一実施形態では、 $R_1$  は  $CH_2Ph$  であり、 $R_2$  は  $CH_2 - (2 - CH_3 - Ph)$  (すなわち、ONC201) である。一実施形態では、 $R_1$  は  $CH_2Ph$  であり、 $R_2$  は  $CH_2 - (2, 4 - ジF - Ph)$  (すなわち、ONC206) である。一実施形態では、 $R_1$  は  $CH_2Ph$  であり、 $R_2$  は  $CH_2 - (4 - CF_3 - Ph)$  (すなわち、ONC212) である。一実施形態では、 $R_1$  は  $CH_2Ph$  であり、 $R_2$  は  $CH_2 - (3, 4 - ジF - Ph)$  (すなわち、ONC213) である。一実施形態では、 $R_1$  は  $CH_2(3, 4 - ジ - Cl - Ph)$  であり、 $R_2$  は  $CH_2 - (4 - CF_3 - Ph)$  (すなわち、ONC234) である。一実施形態では、 $R_1$  は  $CH_2 - 3 - チエニル$  であり、 $R_2$  は  $CH_2 - (4 - CF_3 - Ph)$  (すなわち、ONC236) である。

10

20

30

40

50

## 【0097】

一実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルフェニル、 $C_{1-4}$  アルキルフェニルケトン、 $C_{1-4}$  ベンジルピペラジン、 $C_{1-4}$  アルキルチエニル、 $C_{1-4}$  アルキルピリジニル、 $C_{1-4}$  アルキルイソキサゾリジニル、 $C_{1-4}$  アルキルモルホリニル、 $C_{1-4}$  アルキルチアゾリルおよび  $C_{1-4}$  アルキルピラジニルからなる群より独立的に選択され、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルフェニル、 $C_{1-4}$  アルキルフェニルケトン、 $C_{1-4}$  ベンジルピペラジン、 $C_{1-4}$  アルキルチエニル、 $C_{1-4}$  アルキルピリジニル、 $C_{1-4}$  アルキルイソキサゾリジニル、 $C_{1-4}$  アルキルモルホリニル、 $C_{1-4}$  アルキルチアゾリルおよび  $C_{1-4}$  アルキルピラジニルは任意選択で、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化  $C_{1-4}$  アルキルまたはハロで置換されていてよい。一実施形態では、 $R_1$  および / または  $R_2$  は、置換または非置換のアリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである。一実施形態では、ヘテロアリールアルキルは、 $C_{1-4}$  アルキルピロリル、 $C_{1-4}$  アルキルフリル、 $C_{1-4}$  アルキルピリジル、 $C_{1-4}$  アルキル - 1, 2, 4 - チアジアゾリル、 $C_{1-4}$  アルキルピリミジル、 $C_{1-4}$  アルキルチエニル、 $C_{1-4}$  アルキルイソチアゾリル、 $C_{1-4}$  アルキルイミダゾリル、 $C_{1-4}$  アルキルテトラゾリル、 $C_{1-4}$  アルキルピラジニル、 $C_{1-4}$  アルキルピリミジル、 $C_{1-4}$  アルキルキノリル、 $C_{1-4}$  アルキルイソキノリル、 $C_{1-4}$  アルキルチオフエニル、 $C_{1-4}$  アルキルベンゾチエニル、 $C_{1-4}$  アルキルイソベンゾフリル、 $C_{1-4}$  アルキルピラゾリル、 $C_{1-4}$  アルキルインドリル、 $C_{1-4}$  アルキルプリニル、 $C_{1-4}$  アルキルカルバゾリル、 $C_{1-4}$  アルキルベンゾイミダゾリルおよび  $C_{1-4}$  アルキルイソキサゾリルから選択される。

## 【0098】

一実施形態では、 $R_1$  および / または  $R_2$  は、任意選択でベンジル環上で1つまたは複数の以下の置換基： $X$ 、 $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CX_2H$ 、 $C_2 \sim C_4$  アルキル、 $-CX_3$ 、 $-CH_2(CX_3)$ 、 $-CH(CX_3)_2$ 、 $-C(CX_3)_3$ 、 $-C_pX_{2p+1}$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OC_pH_{2p+1}$ 、 $-OC_pX_{2p+1}$ 、 $OR^m$ 、 $SR^m$ 、 $NR^mR^n$ 、 $NR^mC(O)R^n$ 、 $SOR^m$ 、 $SO_2R^m$ 、 $C(O)R^m$  および  $C(O)OR^m$  で置換されているベンジルであり； $R^m$  および  $R^n$  は、Hまたは  $C_{1-4}$  アルキルから独立的に選択され； $p$  は 2 ~ 20 の整数であり、 $X$  は、F、Cl、Br または I を含めたハロゲン；好ましくは F、Cl または Br；より好ましくは F または Cl である。

## 【0099】

一実施形態では、 $R_1$  は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2 - (4 - CF_3 - Ph)$ 、 $CH_2 - (4 - F - Ph)$ 、 $CH_2 - (4 - Cl - Ph)$ 、 $CH_2 - (OCH_3 - Ph)$ 、 $CH_2 - ((2 - Cl) - Ph)$ 、 $CH_2 - (2 - チエニル)$ 、 $CH_2 - (3 - チエニル)$ 、 $CH_2 - 2 - ピリジニル$ 、 $CH_2 - 4 - メチル - 2 - チアゾリル$ 、 $CH_2 - 2 - ピラジニル$ 、 $CH_2CH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2(4 - N - ベンジル - ピペラジン)$ 、 $CH_2$

- (2, 4 - ジ F - Ph)、CH<sub>2</sub> - (3, 4 - ジ Cl - Ph)、CH<sub>2</sub> - (3, 4 - ジ F - Ph)、CH<sub>2</sub> - (3, 5 - ジ F - Ph)、CH<sub>2</sub> - ((2 - CH<sub>3</sub>) - Ph)、CH<sub>2</sub> CH(OH) Ph、(4 - F - Ph) - 4 - オキソブチル、CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> NH<sub>2</sub> および CD<sub>2</sub> C<sub>6</sub> D<sub>5</sub> から選択される。一実施形態では、R<sub>2</sub> は、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub> Ph、CH<sub>2</sub> - (4 - CF<sub>3</sub> - Ph)、CH<sub>2</sub> - ((2 - Cl) - Ph)、CH<sub>2</sub> - ((2 - F) - Ph)、CH<sub>2</sub> - (2 - チエニル)、CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> Ph、CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> (4 - N - ベンジル - ピペラジン)、CH<sub>2</sub> - (2, 4 - ジ F - Ph)、CH<sub>2</sub> - (2, 4 - ジ Cl - Ph)、CH<sub>2</sub> - (3, 4 - ジ Cl - Ph)、CH<sub>2</sub> - (3, 4 - ジ F - Ph)、CH<sub>2</sub> - (3, 5 - ジ F - Ph)、CH<sub>2</sub> - ((2 - CH<sub>3</sub>) - Ph)、CH<sub>2</sub> (2 - CH<sub>3</sub>, 4 - F - Ph)、CH<sub>2</sub> - ((4 - OC H<sub>3</sub>) - Ph)、CH<sub>2</sub> - (3 - ピリジニル)、CH<sub>2</sub> - (3 - イソオキサゾリジニル)、CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> - (4 - モルホリニル)、CH<sub>2</sub> - (2 - F, 4 - CF<sub>3</sub> - Ph)、CH<sub>2</sub> CH(OH) Ph、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> CO - 4 F - Ph、(4 - F - Ph) - 4 - オキソブチル、CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> NH<sub>2</sub> および CD<sub>2</sub> C<sub>6</sub> D<sub>5</sub> から選択される。

10

## 【0100】

一実施形態では、R<sub>1</sub> は H である。一実施形態では、R<sub>1</sub> は、置換または非置換アリールアルキル、例えばベンジル(CH<sub>2</sub> Ph)またはフェニルエチル基である。一実施形態では、アリールアルキルは、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 C<sub>1</sub> - 4 アルキルまたはハロで置換されている。

20

## 【0101】

一実施形態では、R<sub>2</sub> は、置換または非置換アリールアルキル、例えばベンジルまたはフェニルエチルである。一実施形態では、アリールアルキルは、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 C<sub>1</sub> - 4 アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、アリールアルキルは、ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> または OCH<sub>3</sub> から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。一実施形態では、R<sub>2</sub> は、置換または非置換ヘテロシクロアルキルアルキル、例えばピペラジニルアルキルまたはモルホリノアルキルである。一実施形態では、R<sub>2</sub> は、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、例えばピリジルメチルまたはイソオキサゾリジニルメチルである。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 C<sub>1</sub> - 4 アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> または OCH<sub>3</sub> から選択される少なくとも1つの置換基で置換されている。

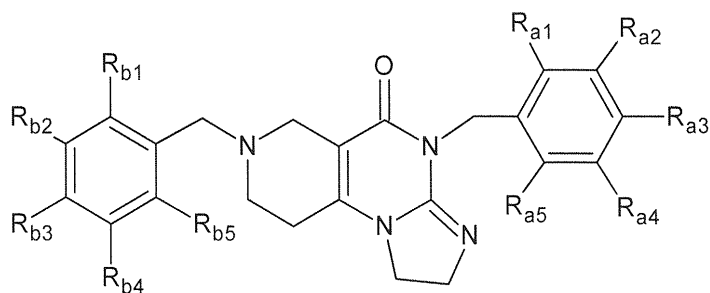
30

## 【0102】

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

## 【0103】

## 【化7】



(80)

40

## 【0104】

式中、R<sub>a1</sub>、R<sub>a2</sub>、R<sub>a3</sub>、R<sub>a4</sub>、R<sub>a5</sub>、R<sub>b1</sub>、R<sub>b2</sub>、R<sub>b3</sub>、R<sub>b4</sub> および R<sub>b5</sub> は、H、X、-CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-CN、-CXH<sub>2</sub>、-CX

50

$H$ 、 $C_2 \sim C_4$  アルキル、 $-CX_3$ 、 $-CH_2(CX_3)$ 、 $-CH(CX_3)_2$ 、 $-C(CX_3)_3$ 、 $-C_pX_{2p+1}$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OC_pH_{2p+1}$ 、 $-OC_pX_{2p+1}$ 、 $OR^m$ 、 $SR^m$ 、 $NR^mR^n$ 、 $NR^mC(O)R^n$ 、 $SOR^m$ 、 $SO_2R^m$ 、 $C(O)R^m$  および  $C(O)OR^m$  からなる群よりそれぞれ独立に選択され； $R^m$  および  $R^n$  は  $H$  または  $C_1 \sim C_4$  アルキル から独立に選択され； $p$  は  $2 \sim 20$  の整数であり、 $X$  はハロゲンである。

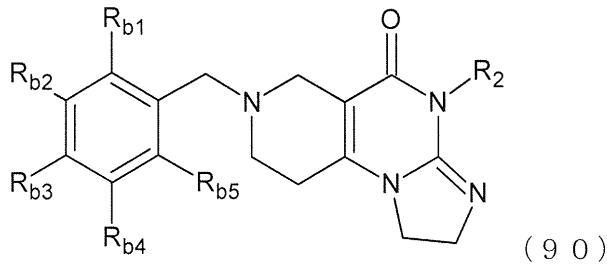
## 【0105】

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

## 【0106】

## 【化8】

10



## 【0107】

式中、 $R_2$  は上で定義される通りであり、 $R_{b1}$ 、 $R_{b2}$ 、 $R_{b3}$ 、 $R_{b4}$  および  $R_{b5}$  は、 $H$ 、 $X$ 、 $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CX_2H$ 、 $C_2 \sim 4$  アルキル、 $-CX_3$ 、 $-CH_2(CX_3)$ 、 $-CH(CX_3)_2$ 、 $-C(CX_3)_3$ 、 $-C_pX_{2p+1}$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OC_pH_{2p+1}$ 、 $-OC_pX_{2p+1}$ 、 $OR^m$ 、 $SR^m$ 、 $NR^mR^n$ 、 $NR^mC(O)R^n$ 、 $SOR^m$ 、 $SO_2R^m$ 、 $C(O)R^m$  および  $C(O)OR^m$  からなる群よりそれぞれ独立に選択され； $R^m$  および  $R^n$  は  $H$  または  $C_1 \sim 4$  アルキル から独立に選択され； $p$  は  $2 \sim 20$  の整数であり、 $X$  はハロゲンである。

20

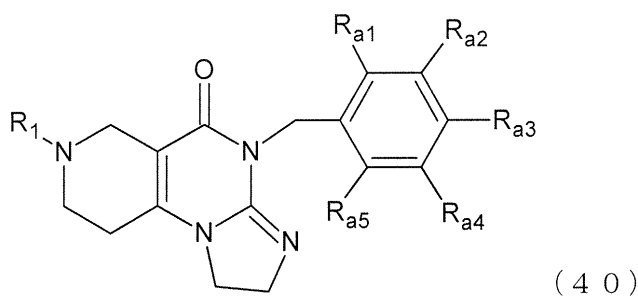
## 【0108】

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

## 【0109】

## 【化9】

30



40

## 【0110】

式中、 $R_1$  は上で定義される通りであり、 $R_{a1}$ 、 $R_{a2}$ 、 $R_{a3}$ 、 $R_{a4}$  および  $R_{a5}$  は、 $H$ 、 $X$ 、 $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CX_2H$ 、 $C_2 \sim 4$  アルキル、 $-CX_3$ 、 $-CH_2(CX_3)$ 、 $-CH(CX_3)_2$ 、 $-C(CX_3)_3$ 、 $-C_pX_{2p+1}$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OC_pH_{2p+1}$ 、 $-OC_pX_{2p+1}$ 、 $OR^m$ 、 $SR^m$ 、 $NR^mR^n$ 、 $NR^mC(O)R^n$ 、 $SOR^m$ 、 $SO_2R^m$ 、 $C(O)R^m$  および  $C(O)OR^m$  からなる群よりそれぞれ独立に選択され； $R^m$  および  $R^n$  は  $H$  または  $C_1 \sim 4$  アルキル から独立に選択され； $p$  は  $2 \sim 20$  の整数であり； $X$  はハロゲンである。一実施形態では、 $R_1$  は  $H$  である。一実施形態では、 $R_1$  は、ベンジルまたはフェニルエチルなどの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールア

50

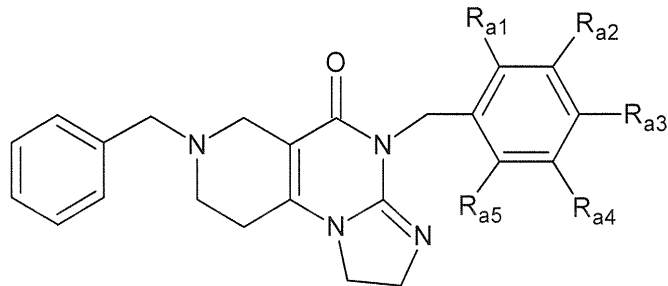
ルキルは、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、ベンジルは1つまたは複数のハロで置換されている。一実施形態では、ベンジルは、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ および $OCH_3$ から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。一実施形態では、ベンジルは、1つのハロで置換されている、例えばオルトまたはパラ位でFで置換されている。一実施形態では、ベンジルは、2つのハロゲンで置換されている、例えば両方のメタ位でFで置換されている。

【0111】

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

【0112】

【化10】



(45)

10

20

【0113】

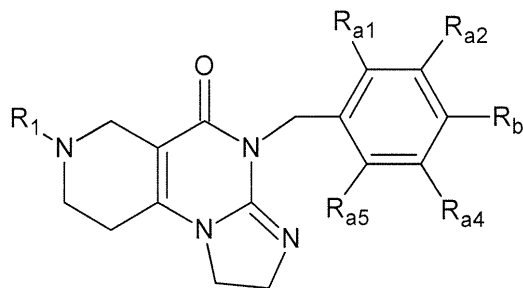
式中、 $R_{a1}$ 、 $R_{a2}$ 、 $R_{a3}$ 、 $R_{a4}$ および $R_{a5}$ は、上で定義される通りである。一実施形態では、ベンジルは1つまたは複数のハロゲンで置換されている。一実施形態では、ベンジルは、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ および $OCH_3$ から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。一実施形態では、 $R_{a1}$ または $R_{a5}$ はハロ、例えばFである。一実施形態では、 $R_{a2}$ および $R_{a3}$ はともにハロ、例えばFである。

【0114】

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

【0115】

【化11】



(50)

30

40

【0116】

式中、 $R_1$ は上で定義される通りであり、 $R_b$ は、H、X、 $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CX_2H$ 、 $C_{2-4}$ アルキル、 $-CX_3$ 、 $-CH_2(CX_3)$ 、 $-CH(CX_3)_2$ 、 $-C(CX_3)_3$ 、 $-C_pX_{2p+1}$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OC_pH_{2p+1}$ 、 $-OC_pX_{2p+1}$ 、 $OR^m$ 、 $SR^m$ 、 $NR^mR^n$ 、 $NR^mC(O)R^n$ 、 $SOR^m$ 、 $SO_2R^m$ 、 $C(O)R^m$ および $C(O)OR^m$ からなる群より選択され； $R^m$ および $R^n$ はHまたは $C_{1-4}$ アルキルから独立的に選択され；pは2~20の整数であり、Xはハロゲンであり、 $R_{a1}$ 、 $R_{a2}$ 、 $R_{a4}$ および $R_{a5}$ は、H、X、 $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CX_2H$ 、 $C_{2-4}$ アルキル、 $-CX_3$ 、 $-CH_2(CX_3)$ 、 $-CH(CX_3)_2$ 、 $-C(CX_3)_3$ 、 $-C_pX_{2p+1}$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OC_pH_{2p+1}$ 、 $-OC_pX_{2p+1}$ 、 $OR^m$ 、 $SR^m$ 、 $NR^mR^n$

50

$n$ 、 $NR^mC(O)R^n$ 、 $SOR^m$ 、 $SO_2R^m$ 、 $C(O)R^m$ および $C(O)OR^m$ からなる群よりそれぞれ独立的に選択され； $R^m$ および $R^n$ はHまたは $C_{1-4}$ アルキルから独立的に選択され； $p$ は2~20の整数であり、 $X$ はハロゲンである。一実施形態では、 $R_1$ はHである。一実施形態では、 $R_1$ は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、 $R_b$ は、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ および $OCH_3$ から選択される。一実施形態では、 $R_{a1}$ 、 $R_{a2}$ 、 $R_{a4}$ および $R_{a5}$ のうち1つまたは複数のものが、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ および $OCH_3$ から選択される。一実施形態では、 $R_{a1}$ 、 $R_{a2}$ 、 $R_{a4}$ および $R_{a5}$ はHであり、 $R_b$ は、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ および $OCH_3$ から選択される。一実施形態では、 $R_b$ はハロゲン、例えばFであり、 $R_{a1}$ は $CH_3$ である。一実施形態では、 $R_b$ はFまたはClであり、 $R_{a2}$ はFまたはClである。一実施形態では、 $R_b$ は $CF_3$ である。一実施形態では、 $R_b$ は $OCH_3$ である。一実施形態では、 $R_b$ および $R_{a1}$ はClである。

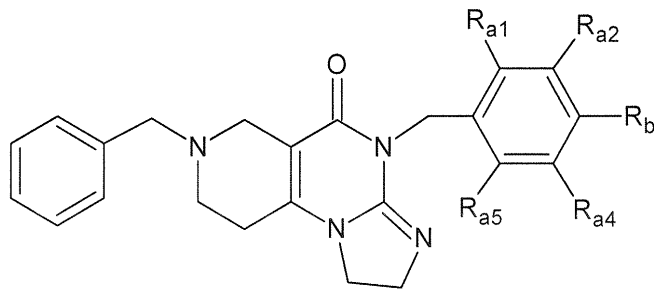
10

## 【0117】

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

## 【0118】

## 【化12】



(55)

20

## 【0119】

式中、 $R_{a1}$ 、 $R_{a2}$ 、 $R_{a4}$ 、 $R_{a5}$ および $R_b$ は上で定義される通りである。一実施形態では、 $R_b$ は、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ および $OCH_3$ から選択される。一実施形態では、 $R_{a1}$ 、 $R_{a2}$ 、 $R_{a4}$ および $R_{a5}$ のうち1つまたは複数のものが、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ および $OCH_3$ から選択される。一実施形態では、 $R_{a1}$ 、 $R_{a2}$ 、 $R_{a4}$ および $R_{a5}$ はHであり、 $R_b$ は、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ および $OCH_3$ から選択される。一実施形態では、 $R_b$ はハロ、例えばFであり、 $R_{a1}$ は $CH_3$ である。一実施形態では、 $R_b$ はFまたはClであり、 $R_{a2}$ はFまたはClである。一実施形態では、 $R_b$ は $CF_3$ である。一実施形態では、 $R_b$ は $OCH_3$ である。一実施形態では、 $R_b$ および $R_{a1}$ はClである。

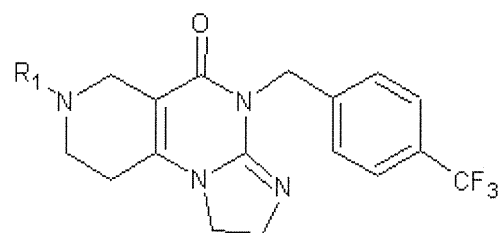
30

## 【0120】

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

## 【0121】

## 【化13】



(60)

40

## 【0122】

一実施形態では、 $R_1$ はHである。一実施形態では、 $R_1$ は、ベンジルまたはフェニル

50

エチルなどの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、 $R_1$ は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキル、例えば $CH_2$ - (2-チエニル)、 $CH_2$ - (3-チエニル)、 $CH_2$ -4-メチル-2-チアゾリル、 $CH_2$ -2-ピラジニル、 $CH_2CH_2$  (4-N-ベンジル-ピペラジン)、 $CH_2$ - (3-イソオキサゾリジニル)、 $CH_2$ -2-ピリジニル、 $CH_2$ -3-ピリジニルおよび $CH_2CH_2$ - (4-モルホリニル) などである。一実施形態では、アリールアルキルは、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、ベンジルは1つまたは複数のハロゲンで置換されている。一実施形態では、ベンジルは、ハロ (例えば、F)、 $CH_3$ 、 $CF_3$  および  $OCH_3$  から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。一実施形態では、ベンジルは、パラ位でハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$  または  $OCH_3$  置換基で置換されている。一実施形態では、 $R_1$ はフルオロフェニルオキシプロチルまたはヒドロキシフェニルエチルである。

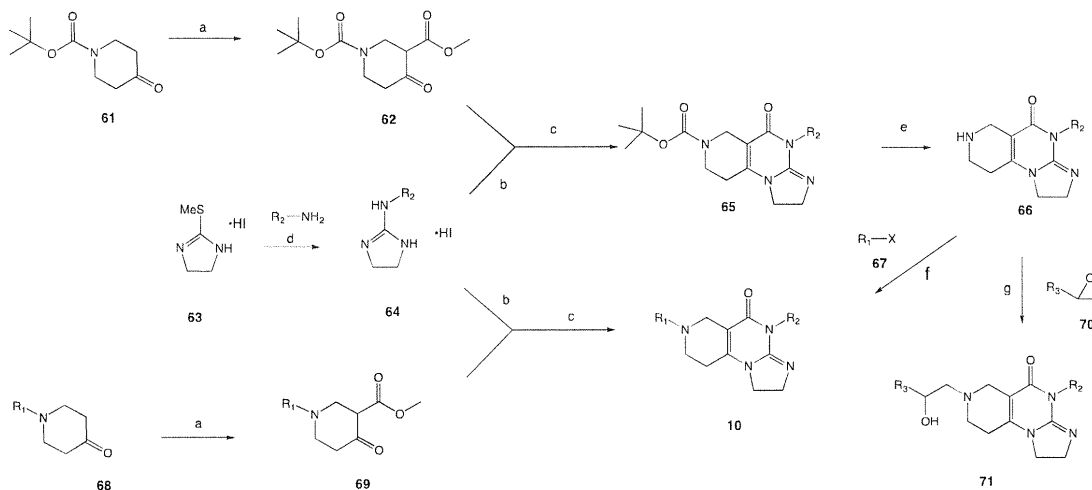
10

## 【0123】

下記のスキーム3に構造式(10)の化合物の合成を示す。

## 【0124】

## 【化14】



20

30

## スキーム3

## 【0125】

方法：a. NaH、炭酸ジメチル、トルエン、80℃、4時間；b. 1N NaOH /  $CH_2Cl_2$  で遊離塩基に変換した後、70 のジオキササン中で加熱する；c. 1-ブタノール / 還流 (ディーン・スターク・トラップ) PPTS；d. ジオキササン70；e. ジオキササン中 -25℃ ~ 室温でHClをHCl塩にする；f.  $Na_2CO_3$ 、DIEA 80℃；g. NaOH /  $CH_2Cl_2$  で遊離塩基にした後、MeOH還流、3.5時間

40

## 【0126】

置換ピペリドンから出発して構造式(10)の化合物(すなわち、イミプリドン)を合成し、置換ピペリドンが置換アミノイミダゾリンとの反応により変換されてコア化合物(10)が得られる。2つの経路があり、その内の1つでは、 $R_1$ 置換基がピペリドン中に存在する(例えば、68)。その経路では、(68)を80のトルエン中、水素化ナトリウムを用いて炭酸ジメチルでアシル化し、ピペリドンエステル(69)を形成する。市販のメチルチオイミダゾリンHI塩(63)を70のジオキササン中でアミンと反応させて、 $R_2$ 置換アミノイミダゾリン(64)をそのHI塩として得る。還流下、ディーン・スターク・トラップによる水除去を実施しながら3~6時間、1-ブタノール中で(64)とピペリドンエステル(69)とを直接反応させることにより、三環式化合物(10)

50

が得られる。このスキームの変形形態では、同じ方法でN - BOC保護ピペリドン(61)をBOC保護化合物(65)に変換し、これをジオキサン中、HClで処理してBOC基を除去し、次いで、1NのNaOHを用い、塩化メチレンで抽出して(66)の遊離塩基に変換する。次いで、(66)をハロゲン化物(67)またはエポキシド(70)で処理することにより所望の化合物(10)を得る。

【0127】

塩化メチレン：メタノールで溶離するカラムクロマトグラフィーまたはアセトニトリル：TFA：H<sub>2</sub>Oを用いるHPLCにより粗生成物を精製して、最終生成物を遊離塩基またはTFA塩として得ることができる。遊離塩基をジオキサン中、HClで処理するか、またはTFA塩を凍結乾燥することにより、生成物(10)をHClまたはTFA塩として得られる。あるいは、遊離塩基を別の無機酸または有機酸で処理して、一般に薬学的に許容される塩であることがわかっているものから選択される、その他の塩を形成してもよい。化合物(10)の塩は通常、固体であり、いくつかの例がエタノールまたはその他の溶媒から結晶化され、高品質の結晶が得られている。化合物(1)の場合、三環式構造がX線結晶構造およびNMRにより最終的に確認されている。

10

【0128】

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

20

【0129】

【表 1】

式(10)の化合物の例

番号	ONC番号	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-チエニル)
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-ベンジル-ピペラジン)
18	ONC206	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> -(2,4-ジ <sup>o</sup> 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-ベンジル-ピペリジン)	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> -(3,5-ジ <sup>o</sup> F-Ph)
51	ONC211	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> -(3,4-ジ <sup>o</sup> 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-ジ <sup>o</sup> 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-ジ <sup>o</sup> 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-ピリジニル)
35	ONC222	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> -(3-イソオキサゾリジニル)
36	ONC224	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-モルホリニル)
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)
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-オキソブチル	CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)
77	ONC231	CH <sub>2</sub> -3-ピリジル	CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)
78	ONC232	CH <sub>2</sub> -4-メチル-2-チアゾリル	CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)
79	ONC233	CH <sub>2</sub> -2-ピラジニル	CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)
81	ONC234	CH <sub>2</sub> -(3,4-ジ <sup>o</sup> 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-チエニル	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)

10

20

30

40

## I V . 治療計画の感受性および有効性の評価

## 【 0 1 3 1 】

ドーパミン受容体または別の G タンパク質共役受容体 ( G P C R ) の発現、遺伝子変異または遺伝子コピー数の測定を用いて、本明細書に記載される治療方法に対する応答または感受性を予測し、本明細書に記載される治療方法、例えば構造式 ( 1 0 ) の化合物、その薬学的に許容される塩またはその類似体による治療などに応答する可能性のある対象を特定し得る。一実施形態では、病態を有する対象が本明細書に記載される治療計画に応答する可能性があるかどうかを明らかにする方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、( i ) 対象から生体試料を採取すること；( i i ) 試料中の少なくとも 1 つのドーパミン受容体または G タンパク質共役受容体 ( G P C R ) の発現レベルを測定すること；( i i i ) 試料中で測定したレベルを所定の基準のものと比較すること；および ( i v ) 所定の基準のレベルに対する試料中で測定されたレベルに基づき、対象が治療計画に応答する可能性があるかどうかを判定することを含む。一実施形態では、試料中のドーパミン受容体または G P C R の発現レベルを測定する段階は、( i ) 試料を受容体と特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントと接触させて、抗体または抗原結合フラグメントと受容体との複合体を形成させる段階；および ( i i ) 複合体の量を測定する段階を含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、癌は神経腫瘍学的疾患である。一実施形態では、癌は神経内分泌腫瘍である。一実施形態では、癌は、髄膜腫、上衣腫、神経膠腫、神経芽腫およびびまん性内在性橋膠腫からなる群より選択される。一実施形態では、対象は、精神障害を有するか、または精神障害を有するリスクがある。一実施形態では、精神障害は、精神病、双極性障害および大うつ病性障害からなる群より選択される。一実施形態では、対象は、感染症を有するか、または感染症を有するリスクがある。一実施形態では、感染症は細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陰性細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陽性細菌感染症である。一実施形態では、細菌感染症は、フェシウム菌 ( *Enterococcus faecium* )、黄色ブドウ球菌 ( *Staphylococcus aureus* )、肺炎桿菌 ( *Klebsiella pneumoniae* )、アシネトバクター・バウマンニ ( *Acinetobacter baumannii* )、緑膿菌 ( *Pseudomonas aeruginosa* ) およびエンテロバクター ( *Enterobacter* ) 種からなる群より選択される細菌の感染症である。一実施形態では、グラム陽性細菌感染症はスタフィロコッカス ( *Staphylococcus* ) 感染症である。一実施形態では、スタフィロコッカス ( *Staphylococcus* ) 感染症は黄色ブドウ球菌 ( *S. aureus* ) 感染症 (例えば、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 ( *S. aureus* ) ( M R S A ) 感染症) である。一実施形態では、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式 ( 1 0 ) の化合物、その薬学的に許容される塩またはその類似体などを投与することを含む。一実施形態では、ドーパミン受容体は、ドーパミン受容体の D 2 様ファミリーのものである。一実施形態では、ドーパミン受容体は D R D 2 である。一実施形態では、ドーパミン受容体は D R D 3 である。一実施形態では、ドーパミン受容体は D R D 4 である。一実施形態では、ドーパミン受容体は、D R D 2、D R D 3 またはその両方である。一実施形態では、G P C R はクラス A G P C R である。一実施形態では、G P C R は G P R 1 3 2 である。一実施形態では、G P C R は、G P R 1 3 2、G P R 9 1、M T N R 1 A、G P R 1 6 2、G P R 1 3 7、B A I 3、L G R 4、P T G I R、C X C R 7 およびその組合せからなる群より選択される。一実施形態では、ドーパミン受容体は D R D 5 であり、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式 ( 1 0 ) の化合物またはその薬学的に許容される塩などを投与することを含み、試料中で測定した D R D 5 発現レベルが所定の基準よりも増大していることは、対象が治療計画に応答する可能性がある、またはその可能性がないことを表す。

## 【 0 1 3 2 】

別の態様では、本明細書に記載される治療計画の有効性を評価する、監視を実施する、または病態を有する対象の予後を予測する方法が本発明により提供される。一実施形態で

10

20

30

40

50

は、この方法は、(i) 対象から生体試料を採取すること；(ii) 試料中の少なくとも1つのドーパミン受容体またはGタンパク質共役受容体(GPCR)の発現レベルを測定すること；(iii) 試料中で測定したレベルを所定の基準のものと比較すること；および(iv) 所定の基準のレベルに対する試料中で測定したレベルに基づき、予後を判定すること、または対象が治療計画に応答するかどうかを判定することを含む。一実施形態では、試料中のドーパミン受容体またはGPCRの発現レベルを測定する段階は、(i) 試料を受容体と特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントと接触させて、抗体または抗原結合フラグメントと受容体との複合体を形成させる段階；および(ii) 複合体の量を測定する段階を含む。一実施形態では、この方法は、(i) 対象から生体試料を採取すること；(ii) 試料中の少なくとも1つのドーパミン受容体の遺伝子コピー数または変異を測定すること；(iii) 試料中で測定されたコピー数または見出された変異を所定の基準のものと比較すること；および(iv) 所定の基準のものに対する測定されたコピー数または見出された変異に基づき、対象が治療計画に応答するかどうかを判定することを含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、癌は神経腫瘍学的疾患である。一実施形態では、癌は神経内分泌腫瘍である。一実施形態では、癌は、髄膜腫、上衣腫、神経膠腫、神経芽腫およびびまん性内在性橋膠腫からなる群より選択される。一実施形態では、対象は、精神障害を有するか、または精神障害を有するリスクがある。一実施形態では、精神障害は、精神病、双極性障害および大うつ病性障害からなる群より選択される。一実施形態では、対象は、感染症を有するか、または感染症を有するリスクがある。一実施形態では、感染症は細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陰性細菌感染症である。一実施形態では、感染症はグラム陽性細菌感染症である。一実施形態では、細菌感染症は、フェシウム菌(*Enterococcus faecium*)、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、アシネトバクター・バウマンニ(*Acinetobacter baumannii*)、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)およびエンテロバクター(*Enterobacter*)種からなる群より選択される細菌の感染症である。一実施形態では、グラム陽性細菌感染症はスタフィロコッカス(*Staphylococcus*)感染症である。一実施形態では、スタフィロコッカス(*Staphylococcus*)感染症は黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)感染症(例えば、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) (MRSA)感染症)である。一実施形態では、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式(10)の化合物、その薬学的に許容される塩またはその類似体などを投与することを含む。一実施形態では、ドーパミン受容体は、DRD2、DRD2S、DRD2LおよびDRD3から選択される。一実施形態では、ドーパミン受容体は、ドーパミン受容体のD2様ファミリーのものである。一実施形態では、ドーパミン受容体は、ドーパミン受容体のD1様ファミリーのものである。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD1である。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD2である。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD3である。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD4である。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD5である。一実施形態では、ドーパミン受容体は、DRD2、DRD3またはその両方である。一実施形態では、GPCRはクラスA GPCRである。一実施形態では、GPCRはGPR132である。一実施形態では、GPCRは、GPR132、GPR91、MTNR1A、GPR162、GPR137、BAI3、LGR4、PTGIR、CXCR7およびその組合せからなる群より選択される。

#### 【0133】

一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD5であり、治療計画は、有効量の構造式(10)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、試料中で測定された発現レベルが所定の基準よりも増大していることは、治療計画が有効である、または有効でないことを表す。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD5であり、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式(10)の化合物またはその薬学的に許容される塩を

投与することを含み、試料中で測定されたDRD5遺伝子の変異は、治療計画が有効である、または有効でないことを表す。一実施形態では、ドーパミン受容体はDRD5であり、治療計画は、有効量の治療剤、例えば構造式(10)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、試料中で測定されたDRD5遺伝子のミセンス(misense)変異Q366Rは、治療計画が有効である、または有効でないことを表す。

#### 【0134】

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

#### 【0135】

さらに、eIF2-、ATF4、CHOP、DR5または切断もしくは完全サイトケラチン18の発現、翻訳後修飾、活性レベルまたは変異の測定を用いて、本明細書に記載される治療方法に対する应答または感受性を予測し、本明細書に記載される治療方法、例えば構造式(10)の化合物、その薬学的に許容される塩またはその類似体による治療な

10

20

30

40

50

どに应答する可能性がある対象を特定し得る。さらに、e I F 2 - 、A T F 4、C H O P、D R 5または切断もしくは完全サイトケラチン18の発現、翻訳後修飾、活性レベルまたは変異の測定を用いて、本明細書に記載される治療方法の有効性を評価する、または同治療方法を監視することができる。さらに、e I F 2 - 、A T F 4、C H O P、D R 5または切断もしくは完全サイトケラチン18の発現、翻訳後修飾、活性レベルまたは変異の測定を用いて、構造的に無関係な抗癌分子に関する *in vivo*、*in vitro* または *in silico* のスクリーニングを実施することができる。例えば、当該技術分野で公知の競合アッセイおよびその他のアッセイを用いて、より高い親和性で標的相互作用に打ち勝つことができる薬物を特定し、そのレベルの変化を構造式(10)の化合物またはその類似体によって生じるそれぞれの変化と比較し得る。アッセイを生きた哺乳動物細胞で実施し、それにより特定の血清中レベルの薬物の体内での効果をさらに厳密に概算する、あるいはアッセイを培養細胞系から調製したマイクロソーム抽出物で実施することもできる。

10

20

30

40

50

#### 【0136】

一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、治療計画は、有効量のONC201などのイミプリドンまたはその類似体を投与することを含む。一実施形態では、治療計画は、有効量のONC201を投与することを含む。一実施形態では、治療計画は、有効量の構造式(10)の化合物を投与することを含む。一実施形態では、構造式(10)の化合物は、構造式(40)の化合物、例えば構造式(45)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は、構造式(50)の化合物、例えば構造式(55)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(80)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(90)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(60)の化合物である。一実施形態では、化合物(1)の類似体は、構造式(25)、構造式(26)、構造式(27)、構造式(28)、構造式(29)、構造式(30)または構造式(31)の構造から選択される構造を有する。

#### 【0137】

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

#### 【0138】

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

#### 【0139】

核酸変異は、いくつかの既知の方法のいずれかにより明らかにすることができる。例えば、最初に個体由来の生体試料を採取することができる。このような生体試料としては、限定はされないが、体液(例えば、尿、唾液、血漿または血清)または組織試料(口腔組

織試料または口腔細胞など)が含まれる。次いで、既知の方法を用いて生体試料のシーケンシングまたはスキャンを実施することができる。例えば、DNAアレイを用いて、対象のゲノム配列の少なくとも一部を解析することができる。さらに、全体または一部のゲノム配列情報を用いることができる。このような配列は、チェーンターミネーション法(サンガージデオキシヌクレオチド法)、ダイターミネーターシーケンシング法およびSOLID(商標)シーケンシング法(Applied Biosystems社)を含めた標準的なシーケンシング法を用いて決定することができる。全ゲノム配列を制限酵素により切断するか、または(機械的に)剪断して、より短い断片にし、シーケンシングに供することができる。PCRおよびベクターベースのクローニング法(例えば、大腸菌)などの既知の方法を用いてDNA配列を増幅することもできる。一実施形態では、例えば従来のDNAシーケンサまたはチップベースの技術を用いて対象の遺伝物質(例えば、DNA、RNA、mRNA、cDNA、その他のヌクレオチド塩基またはその誘導体)の少なくとも一部をスキャンまたは配列決定し、変異の有無またはコピー数の変化を明らかにする。

10

20

30

40

50

#### 【0140】

一態様では、病態を有し、本明細書に記載される治療計画に応答する可能性がある対象を特定し、治療する方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、(i)病態を有する対象が本明細書に記載される治療計画に応答する可能性があるかを明らかにすること;および(ii)治療計画に応答する可能性があるかと判定した対象をその治療計画で治療することを含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、治療計画は、有効量のONC201などのイミプリドンまたはその類似体を投与することを含む。一実施形態では、治療計画は、有効量の化合物(1)を投与することを含む。一実施形態では、治療計画は、有効量の構造式(10)の化合物を投与することを含む。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(40)の化合物、例えば構造式(45)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(50)の化合物、例えば構造式(55)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(80)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(90)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(60)の化合物である。一実施形態では、化合物(1)の類似体は、構造式(25)、構造式(26)、構造式(27)、構造式(28)、構造式(29)、構造式(30)、または構造式(31)の構造から選択される構造を有する。

#### 【0141】

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

#### 【0142】

一態様では、病態を有する対象を治療する方法および治療の有効性を評価する方法が本発明により提供される。一実施形態では、この方法は、(i)本明細書に記載される治療方法により対象を治療すること、(ii)本明細書に記載されるように治療の有効性を評価することを含む。一実施形態では、対象は、癌を有するか、または癌を有するリスクがある。一実施形態では、治療計画は、有効量のONC201などのイミプリドンまたはその類似体を投与することを含む。一実施形態では、治療計画は、有効量の化合物(1)を

投与することを含む。一実施形態では、治療計画は、有効量の構造式(10)の化合物を投与することを含む。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(40)の化合物、例えば構造式(45)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(50)の化合物、例えば構造式(55)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(80)の化合物である。一実施形態では、構造式(10)の化合物は構造式(90)の化合物である。一実施形態では、化合物(1)の類似体は、構造式(25)、構造式(26)、構造式(27)、構造式(28)、構造式(29)、構造式(30)、または構造式(31)の構造から選択される構造を有する。

【0143】

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

【0144】

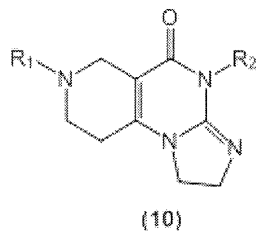
V. 組成物

【0145】

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

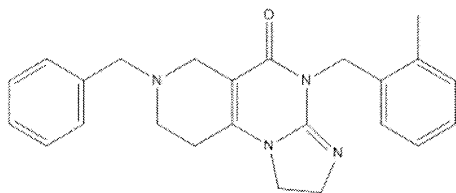
【0146】

【化15】



【0147】

【化16】



【0148】

一実施形態では、塩は、化合物の薬学的に許容される一塩である。一実施形態では、塩は、化合物の薬学的に許容される二塩である。一実施形態では、塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸水素塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩および乳酸塩、硫酸水素塩、水酸塩、酒石酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、酒石酸水素塩、炭酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、スルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩ならびにカルボン酸塩からなる群より選択される薬学的に許容されるその一塩または複数塩(例えば、二塩、三塩)である。一実施形態では、塩は、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、

10

20

30

40

50

酒石酸塩、フマル酸塩およびマレイン酸塩からなる群より選択される塩である。一実施形態では、塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、リチウムからなる群より選択され、かつ/またはメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノおよびトリエチルアミノの対イオンなどの対イオンを有する塩である。一実施形態では、塩は、二塩酸塩または二臭化水素酸塩である。

【0149】

化合物(1)(ONC201)は、米国国立癌研究所のDevelopmental Therapeutics Program Repositoryから入手可能な化合物NSC350625の構造解析(例えば、NMR、X線回折)により明らかにされるものと同じ化学構造を有する。

10

【0150】

一実施形態では、医薬組成物は、ONC201またはその類似体(例えば、イミプリドン)の二塩(例えば、二塩酸塩)を含む。ONC201類似体の塩(例えば、二塩または三塩)は、ONC201類似体から調製することができ、ONC201類似体は、本明細書に記載される通りに、または当業者に公知の標準的な化学合成法を用いて合成することができる。

【0151】

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

20

30

【0152】

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

40

【0153】

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

50

たは10%の化合物またはその塩を含む。一実施形態では、静脈内製剤は、約0.05%、0.5%または5%の化合物またはその塩を含む。一実施形態では、静脈内製剤は、さらに高いまたは低い濃度の化合物またはその塩を含む。

【0154】

一実施形態では、静脈内製剤は約3のpHを有する。一実施形態では、静脈内製剤をリン酸緩衝液でpH3に調整する。一実施形態では、静脈内製剤は、デキストロースまたは塩化ナトリウムを含む。一実施形態では、静脈内製剤は、濃度約5mg/mlおよびpH3で化合物またはその塩を含み、安定な溶液を形成する。一実施形態では、静脈内製剤は、濃度約5mg/mlおよびpH5未満で濃度の化合物またはその塩を含み、安定な溶液を形成する。一実施形態では、静脈内製剤は、化合物またはその塩と、1つまたは複数の抗酸化剤とを含む。一実施形態では、静脈内製剤は、化合物の一塩酸塩と二塩酸塩の混合物を含む。一実施形態では、静脈内製剤は、化合物またはその塩を濃度約10mg/mlの1%溶液として含む。例えば、静脈内製剤は、pHが約3.3の溶液である。一実施形態では、pHは4.0未満である。

10

【0155】

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

【0156】

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

20

30

【0157】

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

【0158】

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

40

【0159】

一実施形態では、医薬組成物は抗酸化剤を含む。適切な抗酸化剤としては、アスコルビン酸誘導体、例えばアスコルビン酸、エリソルビン酸、アスコルビン酸ナトリウムなど、チオール誘導体、例えばチオグリセロール、システイン、アセチルシステイン、シスチン、ジチオエリスリトール、ジチオスレイトール、グルタチオンなど、トコフェロール、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシシトルエン(BHT)、亜硫

50

酸塩、例えば硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、アセトン亜硫酸水素ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウムおよびチオ硫酸ナトリウムなど、ノルジヒドログアイアレチン酸が挙げられる。水性製剤に使用する抗酸化剤としては通常、亜硫酸ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウムおよびアスコルビン酸ならびにその組合せが挙げられるのに対し、油性溶液、有機溶媒に使用する抗酸化剤としては、ブチル化ヒドロキシルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）および没食子酸プロピルならびにその組合せが挙げられることに留意するべきである。また別の実施形態では、抗酸化剤は、フラバノイド、イソフラボン、モノチオグリセロール、L-システイン、チオグリコール酸、 $\alpha$ -トコフェロール、アスコルビン酸 6-パルミタート、ジヒドロリポ酸、ブチル化ヒドロキシルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ビタミン E、没食子酸プロピル、 $\beta$ -カロテン、アスコルビン酸のうちの一つまたは複数のものであり得る。抗酸化剤は通常、約 0.1 重量% ~ 1.0 重量%、より通常には約 0.2% で使用され得る。

10

20

30

40

50

【0160】

一実施形態では、医薬組成物は、ONC 201 などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも一つの他の治療剤とを含む。例えば、他の治療剤は、ホルモン類似体および抗ホルモン剤、アロマターゼ阻害剤、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト、増殖因子阻害剤、増殖因子抗体、増殖因子受容体抗体、チロシンキナーゼ阻害剤；代謝拮抗剤；抗腫瘍抗生物質；白金誘導体；アルキル化剤；抗有糸分裂剤；チューブリン阻害剤；PARP阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、タンパク質間相互作用阻害剤、RAF阻害剤、MEK阻害剤、ERK阻害剤、IGF-1R阻害剤、ErbB受容体阻害剤、ラパマイシン類似体、BTK阻害剤、CRM1阻害剤（例えば、KPT185）、P53モジュレーター（例えば、ヌトリン）、抗血管新生剤（例えば、アキシチニブ、アフリベルセプト、ソラフェニブおよびレゴラフェニブ）、アミフォスチン、アナグレリド、クロドロナート、フィルグラスチン（filgrastin）、インターフェロン、インターフェロン、ロイコポリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミソール、メスナ、ミトタン、パミドロナートおよびポルフィマー、2-クロロデスオキシアデノシン、2-フルオロデスオキシ-シチジン、2-メトキシエストラジオール、2C4, 3-アレチン、131-1-TM-601、3CPA、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン、16-アザ-エポチロンB、A105972、A204197、アピラテロン、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アロベクチン-7、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナファイド、アントラピラゾール、AG-2037、AP-5280、アバジコン、アボミン、アラノース、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アウリスタチンPE、ABT-199（ベネトクラックス）、ABT-263（ナビトクラックス）、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、AMG-479（ガニツマブ）、ARRY162、ARRY438162、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244（セルメチニブ）、ARRY-704/AZD-8330、AR-12、AR-42、AS-703988、AXL-1717、AZD-8055、AZD-5363、AZD-6244、ARQ-736、ARQ680、AS-703026（プリマセルチブ（primasertib））、アバスチン、AZD-2014、アザシチジン、アザエポチロンB、アゾナフィド、BAY-43-9006、BAY80-6946、BBR-3464、BBR-3576、ベバシズマブ、BEZ-235、ニクエン酸ピリコダル、BCX-1777、BKM-120、プレオシン、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BMS-663513、BMS-754807、BNP-1350、BNP-7787、BIBW2992（アフアチニブ、トムトボク）、BIBF1120（バルガテフ）、BI836845、BI2536、BI6727、BI836845、BI847325、BI853520、BUB-022、プレオマイシン酸、プレオマイシンA、プレオマイ

シンB、プリバニブ、プリオシタチン - 1、ボルテゾミブ、プロスタリシン、プスルファン、BYL - 719、CA - 4プロドラッグ、CA - 4、CapCel1、カルシトリオール、カネルチニブ、カンホスファミド、カペシタビン、カルボキシフタラトプラチン、CC1 - 779、CC - 115、CC - 223、CEP - 701、CEP - 751、CBT - 1セフィキシム、セフラトニン、セフトリアキソン、セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチン、CH4987655/RO - 4987655、クロロトリアニセン、シレンジタイド、シクロスポリン、CDA - II、CDC - 394、CKD - 602、CKI - 27、クロファラビン、コルヒチン、コンプレタスタチンA4、COT阻害剤、CHS - 828、CH - 5132799、CLL - Thera、CMT - 3クリプトフィシン52、CTP - 37、CTLA - 4モノクローナル抗体、CP - 461、CV - 247、シアノモルホリノドキシソルピシン、シタラビン、D24851、デシタビン、デオキシソルピシン、デオキシシルピシン、デオキシコホルマイシン、デブシペプチド、デスオキシエボチロンB、デキサメタゾン、デクスラゾキサネト (dexrazoxane)、ジエチルスチルベストロール、ジフロモテカン、ジドックス、DMDC、ドラスタチン10、ドラニダゾール、DS - 7423、E7010、E - 6201、エダトレキサート、エドトレオチド、エファプロキシラル、エフロルニチン、EGFR阻害剤、EKB - 569、EKB - 509、エンザスタウリン、エンザルタミド、エルサミトルシン、エボチロンB、エブラツズマブ、ER - 86526、エルロチニブ、ET - 18 - 0CH3、エチニルシチジン、エチニルエストラジオール、エクサテカン、エクサテカンメシラート、エキセメスタン、エクシスリンド、フェンレチニド、フィギツムマブ、フロクスウリジン、葉酸、FOLFOX、FOLFOX4、FOLFIRI、ホルメスタン、フォテムスチン、ガラルピシン、ガリウムマルトラート、ゲフィニチブ (gefitinib)、ゲムツズマブ、ギマテカン、グルフォスファミド、GCS - 100、GDC - 0623、GDC - 0941 (ピクトレリシブ)、GDC - 0980、GDC - 0032、GDC - 0068、GDC - 0349、GDC - 0879、G17DT免疫原、GMK、GPX - 100、gp100 - ペプチドワクチン、GSK - 5126766、GSK - 690693、GSK - 1120212 (トラメチニブ)、GSK - 2118436 (ダブルフェニブ)、GSK - 2126458、GSK - 2132231A、GSK - 2334470、GSK - 2110183、GSK - 2141795、GW2016、グラニセトロン、ハーセプチン、ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン、ホモハリントニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシウレア、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、イバンドロン酸、イブルチニブ、イブリツモマブ、イダトレキサート (idatrexate)、イデネストロール (idenecontrol)、IDN - 5109、IGF - 1R阻害剤、IMC - 1C11、IMC - A12 (シクスツムマブ)、イムノール、インジスラム、インターフェロン - 2a、インターフェロン - 2b、ペグ化インターフェロン - 2b、インターロイキン - 2、INK - 1117、INK - 128、INSM - 18、イオナファルニブ、イピリムマブ、イプロプラチン、イロフルベン、イソホモハリコンドリン - B、イソフラボン、イソトレチノイン、イクサベピロン、JRX - 2、JSF - 154、J - 107088、コンジュゲートエストロゲン、カハリドF、ケトコナゾール、KW - 2170、KW - 2450、ロバプラチン、レフルノミド、レノグラスチム、ロイプロリド、ロイボレリン (leuporelin)、レキシドロナム、LGD - 1550、リネゾリド、ルテチウムテキサフィリン、ロメトレキソール、ロソキサントロン、LU223651、ルルトテカン、LY - S6AKT1、LY - 2780301、マホスファミド、マリマスタット、メクロロエタミン、MEK阻害剤、MEK - 162、メチルテストステロン、メチルプレドニゾロン、MEDI - 573、MEN - 10755、MDX - H210、MDX - 447、MDX - 1379、MGV、ミドスタウリン、ミノドロロン酸、マイトマイシン、ミボプリン、MK - 2206、MK - 0646 (ダロツズマブ)、MLN518、モテクサフィンガドリニウム、MS - 209、MS - 275、MX6、ネリドロロン酸、ネラチニブ、ネクサバル、ネオバスタット、ニロチニブ、ニメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキセド、ノレリン、N - アセチルシステイン、06 - ベンジルグアニン、オブリメルセン、オメブ

10

20

30

40

50

ラゾール、オンコファーヂ、オンコVEXGM-CSF、オルミプラチン、オルタタキセル、OX44抗体、OSI-027、OSI-906(リンシチニブ)、4-1BB抗体、オキサントラゾール、エストロゲン、パニツムマブ、パツピロン、ペグフィルグラスチム、PCK-3145、ペグフィルグラスチム、PBI-1402、PBI-05204、PDO325901、PD-1抗体、PEG-バクリタキセル、アルブミン安定化バクリタキセル、PEP-005、PF-05197281、PF-05212384、PF-04691502、PHT-427、P-04、PKC412、P54、PI-88、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントリクス、ペリフォシン、ペリリルアルコール、ペルツズマブ、PI3K阻害剤、PI3K/mTOR阻害剤、PG-TXL、PG2、PLX-4032/RO-5185426(ベムラフェニブ)、PLX-3603/RO-5212054、PT-100、PWT-33597、PX-866、ピコプラチン、ピバロイルオキシメチルブチラート、ピクサントロン、フェノキシジオールO、PKI166、プレビトレキセド、プリカマイシン、ポリプレニン酸、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プレドニゾロン、キナメド、キヌプリスチン、R115777、RAF-265、ラモセトロン、ランビルナーゼ、RDEA-119/BAY869766、RDEA-436、レベッカマイシン類似体、受容体チロシンキナーゼ(RTK)阻害剤、レゴラフェニブ、レビミド、RG-7167、RG-7304、RG-7421、RG-7321、RG7440、リゾキシニブ、rh-MAb、リンファパート、リセドロン酸、リツキシマブ、ロバツムマブ、ロフェコキシブ、RO-31-7453、RO-5126766、RO-5068760、RPR109881A、ルビダゾン、ルビテカン、R-フルルビプロフェン、RX-0201、S-9788、サバルピシン、SAHA、サルグラモスチム、サトラプラチン、SB408075、Se-015/Ve-015、SU5416、SU6668、SDX-101、セムスチン、セオカルシトール、SM-11355、SN-38、SN-4071、SR-27897、SR-31747、SR-13668、SRL-172、ソラフェニブ、スピロプラチン、スクアラミン、スベラニロヒドロキサム酸、スーテント、T900607、T138067、TAK-733、TAS-103、タセジナリン、タラポルフィン、タルセバ、タリキタル(tariquitar)、タシスラム、タキソテール、タキソプレキシニブ、タザロテン、テガフル、テモゾラミド、テスマリフェン、テストステロン、テストステロンプロピオン酸エステル、テスマリフェン、テトラプラチン、テトロドトキシニブ、テザシタピン、サリドマイド、テラルクス、テラルピシン、サイマルファシン、チメクタシン、チアゾフリニブ、ティピファニブ、チラバザミン、トクラデシン、トムデックス、トレモフィン(toremofin)、トラベクテジン、TransMID-107、トランスレチニン酸(transretinic acid)、トラスズツマブ(traszutumab)、トレメリムマブ、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリシリピン、トリメトレキサート、TLK-286TXD258、タイカーブ/タイパーブ、ウロシジン、バルルピシン、バタラニブ、ピンクリスチン、ピンフルニン、ビルリジン、WX-UK1、WX-554、ベクティピックス、ゼローダ、XELOX、XL-147、XL-228、XL-281、XL-518/R-7420/GDC-0973、XL-765、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZD1839、ZSTK-474、ゾレドロナート、ゾスキダルならびにその組合せからなる群より選択される。

【0161】

一実施形態では、他の治療剤は、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、酢酸メゲストロール、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、アミノグルテチミド、酢酸シプロテロン、フィナスチリド、ブセレリン酢酸塩、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチドおよびその組合せから選択されるホルモン類似体、抗ホルモン剤またはその両方を含む。一実施形態では、他の治療剤は、ゴセレリン酢酸塩、ルプロリド酢酸塩(luprolide acetate)、トリプトレリンパモ酸塩およびその組合せから選択される1つまたは複数の

LHRHアゴニストおよび/またはアンタゴニストを含み、LHRHアンタゴニストは、デガレリクス、セトロレリクス、アバレリクス、オザレリクス、デガレリクス、その組合せから選択される。一実施形態では、他の治療剤は、血小板由来増殖因子(PDGF)、線維芽細胞増殖因子(FGF)、血管内皮増殖因子(VEGF)、上皮増殖因子(EGF)、インスリン様増殖因子(IGF)、ヒト上皮増殖因子(HER)および肝細胞増殖因子(HGF)の阻害剤から選択される1つまたは複数の増殖因子阻害剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、HER2、HER3およびHER4から選択されるヒト上皮増殖因子の1つまたは複数の阻害剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、セツキシマブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブおよびトラスツズマブならびにその組合せから選択される1つまたは複数のチロシンキナーゼ阻害剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、アナストロゾール、レトロゾール、リアロゾール、ボロゾール、エキセメスタン、アタメスタンおよびその組合せから選択される1つまたは複数のアロマターゼ阻害剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、メトトレキサート、ラルチトレキセドおよびピリミジン類似体から選択される葉酸代謝拮抗剤である1つまたは複数の代謝拮抗剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、5フルオロウラシル、カペシタビンおよびゲムシタビンから選択されるピリミジン類似体である1つまたは複数の代謝拮抗剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、メルカプトプリン、チオグアニン、クラドリピンおよびペントスタチン、シタラビン、フルダラビンならびにその組合せから選択されるプリンおよび/またはアデノシン類似体である1つまたは複数の代謝拮抗剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、アントラサイクリン、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、エピルピシンおよびイダルピシン、マイトマイシン-C、プレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシンならびにその組合せから選択される1つまたは複数の抗腫瘍抗生物質を含む。一実施形態では、他の治療剤は、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチンおよびその組合せから選択される1つまたは複数の白金誘導体を含む。一実施形態では、他の治療剤は、エストラムスチン、メクロレタミン、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミド、ニトロソウレアおよびその組合せから選択される1つまたは複数のアルキル化剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、カルムスチン、ロムスチン、チオテパおよびその組合せから選択されるニトロソウレアを含む。一実施形態では、他の治療剤は、ピンカルカロイドおよびタキサンから選択される抗有糸分裂剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、パクリタキセル、ドセタキセルおよびその組合せから選択される1つまたは複数のタキサンを含む。一実施形態では、他の治療剤は、ピンラスチン、ピンデシン、ピノレルピン、ピンクリスチンおよびその組合せから選択される1つまたは複数のピンカルカロイドを含む。一実施形態では、他の治療剤は、エピポドフィロトキシンである1つまたは複数のトポイソメラーゼ阻害剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、エトポシドおよびエトポフォス、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロンならびにその組合せから選択される1つまたは複数のエピポドフィロトキシンを含む。一実施形態では、他の治療剤は、PK1阻害剤、B-Raf阻害剤、mTOR阻害剤、mTORC1阻害剤、PI3K阻害剤、mTOR/PI3K二重阻害剤、STK33阻害剤、AKT阻害剤、PLK1阻害剤、CDK阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤およびその組合せから選択される1つまたは複数のセリン/トレオニンキナーゼ阻害剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、PTK2/FAK阻害剤である1つまたは複数のチロシンキナーゼ阻害剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、IAP、Mcl-1、MDM2/MDMXおよびその組合せから選択される1つまたは複数のタンパク質間相互作用阻害剤を含む。一実施形態では、他の治療剤は、エベロリムス、テムシロリムス、リダフォロリムス、シロリムスおよびその組合せから選択される1つまたは複数のラパマイシン類似体を含む。一実施形態では、他の治療剤は、アミフォスチン、アナグレリド、クロドロナート、フィルグラスチン(filgrastin)、インターフェロン、インターフェロン、ロイコボリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミソール、メスナ、ミトタン、パミドロン酸およびポルフィマーならびにその組合せから選択される1つまたは複数の治療

10

20

30

40

50

剤を含む。－実施形態では、他の治療剤は、2 - クロロデオキシアデノシン、2 - フル  
 オデオキシ - シチジン、2 - メトキシエストラジオール、2 C 4 , 3 - アレチン、1  
 3 1 - 1 - T M - 6 0 1、3 C P A、7 - エチル - 1 0 ヒドロキシカンプトテシン、1  
 6 - アザ - エポチロン B、A 1 0 5 9 7 2、A 2 0 4 1 9 7、アピラテロン、アルデスロ  
 イキン、アイトレチノイン、アロベクチン - 7、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナ  
 ファイド、アントラピラゾール、A G - 2 0 3 7、A P - 5 2 8 0、アパジコン、アポミ  
 ン、アラノース、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、ア  
 ウリスタチン P E、A B T - 1 9 9 (ベネトクラックス)、A B T - 2 6 3 (ナビトクラ  
 ックス)、A V L B、A Z 1 0 9 9 2、A B X - E G F、A M G - 4 7 9 (ガニツマブ)  
 、A R R Y 1 6 2、A R R Y 4 3 8 1 6 2、A R R Y - 3 0 0、A R R Y - 1 4 2 8 8 6 10  
 / A Z D - 6 2 4 4 (セルメチニブ)、A R R Y - 7 0 4 / A Z D - 8 3 3 0、A R - 1  
 2、A R - 4 2、A S - 7 0 3 9 8 8、A X L - 1 7 1 7、A Z D - 8 0 5 5、A Z D -  
 5 3 6 3、A Z D - 6 2 4 4、A R Q - 7 3 6、A R Q 6 8 0、A S - 7 0 3 0 2 6 (プ  
 リマセルチブ ( p r i m a s e r t i b ) )、アバスチン、A Z D - 2 0 1 4、アザシチ  
 ジン、アザエポチロン B、アゾナフィド、B A Y - 4 3 - 9 0 0 6、B A Y 8 0 - 6 9 4  
 6、B B R - 3 4 6 4、B B R - 3 5 7 6、ベバシズマブ、B E Z - 2 3 5、ニクエン酸  
 ビリコダル、B C X - 1 7 7 7、B K M - 1 2 0、プレオシン、B L P - 2 5、B M S -  
 1 8 4 4 7 6、B M S - 2 4 7 5 5 0、B M S - 1 8 8 7 9 7、B M S - 2 7 5 2 9 1、  
 B M S - 6 6 3 5 1 3、B M S - 7 5 4 8 0 7、B N P - 1 3 5 0、B N P - 7 7 8 7、  
 B I B W 2 9 9 2 (アフアチニブ、トムトボク)、B I B F 1 1 2 0 (バルガテフ)、B 20  
 I 8 3 6 8 4 5、B I 2 5 3 6、B I 6 7 2 7、B I 8 3 6 8 4 5、B I 8 4 7 3 2 5、  
 B I 8 5 3 5 2 0、B U B - 0 2 2、プレオマイシン酸、プレオマイシン A、プレオマイ  
 シン B、プリバニブ、プリオシタチン - 1、ボルテゾミブ、プロスタリシン、プスルファ  
 ン、B Y L - 7 1 9、C A - 4 プロドラッグ、C A - 4、C a p C e l l、カルシトリオ  
 ール、カネルチニブ、カンホスファミド、カペシタピン、カルボキシフタラトプラチン、  
 C C 1 - 7 7 9、C C - 1 1 5、C C - 2 2 3、C E P - 7 0 1、C E P - 7 5 1、C B  
 T - 1 セフィキシム、セフラトニン、セフトリアキソン、セレコキシブ、セルモロイキン  
 、セマドチン、C H 4 9 8 7 6 5 5 / R O - 4 9 8 7 6 5 5、クロロトリアニセン、シレ  
 ンジタイド、シクロスポリン、C D A - I I、C D C - 3 9 4、C K D - 6 0 2、C K I  
 - 2 7、クロファラビン、コルヒチン、コンプレタスタチン A 4、C O T 阻害剤、C H S 30  
 - 8 2 8、C H - 5 1 3 2 7 9 9、C L L - T h e r a、C M T - 3 クリプトフィシン 5  
 2、C T P - 3 7、C T L A - 4 モノクローナル抗体、C P - 4 6 1、C V - 2 4 7、シ  
 アノモルホリノドキシソルピシン、シタラビン、D 2 4 8 5 1、デシタピン、デオキシソルピ  
 シン、デオキシシルピシン、デオキシコホルマイシン、デブシペプチド、デオキシエポチ  
 ロン B、デキサメタゾン、デクスラゾキサネト ( d e x r a z o x a n e t )、ジエチル  
 スチルベストロール、ジフロモテカン、ジドックス、D M D C、ドラスタチン 1 0、ドラ  
 ニダゾール、D S - 7 4 2 3、E 7 0 1 0、E - 6 2 0 1、エダトレキサート、エドトレ  
 オチド、エファプロキシラル、エフロルニチン、E G F R 阻害剤、E K B - 5 6 9、E K  
 B - 5 0 9、エンザスタウリン、エンザルタミド、エルサミトルシン、エポチロン B、エ  
 プラツズマブ、E R - 8 6 5 2 6、エルロチニブ、E T - 1 8 - 0 C H 3、エチニルシチ 40  
 ジン、エチニルエストラジオール、エクサテカン、エクサテカンメシラート、エキセメス  
 タン、エクシスリンド、フェンレチニド、フィギツムマブ、フロクスウリジン、葉酸、F  
 O L F O X、F O L F O X 4、F O L F I R I、ホルメスタン、フォテムスチン、ガラル  
 ピシン、ガリウムマルトラート、ゲフィニチブ ( g e f i n i t i b )、ゲムツズマブ、  
 ギマテカン、グルフォスファミド、G C S - 1 0 0、G D C - 0 6 2 3、G D C - 0 9 4  
 1 (ピクトレリシブ)、G D C - 0 9 8 0、G D C - 0 0 3 2、G D C - 0 0 6 8、G D  
 C - 0 3 4 9、G D C - 0 8 7 9、G 1 7 D T 免疫原、G M K、G P X - 1 0 0、g p 1  
 0 0 - ペプチドワクチン、G S K - 5 1 2 6 7 6 6、G S K - 6 9 0 6 9 3、G S K - 1  
 1 2 0 2 1 2 (トラメチニブ)、G S K - 2 1 1 8 4 3 6 (ダブルフェニブ)、G S K -  
 2 1 2 6 4 5 8、G S K - 2 1 3 2 2 3 1 A、G S K - 2 3 3 4 4 7 0、G S K - 2 1 1 50

0183、GSK-2141795、GW2016、グラニセトロン、ハーセプチン、ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン、ホモハリントニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシウレア、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、イバンドロン酸、イブルチニブ、イブリツモマブ、イダトレキサート (idatrexate)、イデネストロール (ideneestrol)、IDN-5109、IGF-1R阻害剤、IMC-1C11、IMC-A12 (シクストムマブ)、イムノール、インジスラム、インターフェロン - 2a、インターフェロン - 2b、ペグ化インターフェロン - 2b、インターロイキン - 2、INK-1117、INK-128、INSM-18、イオナファルニブ、イピリムマブ、イプロプラチン、イロフルベン、イソホモハリコンドリル - B、イソフラボン、イソトレチノイン、イクサベピロン、JRX-2、JSF-154、J-107088、コンジュゲートエストロゲン、カハリドF、ケトコナゾール、KW-2170、KW-2450、ロバプラチン、レフルノミド、レノグラスチム、ロイプロリド、ロイボレリン (leuporelin)、レキシドロナム、LGD-1550、リネゾリド、ルテチウムテキサフィリン、ロメトレキサール、ロソキサントロン、LU223651、ルルトテカン、LY-S6AKT1、LY-2780301、マホスファミド、マリマスタット、メクロロエタミン、MEK阻害剤、MEK-162、メチルテストステロン、メチルプレドニゾロン、MEDI-573、MEN-10755、MDX-H210、MDX-447、MDX-1379、MGV、ミドスタウリン、ミノドロン酸、マイトマイシン、ミボプリン、MK-2206、MK-0646 (ダロツズマブ)、MLN518、モテクサフィンガドリニウム、MS-209、MS-275、MX6、ネリドロン酸、ネラチニブ、ネクサバール、ネオバスタット、ニロチニブ、ニメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキセド、ノレリン、N-アセチルシステイン、O6-ベンジルグアニン、オブリメルセン、オメブラゾール、オンコファージ、オンコVEXGM-CSF、オルミプラチン、オルタタキセル、OX44抗体、OSI-027、OSI-906 (リンシチニブ)、4-1BB抗体、オキサントラゾール、エストロゲン、パニツムマブ、パツピロン、ペグフィルグラスチム、PCK-3145、ペグフィルグラスチム、PBI-1402、PBI-05204、PDO325901、PD-1抗体、PEG-パクリタキセル、アルブミン安定化パクリタキセル、PEP-005、PF-05197281、PF-05212384、PF-04691502、PHT-427、P-04、PKC412、P54、PI-88、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントリクス、ペリフォシン、ペリリルアルコール、ペルツマブ、PI3K阻害剤、PI3K/mTOR阻害剤、PG-TXL、PG2、PLX-4032/RO-5185426 (ベムラフェニブ)、PLX-3603/RO-5212054、PT-100、PWT-33597、PX-866、ピコプラチン、ピバロイルオキシメチルブチラート、ピクサントロン、フェノキソジオールO、PKI166、プレビトレキセド、プリカマイシン、ポリプレレン酸、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プレドニゾロン、キナメド、キヌプリスチン、R115777、RAF-265、ラモセトロン、ランビルナーゼ、RDEA-119/BAY869766、RDEA-436、レベッカマイシン類似体、受容体チロシンキナーゼ (RTK) 阻害剤、レビミド、RG-7167、RG-7304、RG-7421、RG-7321、RG7440、リゾキシニブ、rhu-MAb、リンファパート、リセドロン酸、リツキシマブ、ロバツムマブ、ロフェコキシブ、RO-31-7453、RO-5126766、RO-5068760、RPR109881A、ルビダゾン、ルビテカン、R-フルルビプロフェン、RX-0201、S-9788、サバルピシン、SAHA、サルグラモスチム、サトラプラチン、SB408075、Se-015/Ve-015、SU5416、SU6668、SDX-101、セムスチン、セオカルシトール、SM-11355、SN-38、SN-4071、SR-27897、SR-31747、SR-13668、SRL-172、ソラフェニブ、スピロプラチン、スクアラミン、スベラニロヒドロキサム酸、スーテント、T900607、T138067、TAK-733、TAS-103、タセジナリン、タラボルフィン、タルセバ、タリキタル (tariquitar)、タシスラム、タキソテール、

タキソブレキシン、タザロテン、テガフル、テモゾラミド、テスミリフェン、テストステロン、テストステロンプロピオン酸エステル、テスミリフェン、テトラプラチン、テロドトキシン、テザシタピン、サリドマイド、テラルクス、テラルピシン、サイマルファシン、チメクタシン、チアゾフリン、ティピファニブ、チラパザミン、トクラデシン、トムデックス、トレモフィン (toremofin)、トラベクテジン、トランスMID-107、トランスレチン酸 (transretinic acid)、トラスズツマブ (traszutumab)、トレメリムマブ、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリシリピン、トリメトレキサート、TLK-286TXD258、タイカーブ/タイパーブ、ウロシジン、バルルピシン、パタラニブ、ピンクリスチン、ピンプルニン、ビルリジン、WX-UK1、WX-554、ベクティピックス、ゼローダ、XELIX、XL-147、XL-228、XL-281、XL-518/R-7420/GDC-0973、XL-765、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZD1839、ZSTK-474、ゾレドロナート、ゾスキダルおよびその組合せから選択される1つまたは複数の治療剤を含む。

10

## 【0162】

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

20

30

## 【0163】

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

## 【0164】

一実施形態では、医薬組成物は、ONC201などのイミブリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの抗癌剤とを含み、抗癌剤には、アシピシン、アクラルピシン、アコダゾール、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アンボマイシン、アメタントロン、アミフォスチン、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、亜ヒ酸、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテパ、アゾトマイシン、パチマスタット、ベンゾデパ、ベバシズマブ、ビカルタミド、ピサントレン、ビスナフィドジメシラート、ピゼレシン、プレオマイシン、プレキナル、プロピリミン、プスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カペシタピン、カラセミド、カルベチマー、カルボプラチン、カルムスチン、カルピシン、カルゼレシン、セデフィンゴール、セレコキシブ、クロラムブシル、シロレマイシン、シスプラチン、クラドリピン、メシル酸クリスナトール、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デシタピン、デキソルマブラチン、デザグアニン、メシル酸デザグアニン、ジアジクオン、ドセタキセル、ドキシソルピシン、ドロロキシフェン、ドロモスタノロン、デュアゾマイシン、エダトレキサート、エフロミチン (eflomitine)

40

50

)、エルサミトルシン、エンロプラチン、エンプロマート、エピプロピジン、エピルピシン、エルプロゾール、エソルピシン、エストラムスチン、エタニダゾール、エトポシド、エトプリン、ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルロシタピン、ホスキドン、ホストリエシン、フルベストラント、ゲムシタピン、ヒドロキシウレア、イダルピシン、イホスファミド、イルモホシン、インターロイキン I I (組換えインターロイキン I I または r I L 2 を含めた I L - 2 )、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 b、インターフェロン - n 1、インターフェロン - n 3、インターフェロン - I a、インターフェロンガンマ - I b、イプロプラチン、イリノテカン、ランレオチド、レトロゾール、ロイプロリド、リアロゾール、ロメトレキソール、ロムスチン、ロソキサントロン、マソプロコール、マイタンシン、メクロレタミン塩酸塩、メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトプリン、メツレデバ、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリン、ミトマルシン、マイトマイシン、ミトスベル、ミトタン、ミトキサントロン、ミコフェノール酸、ネララビン、ノコダゾール、ノガラマイシン、オルムナプラチン、オキシスラン、バクリタキセル、ペガスパルガーゼ、ペリオマイシン、ペンタムスチン、ペプロマイシン、ペルホスファミド、ピボプロマン、ピボスルファン、ピロキサントロン塩酸塩、プリカマイシン、プロメスタン、ポルフィマー、ポルフィロマイシン、プレドニムスチン、プロカルバジン、ピューロマイシン、ピラゾフリン、リボプリン、ログレチミド、サフィンゴール、セムスチン、シムトラゼン、スパルホサート、スパルソマイシン、スピロゲルマニウム、スピロムスチン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェヌル、タリソマイシン、タモキシフェン、テコガラシ、テガフル、テロキサントロン、テモボルフィン、テニポシド、テロキシロン、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテバ、チアゾフリン、チラパザミン、トポテカン、トレミフェン、トレストロン、トリシリピン、トリメトレキサート、トリプトレリン、ツプロゾール、ウラシルマスタード、ウレデバ、バブレオチド、ベルテボルフィン、ピンブラスチン、ピンクリスチン硫酸塩、ピンデシン、ピネピジン、ピングリシナート、ピンロイロシン、ピノレルピン、ピンロシジン、ピンゾリジン、ポロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、ゾレドロン酸、ゾルピシンおよびその組合せのうち1つまたは複数のものが含まれる。

10

20

30

## 【0165】

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

## 【0166】

いくつかの例示的な実施形態では、医薬組成物は、イミブリドン、例えば ONC 201 またはその類似体の塩(例えば、一塩または二塩)と、少なくとも1つの他の治療剤とを含み、他の治療剤は抗血管新生剤、例えばベバシズマブを含む。一実施形態では、抗血管新生剤は、アフリベルセプト、アキシチニブ、アンジオスタチン、エンドスタチン、16 kDa プロラクチンフラグメント、ラミニンペプチド、フィブロネクチンペプチド、組織メタロプロテイナーゼ阻害剤(TIMP 1、2、3、4)、プラスミノゲン活性化因子阻害剤(PAI-1、-2)、腫瘍壊死因子(高用量、in vitro)、TGF-1、インターフェロン(IFN-、-、-)、ELR-CXCケモカイン、IL-12; SDF-1; MIG; 血小板因子4(PF-4); IP-10、トロンボスポンジン(TSP)、SPARC、2-メトキシエストラジオール、プロリフェリン関連タンパク質、スラミン、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、サリドマイド、コルチゾン、リノマイド、フマギリン(AGM-1470; TNP-470)、タモキシフェン、レチノイド、CM101、デキサメタゾン、白血病抑制因子(LIF)、ヘッジホッグ阻害剤およびその組合せから選択される。

40

50

## 【0167】

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

## 【0168】

一実施形態では、第二の治療剤は、アロプリノール、亜ヒ酸、アザシチジン、ボルテゾミブ、ベパシズマブ、カペシタピン、カルボプラチン、セレコキシブ、クロラムブシル、クロファラビン、シタラビン、ダカルバジン、ダウノルビシンHCl、ドセタキセル、ドキシソルビシンHCl、フロクスウリジン、ゲムシタピンHCl、ヒドロキシウレア、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、イクサベピロン、レナリドマイド、酢酸メゲストロール、メトトレキサート、ミトタン、ミトキサントロンHCl、オキサリプラチン、パクリタキセル、プラトトレキサート、ロミデプシン、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、タモキシフェンクエン酸塩、トポテカンHCl、トレチノイン、バンデタニブ、ビスモデギブ、ポリノスタットおよびその組合せから選択される。

10

## 【0169】

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

20

## 【0170】

【表 2 - 1】

## 薬物のクラス

薬物のクラス	例
プリン類似体	アロプリノール、オキシプリノール、クロファラビンおよびチソプリン
ピリミジン類似体	5 - フルオロウラシル、フロクスウリジン (FUDR)、カペシタビン、シタラビン、6 - アザウラシル (6 - AU) およびゲムシタビン (ジェムザール)
プロテアソーム阻害剤	ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、セディラニブ、ジスルフィラム、エピガロカテキン - 3 - ガラート、サリノスポラミドA、ONCX0912、CEP - 18770、MLN9708、エポキシオミシンおよびMG132。
抗血管新生剤	ベバシズマブ、アフリベルセプト、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、バンデタニブ、カボザンチニブ、アキシチニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ラニビズマブ、ラパチニブおよびバンデタニブ。
白金系抗悪性腫瘍薬	シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチンおよびトリプラチン。
Cox - 2 阻害剤	セレコキシブ、バルデコキシブ (ベクストラ)、パレコキシブ (ダイナスタット)、ルミラコキシブ、エトリコキシブおよびロフェコキシブ。
ナイトロジェンマスタード	シクロホスファミド、クロラムブシル、ウラムスチン、イホスファミド、メルファラン、ベンダムスチンおよびムスチン。
アルキル化剤	シクロホスファミド、メクロレタミンまたはムスチン (HN2) (商品名Mustardgen)、ウラムスチンまたはウラシルマスタード、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、ベンダムスチン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシンおよびブスルファン。
アントラサイクリン	ダウノルビシン (ダウノマイシン)、ダウノルビシン (リポソーム製剤)、ドキシソルビシン (アドリアマイシン)、ドキシソルビシン (リポソーム製剤)、エピルビシン、イダルビシン、バルルビシンおよびミトキサントロン。
タキサン	パクリタキセル (タキソール)、ドセタキセル (タキソテール) およびアルブミン結合パクリタキセル (アブラキサン)。
ヌクレオチド合成阻害剤	メトトレキサート、プララトレキサート、ヒドロキシウレアおよび5 - フルオロデオキシウリジン、3, 4 - ジヒドロキシベンジルアミン。
Bcr - a b l 阻害剤	イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブおよびポナチニブ。
その他	亜ヒ酸、サリドマイド、レブラミドおよびミトタン。
トポイソメラーゼ阻害剤	アムサクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、ドキシソルビシン、トポテカン (ハイカムチン)、イリノテカン (CPT - 11、カンプトサー)、エクサテカン、ルルトテカン、ST1481、

10

20

30

40

【表 2 - 2】

	CKD602、ICRF-193およびゲニステイン。	
HDAC阻害剤	ボリノスタット (SAHA)、ロミデプシン (イストダックス)、パノビノスタット (LBH589)、バルプロ酸 (Mgバルプロ酸塩として)、ベリノスタット (PXD101)、モセチノスタット (MGCD0103)、アベキシノスタット (PCI-24781)、エンチノスタット (MS-275)、SB939、レスミノスタット (4SC-201)、ギビノスタット、キシノスタット (JNJ-26481585)、CUDC-101、AR-42、CHR-2845、CHR-3996、4SC-202、CG200745、ACY-1215、ME-344、スルフォラファン、ケベトリンおよびATRA。	10
マルチキナーゼ阻害剤	ソラフェニブ、レゴラフェニブおよびバンデタニブ。	
ホルモン療法剤	タモキシフェン、トレミフェン、アリミデックス (アナストロゾール)、アロマシン (エキセメスタン)、フェマーラ (レトロゾール) およびフルベストラント (フェソロデックス)。	20
ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤	ビスモデギブ、BMS-833923、IPI-926、LDE-225、PF-04449913、LEQ506およびTAK-441。	
チェックポイント阻害剤	オブジーボ (ニボルマブ)、デュルバルマブ (Medi4736)、キイトルーダ (ペムブロリズマブ、MK3475)、BGB-A317、AMP-224、PDR001、REGN281、アテゾリズマブ (MPDL3280A)、ピジリズマブ (BMS-936559、CT-011、ONO-4538)、アベルマブ (MSB0010718C)、ヤーポイ (イピリムマブ)、トレメリムマブ	30
BCL2阻害剤	AT-101、Bcl-2/xL阻害剤、ナビトクラックス (ABT-263)、ベネトクラックス (ABT-199)、アポゴッシポール、PTN1258、オバトクラックス、G3139	

## 【0172】

一実施形態では、第二の治療剤は、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド (TRAIL) 受容体を標的とする薬物を含む。一実施形態では、第二の治療剤は、1つまたは複数のTRAIL受容体を活性化する組換えTRAILまたはアゴニスト抗体を含む。一実施形態では、第二の治療剤は、DR4、DR5またはその両方によるシグナル伝達を活性化する1つまたは複数の抗体または組換えTRAILを含む。一実施形態では、第二の治療剤は、AMG-655、LBY-135、マパツムマブ、レクサツムマブ、アボマブおよびrhApo2L/TRAILのうち1つまたは複数のものを含む。一実施形態では、第二の治療剤は、カンプトテシン、5-FU、カペシタビン、シスプラチン、ドキシソルピシン、イリノテカン、パクリタキセル、シスプラチン、ボルテゾミブ、BH3I-2、リツキシマブ、放射線、トリテルペノイド、ソラフェニブ、ゲムシタビン、HDAC阻害剤、カルボプラチン、T-101 (ゴッシポール誘導体)、ABT-263、ABT-737およびGX-15-070 (オバトクラックス)、ボリノスタット、セツキシマブ、

10

20

30

40

50

パニツムマブ、ベバシズマブ、ガニツマブ、インターフェロンガンマ、ソラフェニブ、X I A P アンタゴニスト、B c 1 - 2 アンタゴニストおよび S m a c 模倣物から選択される活性薬剤を含む。

【0173】

V I . 用量

【0174】

一実施形態では、医薬組成物は、O N C 2 0 1 などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を約 4 0、5 0、6 0 もしくは 1 0 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g ; 約 4、5、6 もしくは 1 0 m g ~ 約 2 0 0 m g ; または約 0 . 4、0 . 5、0 . 6 もしくは 1 m g ~ 約 2 0 m g の範囲の用量で含み、その重量は遊離塩基形態の化合物を基準とするものであり得る。一実施形態では、医薬組成物は、O N C 2 0 1 などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を約 5 0 m g ~ 約 2 0 0、3 0 0、4 0 0、5 0 0、6 0 0、7 0 0、8 0 0、9 0 0、1 0 0 0、1 1 0 0、1 2 0 0、1 3 0 0、1 4 0 0、1 5 0 0、1 6 0 0、1 7 0 0、1 8 0 0、1 9 0 0 もしくは 2 0 0 0 m g ; 約 5 m g ~ 約 2 0、3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 1 0、1 2 0、1 3 0、1 4 0、1 5 0、1 6 0、1 7 0、1 8 0、1 9 0 および 2 0 0 m g ; または約 0 . 5 m g ~ 約 2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9 および 2 0 m g の範囲の用量レベルで含む。一実施形態では、医薬組成物は、O N C 2 0 1 などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を約 4 0 m g ~ 約 2 0 0、3 0 0、4 0 0、5 0 0、6 0 0、7 0 0、8 0 0、9 0 0、1 0 0 0、1 1 0 0、1 2 0 0、1 3 0 0、1 4 0 0、1 5 0 0、1 6 0 0、1 7 0 0、1 8 0 0、1 9 0 0 もしくは 2 0 0 0 m g ; 約 4 m g ~ 約 2 0、3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 1 0、1 2 0、1 3 0、1 4 0、1 5 0、1 6 0、1 7 0、1 8 0、1 9 0 もしくは 2 0 0 m g ; または約 0 . 4 m g ~ 約 2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9 および 2 0 m g の範囲の用量レベルで含む。一実施形態では、医薬組成物は、O N C 2 0 1 などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を約 6 0 m g ~ 約 2 0 0、3 0 0、4 0 0、5 0 0、6 0 0、7 0 0、8 0 0、9 0 0、1 0 0 0、1 1 0 0、1 2 0 0、1 3 0 0、1 4 0 0、1 5 0 0、1 6 0 0、1 7 0 0、1 8 0 0、1 9 0 0 もしくは 2 0 0 0 m g ; 約 6 m g ~ 約 2 0、3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 1 0、1 2 0、1 3 0、1 4 0、1 5 0、1 6 0、1 7 0、1 8 0、1 9 0 もしくは 2 0 0 m g ; または約 0 . 6 m g ~ 約 2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9 もしくは 2 0 m g の範囲の用量レベルで含む。一実施形態では、医薬組成物は、O N C 2 0 1 などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を約 1 0 0 m g ~ 約 2 0 0、3 0 0、4 0 0、5 0 0、6 0 0、7 0 0、8 0 0、9 0 0、1 0 0 0、1 1 0 0、1 2 0 0、1 3 0 0、1 4 0 0、1 5 0 0、1 6 0 0、1 7 0 0、1 8 0 0、1 9 0 0 m g もしくは 2 0 0 0 m g ; 約 1 0 m g ~ 約 2 0、3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 1 0、1 2 0、1 3 0、1 4 0、1 5 0、1 6 0、1 7 0、1 8 0、1 9 0 もしくは 2 0 0 m g ; または約 1 m g ~ 約 2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9 もしくは 2 0 m g の範囲の用量レベルで含む。一実施形態では、医薬組成物は、O N C 2 0 1 などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を遊離塩基形態の化合物を基準として約 2 0 0 m g ~ 約 3 0 0、4 0 0、5 0 0、6 0 0、7 0 0、8 0 0、9 0 0、1 0 0 0、1 1 0 0、1 2 0 0、1 3 0 0、1 4 0 0、1 5 0 0、1 6 0 0、1 7 0 0、1 8 0 0、1 9 0 0 もしくは 2 0 0 0 m g ; 約 2 0 m g ~ 約 3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 1 0、1 2 0、1 3 0、1 4 0、1 5 0、1 6 0、1 7 0、1 8 0、1 9 0 もしくは 2 0 0 m g ; または約 2 m g ~ 約 3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9 もしくは 2 0 m g の範囲の用量レベルで含む。一実施形態では、医薬組成物は、O N C 2 0 1 などのイミプリドンもし

10

20

30

40

50

くはその類似体またはその薬学的に許容される塩を遊離塩基形態の化合物を基準として約 400 mg ~ 約 500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900 もしくは 2000 mg ; 約 40 mg ~ 約 50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190 もしくは 200 mg ; または約 4 mg ~ 約 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 もしくは 20 mg の範囲の用量レベルで含む。一実施形態では、医薬組成物は、ONC201 などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を約 50 mg ~ 約 60、70、80、90 もしくは 100 mg ; 約 60 mg ~ 約 70、80、90 もしくは 100 mg ; 約 70 mg ~ 約 80、90 もしくは 100 mg、約 80 mg ~ 約 90 もしくは 100 mg ; 約 90 mg ~ 約 100 mg ; 約 5 mg ~ 約 6、7、8、9 もしくは 10 mg ; 約 6 mg ~ 約 7、8、9 もしくは 10 mg ; 約 7 mg ~ 約 8、9 もしくは 10 mg、約 8 mg ~ 約 9 もしくは 10 mg ; 約 9 mg ~ 約 10 mg ; 約 0.5 mg ~ 約 0.6、0.7、0.8、0.9 もしくは 1 mg ; 約 0.6 mg ~ 約 0.7、0.8、0.9 もしくは 1 mg ; 約 0.7 mg ~ 約 0.8、0.9 もしくは 1 mg、約 0.8 mg ~ 約 0.9 もしくは 1 mg ; または約 0.9 mg ~ 約 1 mg の範囲の用量レベルで含む。

10

#### 【0175】

一実施形態では、医薬組成物は、ONC201 などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を約 1 mg / kg ~ 約 40 mg / kg ; 0.1 mg / kg ~ 約 4 mg / kg ; または 0.01 mg / kg ~ 約 0.40 mg / kg の範囲の用量で含む。一実施形態では、医薬組成物は、ONC201 などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を約 1、2、3、4、5、6、7、8 もしくは 9 mg / kg ~ 約 10、20、30 もしくは 40 mg / kg ; 約 10、11、12、13、14、15、16、17、18 もしくは 19 mg / kg ~ 約 20、30 もしくは 40 mg / kg ; 約 20、21、22、23、24、25、26、27、28 もしくは 29 mg / kg ~ 約 30 もしくは 40 mg / kg ; 約 30、31、32、33、34、35、36、37、38 もしくは 39 mg / kg ~ 約 40 mg / kg ; 約 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8 もしくは 0.9 mg / kg ~ 約 1、2、3 もしくは 4 mg / kg ; 約 1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8 もしくは 1.9 mg / kg ~ 約 2、3 もしくは 4 mg / kg ; 約 2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8 もしくは 2.9 mg / kg ~ 約 3 もしくは 4 mg / kg ; または約 3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8 もしくは 3.9 mg / kg ~ 約 4 mg / kg ; 約 0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09 mg / kg ~ 約 0.10、0.20、0.30 もしくは 0.40 mg / kg ; 約 0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18 もしくは 0.19 mg / kg ~ 約 0.20、0.30 もしくは 0.40 mg / kg ; 約 0.20、0.21、0.22、0.23、0.24、0.25、0.26、0.27、0.28 もしくは 0.29 mg / kg ~ 約 0.30 もしくは 0.40 mg / kg ; または約 0.30、0.31、0.32、0.33、0.34、0.35、0.36、0.37、0.38 もしくは 0.39 mg / kg ~ 約 0.40 mg / kg の範囲の用量レベルで含む。

20

30

40

#### 【0176】

一実施形態では、医薬組成物は、ONC201 などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を約 37.5 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 1500 mg / m<sup>2</sup> ; 約 37.5 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 150 mg / m<sup>2</sup> ; または約 0.4 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 15 mg / m<sup>2</sup> の範囲の用量で含む。一実施形態では、医薬組成物は、ONC201 などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を約 40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、12

50

0、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、1500  $\text{mg} / \text{m}^2$  ~ 約  $1500 \text{mg} / \text{m}^2$  ; 約 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 もしくは  $149 \text{mg} / \text{m}^2$  ~ 約  $150 \text{mg} / \text{m}^2$  ; または 約 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.1、11.5、12、12.5、13、13.5、14 もしくは  $14.5 \text{mg} / \text{m}^2$  ~ 約  $15 \text{mg} / \text{m}^2$  の範囲の用量で含む。

10

20

30

40

【0177】  
 VII . 剤形  
 【0178】

50

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

10

#### 【0179】

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

20

30

#### 【0180】

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

#### 【0181】

VIII. 使用方法

40

#### 【0182】

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

50

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

### 【0183】

*in vitro*モデル、動物モデルおよびヒト臨床試験では、化合物(1)(ONC201)には広範囲にわたる抗癌活性があり、あるとしてもわずかな有害作用を含めた低毒性、低遺伝毒性および経口バイオアベイラビリティを含めた高バイオアベイラビリティを有することがわかっている。これらの特徴があるため、ONC201および種々の類似体は、小児患者に特によく適している。これらの特徴があるため、ONC201および種

々の類似体は、高リスク患者の持続性の応答または安定疾患を確保する、または疾患再発を予防するのにも特によく適している。

【0184】

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

【0185】

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

10

20

【0186】

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

30

40

【0187】

一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法により、薬物間相互作用の可能性が減少する。一実施形態では、ONC201などのイミプリドンまたはその類似体は、別の薬学的に活性な薬剤と相互作用することが可能になる前に患者の体内から排出される。

【0188】

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

【0189】

50

本明細書に記載される方法および組成物は、任意の特定の動物種に限定されない。一実施形態では、本発明の方法に従い本明細書に記載される組成物を用いて治療する対象は、哺乳動物または非哺乳動物であり得る。一実施形態では、哺乳類に属する対象哺乳動物としては、限定はされないが、ヒト；非ヒト霊長類；マウス、ラットまたはモルモットなどのげっ歯類；ネコまたはイヌなどの飼育されたペット；ウマ、雌ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギまたはウサギが挙げられる。一実施形態では、非哺乳動物対象としては、限定はされないが、アヒル、ガチョウ、ニワトリまたはシチメンチョウなどの鳥類が挙げられる。一実施形態では、対象はヒトである。一実施形態では、対象は、いずれかの性別および任意の年齢のものであり得る。本組成物および方法は癌の予防に使用することもできる。本組成物および方法は免疫系の刺激にも使用することができる。

10

## 【0190】

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

## 【0191】

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

20

## 【0192】

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

30

## 【0193】

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

40

## 【0194】

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

## 【0195】

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

## 【0196】

50

一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法は、癌細胞での用量反応関係が、同じ組成物および方法の正常細胞での用量反応関係とは異なる。種々の濃度のONC 201で72時間処理した後の細胞生存率を測定することにより、正常細胞および腫瘍細胞の増殖および細胞死に対するONC 201の用量反応関係を求めた。試験した腫瘍には、ヒト結腸癌細胞系(HCT 116)、乳房腫瘍細胞系(MDA-MB-231)およびヒト初代膠芽腫細胞系(U87)を含めた。試験した正常細胞には、ヒト包皮線維芽細胞(HFF)、ヒト胎児肺線維芽(MRC-5)細胞およびヒト肺線維芽細胞系(WI-38)を含めた。陽性対照として1 μg/mLのドキシソルピシンを正常線維芽細胞に用いた。試験した正常細胞の細胞生存率は1~5 mg/mLのONC 201で少なくとも約75%であったのに対し、腫瘍細胞の生存率は同じONC 201濃度において有意に低かった(例えば、50%以下)。さらに、ONC 201濃度を約5 mg/mL超に増大させると、腫瘍細胞の生存率は25%未満まで低下したのに対し、正常細胞の生存率は約75%に保持された。化合物(1)(5 μM)またはDMSOで72時間処理し、処理後に完全無薬物培地での回復期間を設けた後、ヒト胎児肺線維芽(MRC-5)細胞の細胞生存率アッセイを実施した。ONC 201では細胞の回復がみられたが、DMSOではみられなかった。

【0197】

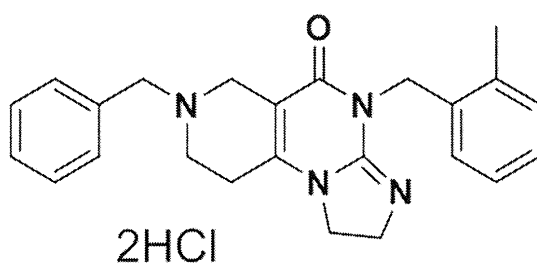
一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法は、対象の癌の治療に有用である。一実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法は、ヒト対象の癌の治療に有用である。一実施形態では、治療方法は、このような治療を必要とする対象に薬学的有効量のONC 201などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を投与することを含む。

【0198】

一実施形態では、治療方法は、このような治療を必要とする対象に(i)ONC 201などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む第一の治療剤を(ii)第二の治療剤と組み合わせて投与することを含み、第一の治療剤と第二の治療剤を同時に、または逐次的に投与する。第二の治療剤は、本明細書に開示される任意の薬学的に活性な薬剤を含めた任意の適切な治療剤であり得る。薬学的に許容されるONC 201塩としては、下記の二塩酸塩が挙げられる。

【0199】

【化17】



【0200】

本明細書に記載される組成物または投与計画では、ONC 201もしくはその類似体(構造式(10)の化合物を含む)の二塩酸塩または本開示の教示から明らかならに代わる二塩をONC 201またはその類似体と置き換え得ることが理解される。

【0201】

一実施形態では、治療方法は、このような治療を必要とする対象に相乗的な組合せ医薬を同時に、または逐次的に投与することを含み、相乗的な組合せ医薬は、(i)ONC 201などのイミプリドンもしくはその類似体またはその薬学的に許容される塩を含む第一の治療剤と、(ii)第二の治療剤とを含む。一実施形態では、治療方法は、このような治療を必要とする対象に治療上相乗効果のある量の第一の治療剤を第二の治療剤と組み合わせて同時に、または逐次的に投与することを含む。一実施形態では、治療方法は、この

10

20

30

40

50

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

【0202】

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

10

【0203】

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

20

30

【0204】

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

【0205】

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

40

【0206】

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

【0207】

50

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

【0208】

一実施形態では、治療方法は、I g A 骨髄腫；I g G 骨髄腫；I g M 骨髄腫；I g D 骨髄腫；I g E 骨髄腫；軽鎖骨髄腫；非分泌性骨髄腫；複雑核型急性転化期白血病；多発性骨髄腫／形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物および骨髄増殖性疾患からなる群より選択される骨髄腫を標的とする。

【0209】

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

10

【0210】

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

【0211】

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

20

【0212】

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

【0213】

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

30

【0214】

一実施形態では、治療方法は、末梢神経系の自己免疫障害および炎症性障害、例えば糖尿病を含めた代謝障害ならびにB 1 2 およびビタミン葉酸塩欠乏症、H I V の治療に用いる化学療法剤および薬剤、末梢神経損傷を引き起こす毒物、末梢性ニューロパチーおよび傍腫瘍性症候群を発症する癌、アルコール乱用、慢性腎疾患、神経圧迫およびその他の病変を引き起こす傷害、ライム病などの感染症、ギラン・バレー症候群、結合組織疾患、関節リウマチ、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、サルコイドーシスなどの特定の炎症状態、セリアック病、シャルコー・マリー・トゥース症候群などの遺伝性疾患、フリードライヒ運動失調ならびに／あるいは特定の原因はわからないが炎症および／または自己免疫の機序が発症の原因である特発性のものなどの種々の原因に基づく筋萎縮性側索硬化症（ルー・ゲーリック病）などの治療に有用である。

40

【0215】

一実施形態では、治療方法は、眼症状を発現する自己免疫障害および炎症性障害の治療に有用である。このような眼症状としては、限定はされないが、眼部瘢痕性類天疱瘡、モ

50

ーレン角膜潰瘍、種々の形態のブドウ膜炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、関節性多発動脈炎、再発性多発軟骨炎、ウェゲナー肉芽腫症、強皮症、ベーチェット病、ライター病、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎およびクローン病）および強直性脊椎炎、網膜色素変性、黄斑変性症、乾性角結膜炎、強膜炎、上強膜炎、角膜炎、周辺部角膜潰瘍ならびにあまり一般的ではない実体、例えば脈絡膜炎、網膜血管炎、上強膜小結節、網膜剥離および/または黄斑浮腫などが挙げられる。

【0216】

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

10

【0217】

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

20

【0218】

治療方法の一実施形態では、第二の治療剤は抗癌剤を含む。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤は、アシピシン、アクラルピシン、アコダゾール、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アンボマイシン、アメタントロン、アミフォスチン、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、亜ヒ酸、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテパ、アゾトマイシン、パチマスタット、ベンゾデバ、ベバシズマブ、ピカルタミド、ピサントレン、ピスナフィドジメシラート、ピゼレシン、プレオマイシン、プレキナル、プロピリミン、プスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カペシタピン、カラセミド、カルベチマー、カルボプラチン、カルムスチン、カルピシン、カルゼレシン、セデフィンゴール、セレコキシブ、クロラムブシル、シロレマイシン、シスプラチン、クラドリピン、メシル酸クリスナトール、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デシタピン、デキソルマプラチン、デザグアニン、メシル酸デザグアニン、ジアジクオン、ドセタキセル、ドキシソルピシン、ドロロキシフェン、ドロモスタノロン、デュアゾマイシン、エダトレキサート、エフロミチン(e fl o m i t h i n e)、エルサミトルシン、エンロプラチン、エンプロマート、エピプロピジン、エピルピシン、エルプロゾール、エソルピシン、エストラムスチン、エタニダゾール、エトポシド、エトプリン、ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルロシタピン、ホスキドン、ホストリエシン、フルベストラント、ゲムシタピン、ヒドロキシウレア、イダルピシン、イホスファミド、イルモホシン、インターロイキンII(組換えインターロイキンIIまたは

30

40

50

r I L 2を含む I L - 2 )、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 b、インターフェロン - n 1、インターフェロン - n 3、インターフェロン - I a、インターフェロンガンマ - I b、イプロプラチン、イリノテカン、ランレオチド、レトロゾール、ロイプロリド、リアロゾール、ロメトレキソール、ロムスチン、ロソキサントロン、マソプロコール、マイタンシン、メクロレタミン塩酸塩、メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトプリン、メツレデバ、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリン、ミトマルシン、マイトマイシン、ミトスペル、ミトタン、ミトキサントロン、ミコフェノール酸、ネララビン、ノコダゾール、ノガラマイシン、オルムナプラチン、オキシスラン、パクリタキセル、ペガスパルガーゼ、ペリオマイシン、ペンタムスチン、ペプロマイシン、ペルホスファミド、ピボプロマン、ピボスルファン、ピロキサントロン塩酸塩、プリカマイシン、プロメスタン、ポルフィマー、ポルフィロマイシン、プレドニムスチン、プロカルバジン、ピューロマイシン、ピラゾフリン、リボプリン、ログレチミド、サフィンゴール、セムスチン、シムトラゼン、スパルホサート、スパルソマイシン、スピロゲルマニウム、スピロムスチン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェヌル、タリソマイシン、タモキシフェン、テコガラシ、テガフル、テロキサントロン、テモポルフィン、テニボシド、テロキシロン、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾフリン、チラパザミン、トポテカン、トレミフェン、トレストロン、トリシリピン、トリメトレキサート、トリプトレリン、ツプロゾール、ウラシルマスタード、ウレデバ、バプレオチド、ベルテポルフィン、ピンラスチン、ピンクリスチン硫酸塩、ピンデシン、ピネピジン、ピングリシナート、ピンロイロシン、ピノレルピン、ピンロシジン、ピンゾリジン、ポロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、ゾレドロン酸、ゾルピシンおよびその組合せから選択される。

10

20

30

40

50

#### 【 0 2 1 9 】

治療方法の一実施形態では、第二の治療剤は、ホルモン類似体および抗ホルモン剤、アロマターゼ阻害剤、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト、増殖因子阻害剤、増殖因子抗体、増殖因子受容体抗体、チロシンキナーゼ阻害剤；代謝拮抗剤；抗腫瘍抗生物質；白金誘導体；アルキル化剤；抗有糸分裂剤；チューブリン阻害剤；PARP阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、タンパク質間相互作用阻害剤、MEK阻害剤、ERK阻害剤、IGF-1R阻害剤、Erbb受容体阻害剤、ラパマイシン類似体、アミフォスチン、アナグレリド、クロドロナート、フィルグラスチン (filgrastin)、インターフェロン、インターフェロン、ロイコボリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミソール、メスナ、ミトタン、パミドロン酸およびポルフィマー、2-クロロデスオキシアデノシン、2-フルオロデスオキシ-シチジン、2-メトキシエストラジオール、2C4, 3-アレチン、131-1-TM-601、3CPA、7-エチル-10ヒドロキシカンプトテシン、16-アザ-エポチロンB、A105972、A204197、アピラテロン、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アロベクチン-7、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナファイド、アントラピラゾール、AG-2037、AP-5280、アパジコン、アボミン、アラノース、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アウリスタチンPE、ABT-199 (ベネトクラックス)、ABT-263 (ナビトクラックス)、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、AMG-479 (ガニツマブ)、ARRY162、ARRY438162、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244 (セルメチニブ)、ARRY-704/AZD-8330、AR-12、AR-42、AS-703988、AXL-1717、AZD-8055、AZD-5363、AZD-6244、ARQ-736、ARQ680、AS-703026 (プリマセルチブ (primasertib))、アバスチン、AZD-2014、アザシチジン、アザエポチロンB、アゾナフィド、BAY-43-9006、BAY80-6946、BBR-3464、BBR-3576、ベバシズマブ、BEZ-235、ニクエン酸ピリコダール、BCX-1777、BKM-120、プレオシン、BLP-25、BMS-18447

6、BMS - 247550、BMS - 188797、BMS - 275291、BMS - 6  
 63513、BMS - 754807、BNP - 1350、BNP - 7787、BI BW 2  
 992 (アフチニブ、トムトボク)、BIBF1120 (バルガテフ)、BI8368  
 45、BI2536、BI6727、BI836845、BI847325、BI853  
 520、BUB - 022、プレオマイシン酸、プレオマイシンA、プレオマイシンB、プ  
 リバニブ、プリオシタチン - 1、ボルテゾミブ、プロスタリシン、プスルファン、BYL  
 - 719、CA - 4プロドラッグ、CA - 4、CapCell、カルシトリオール、カネ  
 ルチニブ、カンホスファミド、カペシタピン、カルボキシフタラトプラチン、CC1 - 7  
 79、CC - 115、CC - 223、CEP - 701、CEP - 751、CBT - 1セフ  
 イキシム、セフラトニン、セフトリアキソン、セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチ  
 ン、CH4987655 / RO - 4987655、クロロトリアニセン、シレンジタイド  
 、シクロスポリン、CDA - II、CDC - 394、CKD - 602、CKI - 27、ク  
 ロファラビン、コルヒチン、コンプレタスタチンA4、COT阻害剤、CHS - 828、  
 CH - 5132799、CLL - Thera、CMT - 3クリプトフィシン52、CTP  
 - 37、CTLA - 4モノクローナル抗体、CP - 461、CV - 247、シアノモルホ  
 リノドキシソルピシン、シタラビン、D24851、デシタピン、デオキシソルピシン、デオ  
 キシルピシン、デオキシコホルマイシン、デブシペプチド、デスオキシエボチロンB、デ  
 キサメタゾン、デクスラゾキサネト (dexrazoxane)、ジエチルスチルベス  
 トロール、ジフロモテカン、ジドックス、DMDC、ドラスタチン10、ドラニダゾール  
 、DS - 7423、E7010、E - 6201、エダトレキサート、エドトレオチド、エ  
 ファプロキシラル、エフロルニチン、EGFR阻害剤、EKB - 569、EKB - 509  
 、エンザスタウリン、エンザルタミド、エルサミトルシン、エボチロンB、エブラツズマ  
 ブ、ER - 86526、エルロチニブ、ET - 18 - 0CH3、エチニルシチジン、エチ  
 ニルエストラジオール、エクサテカン、エクサテカンメシラート、エキセメスタン、エク  
 シスリンド、フェンレチニド、フィギツムマブ、フロクスウリジン、葉酸、FOLFOX  
 、FOLFOX4、FOLFIRI、ホルメスタン、フォテムスチン、ガラルピシン、ガ  
 リウムマルトラート、ゲフィニチブ (gefitinib)、ゲムツズマブ、ギマテカン  
 、グルフォスファミド、GCS - 100、GDC - 0623、GDC - 0941 (ピクト  
 レリシブ)、GDC - 0980、GDC - 0032、GDC - 0068、GDC - 034  
 9、GDC - 0879、G17DT免疫原、GMK、GPX - 100、gp100 - ペプ  
 チドワクチン、GSK - 5126766、GSK - 690693、GSK - 112021  
 2 (トラメチニブ)、GSK - 2118436 (ダブラフェニブ)、GSK - 21264  
 58、GSK - 2132231A、GSK - 2334470、GSK - 2110183、  
 GSK - 2141795、GW2016、グラニセトロン、ハーセプチン、ヘキサメチル  
 メラミン、ヒスタミン、ホモハリントニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシウレア、ヒドロキ  
 シプロゲステロンカプロン酸エステル、イバンドロン酸、イブリツモマブ、イダトレキサ  
 ート (idatrexate)、イデネストロール (ideneustrol)、IDN -  
 5109、IGF - 1R阻害剤、IMC - 1C11、IMC - A12 (シクスツムマブ)  
 、イムノール、インジスラム、インターフェロン - 2a、インターフェロン - 2b、  
 ペグ化インターフェロン - 2b、インターロイキン - 2、INK - 1117、INK -  
 128、INSM - 18、イオナファルニブ、イピリムマブ、イプロプラチン、イロフル  
 ベン、イソホモハリコンドリン - B、イソフラボン、イソトレチノイン、イクサベピロン  
 、JRX - 2、JSF - 154、J - 107088、コンジュゲートエストロゲン、カハ  
 リドF、ケトコナゾール、KW - 2170、KW - 2450、ロバプラチン、レフルノミ  
 ド、レノグラスチム、ロイプロリド、ロイボレリン (leuporelin)、レキシド  
 ロナム、LGD - 1550、リネゾリド、ルテチウムテキサフィリン、ロメトレキソール  
 、ロソキサントロン、LU223651、ルルトテカン、LY - S6AKT1、LY - 2  
 780301、マホスファミド、マリマスタット、メクロロエタミン、MEK阻害剤、MEK  
 - 162、メチルテストステロン、メチルプレドニゾロン、MEDI - 573、ME  
 N - 10755、MDX - H210、MDX - 447、MDX - 1379、MGV、ミド

10

20

30

40

50

スタウリン、ミノドロン酸、マイトマイシン、ミボプリン、MK - 2206、MK - 0646 (ダロツズマブ)、MLN518、モテクサフィンガドリニウム、MS - 209、MS - 275、MX6、ネリドロン酸、ネラチニブ、ネクサパール、ネオバスタット、ニコチニブ、ニメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキセド、ノレリン、N - アセチルシステイン、06 - ベンジルグアニン、オブリメルセン、オメブラゾール、オンコファージ、オンコVEXGM - CSF、オルミプラチン、オルタタキセル、OX44抗体、OSI - 027、OSI - 906 (リンシチニブ)、4 - 1BB抗体、オキサントラゾール、エストロゲン、パニツムマブ、パツピロン、ペグフィルグラスチム、PCK - 3145、ペグフィルグラスチム、PBI - 1402、PBI - 05204、PDO325901、PD - 1抗体、PEG - パクリタキセル、アルブミン安定化パクリタキセル、PEP - 005、PF - 05197281、PF - 05212384、PF - 04691502、PHT - 427、P - 04、PKC412、P54、PI - 88、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントリクス、ペリフォシン、ペリリルアルコール、ペルツズマブ、PI3K阻害剤、PI3K/mTOR阻害剤、PG - TXL、PG2、PLX - 4032/RO - 5185426 (ベムラフェニブ)、PLX - 3603/RO - 5212054、PT - 100、PWT - 33597、PX - 866、ピコプラチン、ピバロイルオキシメチルブチラート、ピクサントロン、フェノキシジオールO、PKI166、プレビトレキセド、プリカマイシン、ポリプレニン酸、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プレドニゾロン、キナメド、キヌプリスチン、R115777、RAF - 265、ラモセトロン、ランビルナーゼ、RDEA - 119/BAY869766、RDEA - 436、レベッカマイシン類似体、受容体チロシンキナーゼ (RTK) 阻害剤、レビミド、RG - 7167、RG - 7304、RG - 7421、RG - 7321、RG7440、リゾキシシン、rhu - MAb、リンファパート、リセドロン酸、リツキシマブ、ロバツムマブ、ロフェコキシブ、RO - 31 - 7453、RO - 5126766、RO - 5068760、RPR109881A、ルビダゾン、ルビテカン、R - フルルビプロフェン、RX - 0201、S - 9788、サルバルピシン、SAHA、サルグラモスチム、サトラブラチン、SB408075、Se - 015/Ve - 015、SU5416、SU6668、SDX - 101、セムスチン、セオカルシトール、SM - 11355、SN - 38、SN - 4071、SR - 27897、SR - 31747、SR - 13668、SRL - 172、ソラフェニブ、スピロプラチン、スクアラミン、スベラニロヒドロキサム酸、スーテント、T900607、T138067、TAK - 733、TAS - 103、タセジナリン、タラボルフィン、タルセバ、タリキタル (tariquitar)、タシスラム、タキソテール、タキソプレキシシン、タザロテン、テガフル、テモゾラミド、テスミリフェン、テストステロン、テストステロンプロピオン酸エステル、テスミリフェン、テトラブラチン、テトロドトキシシン、テザシタピン、サリドマイド、テラルクス、テラルピシン、サイマルファシン、チメクタシン、チアゾフリン、ティピファニブ、チラバザミン、トクラデシン、トムデックス、トレモフィン (toremofin)、トラベクテジン、TransMID - 107、トランスレチン酸 (transretinic acid)、トラスズツマブ (traszutumab)、トレメリムマブ、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリシリピン、トリメトレキサート、TLK - 286TXD258、タイカーブ/タイバーブ、ウロシジン、バルルピシン、パタラニブ、ピンクリスチン、ピンフルニン、ビルリジン、WX - UK1、WX - 554、ベクティピックス、ゼローダ、XELOX、XL - 147、XL - 228、XL - 281、XL - 518/R - 7420/GDC - 0973、XL - 765、YM - 511、YM - 598、ZD - 4190、ZD - 6474、ZD - 4054、ZD - 0473、ZD - 6126、ZD - 9331、ZD1839、ZSTK - 474、ゾレドロナート、ゾスキダルならびにその組合せから選択される。

【0220】

治療方法の一実施形態では、第二の治療剤は、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、酢酸メゲストロール、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、アミノグルテチミド、酢酸シプロテロン、フィナスチリド、ブセレリン酢酸塩、フ

ルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチドおよびその組合せから選択される。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤はLHRHアゴニストおよびLHRHアンタゴニストから選択される。一実施形態では、LHRHアゴニストは、ゴセレリン酢酸塩、ルプロリド酢酸塩 (luprolide acetate)、トリプトレリンパモ酸塩およびその組合せから選択される。一実施形態では、第二の治療剤は、デガレリクス、セトロレリクス、アバレリクス、オザレリクス、デガレリクスおよびその組合せから選択されるLHRHアンタゴニストを含む。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤は、増殖因子阻害剤を含む。一実施形態では、増殖因子阻害剤は、血小板由来増殖因子 (PDGF)、線維芽細胞増殖因子 (FGF)、血管内皮増殖因子 (VEGF)、上皮増殖因子 (EGF)、インスリン様増殖因子 (IGF)、ヒト上皮増殖因子 (HER)、肝細胞増殖因子 (HGF) およびその組合せの阻害剤から選択される。一実施形態では、ヒト上皮増殖因子 (HER) は、HER2、HER3およびHER4から選択される。

10

## 【0221】

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

20

## 【0222】

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

30

40

50

テカン、イリノテカン、ミトキサントロンおよびその組合せから選択される。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤は、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤を含む。治療方法の一実施形態では、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤は、PDK1阻害剤、B-Raf阻害剤、mTOR阻害剤、mTORC1阻害剤、PI3K阻害剤、mTOR/PI3K二重阻害剤、STK33阻害剤、AKT阻害剤、PLK1阻害剤、CDK阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤およびその組合せから選択される。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤はチロシンキナーゼ阻害剤を含む。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤はPTK2/FAK阻害剤を含む。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤はタンパク質間相互作用阻害剤を含む。治療方法の一実施形態では、タンパク質間相互作用阻害剤は、IAP、Mcl-1、MDM2/MDMXおよびその組合せから選択される。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤はラパマイシン類似体を含む。治療方法の一実施形態では、ラパマイシン類似体は、エベロリムス、テムシロリムス、リダフォロリムス、シロリムスおよびその組合せから選択される。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤は、アミフォスチン、アナグレリド、クロドロナート、フィルグラスチン (filgrastin)、インターフェロン、インターフェロン、ロイコボリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミソール、メスナ、ミトタン、パミドロン酸およびポルフィマーならびにその組合せから選択される。治療方法の一実施形態では、第二の治療剤は、2-クロロデスオキシアデノシン、2-フルオロデスオキシ-シチジン、2-メトキシエストラジオール、2C4, 3-アレチン、131-1-TM-601、3CPA、7-エチル-10ヒドロキシカンプトテシン、16-アザ-エポチロンB、A105972、A204197、アビラテロン、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アロベクチン-7、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナファイド、アントラピラゾール、AG-2037、AP-5280、アパジコン、アポミン、アラノース、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アウリスタチンPE、ABT-199 (ベネトクラックス)、ABT-263 (ナビトクラックス)、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、AMG-479 (ガニツマブ)、ARRY162、ARRY438162、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244 (セルメチニブ)、ARRY-704/AZD-8330、AR-12、AR-42、AS-703988、AXL-1717、AZD-8055、AZD-5363、AZD-6244、ARQ-736、ARQ680、AS-703026 (プリマセルチブ (primaser tib))、アバスチン、AZD-2014、アザシチジン、アザエポチロンB、アゾナフィド、BAY-43-9006、BAY80-6946、BBR-3464、BBR-3576、ベバシズマブ、BEZ-235、ニクエン酸ピリコダル、BCX-1777、BKM-120、プレオシン、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BMS-663513、BMS-754807、BNP-1350、BNP-7787、BIBW2992 (アフアチニブ、トムトボク)、BIBF1120 (バルガテフ)、BI836845、BI2536、BI6727、BI836845、BI847325、BI853520、BUB-022、プレオマイシン酸、プレオマイシンA、プレオマイシンB、プリバニブ、プリオシタチン-1、ボルテゾミブ、プロスタリシン、プスルファン、BYL-719、CA-4プロドラッグ、CA-4、CapCell、カルシトリオール、カネルチニブ、カンホスファミド、カペシタビン、カルボキシフタラトプラチン、CC1-779、CC-115、CC-223、CEP-701、CEP-751、CBT-1セフィキシム、セフラトニン、セフトリアキソン、セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチン、CH4987655/RO-4987655、クロトリアニセン、シレンジタイド、シクロスポリン、CDA-II、CDC-394、CKD-602、CKI-27、クロファラビン、コルヒチン、コンプレタスタチンA4、COT阻害剤、CHS-828、CH-5132799、CLL-Thera、CMT-3クリプトフィシン52、CTP-37、CTLA-4モノクローナル抗体、CP-461、CV-247、シアノモルホリノドキシソルピシン、シタラビン、D24851、デシタビン、デオキシソルピシン、デオキシシルピシン、デオキシコホルマイシン、デブシペプチ

10

20

30

40

50

ド、デスオキシエポチロンB、デキサメタゾン、デクスラゾキサネト (dexrazoxane)、ジエチルスチルベストロール、ジフロモテカン、ジドックス、DMDC、ドラスタチン10、ドラニダゾール、DS-7423、E7010、E-6201、エダトレキサート、エドトレオチド、エファプロキシラル、エフロルニチン、EGFR阻害剤、EKB-569、EKB-509、エンザスタウリン、エンザルタミド、エルサミトルシン、エポチロンB、エブラツズマブ、ER-86526、エルロチニブ、ET-18-0CH3、エチニルシチジン、エチニルエストラジオール、エクサテカン、エクサテカンメシラート、エキセメスタン、エクシスリンド、フェンレチニド、フィギツムマブ、フロクスウリジン、葉酸、FOLFOX、FOLFOX4、FOLFIRI、ホルメスタン、フォテムスチン、ガラルピシン、ガリウムマルトラート、ゲフィニチブ (gefinitinib)、ゲムツズマブ、ギマテカン、グルフォスファミド、GCS-100、GDC-0623、GDC-0941 (ピクトレリシブ)、GDC-0980、GDC-0032、GDC-0068、GDC-0349、GDC-0879、G17DT免疫原、GMK、GPX-100、gp100-ペプチドワクチン、GSK-5126766、GSK-690693、GSK-1120212 (トラメチニブ)、GSK-2118436 (ダブルフェニブ)、GSK-2126458、GSK-2132231A、GSK-2334470、GSK-2110183、GSK-2141795、GW2016、グラニセトロン、ハーセプチン、ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン、ホモハリントニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシウレア、ヒドロキシプロゲステロンカブロン酸エステル、イバンドロン酸、イブリツモマブ、イダトレキサート (idatrexate)、イデネストロール (ideneestrol)、IDN-5109、IGF-1R阻害剤、IMC-1C11、IMC-A12 (シクストムマブ)、イムノール、インジスラム、インターフェロン-2a、インターフェロン-2b、ペグ化インターフェロン-2b、インターロイキン-2、INK-1117、INK-128、INSM-18、イオナファルニブ、イピリムマブ、イプロプラチン、イロフルベン、イソホモハリコンドリン-B、イソフラボン、イソトレチノイン、イクサベピロン、JRX-2、JSF-154、J-107088、コンジュゲートエストロゲン、カハリドF、ケトコナゾール、KW-2170、KW-2450、ロバプラチン、レフルノミド、レノグラスチム、ロイプロリド、ロイボレリン (leuporelin)、レキシドロナム、LGD-1550、リネゾリド、ルテチウムテキサフィリン、ロメトレキソール、ロソキサントロン、LU223651、ルルトテカン、LY-S6AKT1、LY-2780301、マホスファミド、マリマスタット、メクロロエタミン、MEK阻害剤、MEK-162、メチルテストステロン、メチルプレドニゾロン、MEDI-573、MEN-10755、MDX-H210、MDX-447、MDX-1379、MGV、ミドスタウリン、ミノドロロン酸、マイトマイシン、ミボプリン、MK-2206、MK-0646 (ダロツズマブ)、MLN518、モテクサフィンガドリニウム、MS-209、MS-275、MX6、ネリドロロン酸、ネラチニブ、ネクサバル、ネオバスタット、ニロチニブ、ニメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキセド、ノレリン、N-アセチルシステイン、06-ベンジルグアニン、オブリメルセン、オメブラゾール、オンコファージ、オンコVEXGM-CSF、オルミプラチン、オルタタキセル、OX44抗体、OSI-027、OSI-906 (リンシチニブ)、4-1BB抗体、オキサントラゾール、エストロゲン、パニツムマブ、パツピロン、ペグフィルグラスチム、PCK-3145、ペグフィルグラスチム、PBI-1402、PBI-05204、PDO325901、PD-1抗体、PEG-バクリタキセル、アルブミン安定化バクリタキセル、PEP-005、PF-05197281、PF-05212384、PF-04691502、PHT-427、P-04、PKC412、P54、PI-88、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントリクス、ペリフォシン、ペリリルアルコール、ペルツズマブ、PI3K阻害剤、PI3K/mTOR阻害剤、PG-TXL、PG2、PLX-4032/RO-5185426 (ベムラフェニブ)、PLX-3603/RO-5212054、PT-100、PWT-33597、PX-866、ピコプラチン、ピバ

10

20

30

40

50

ロイルオキシメチルブチラート、ピクサントロン、フェノキシジオールO、PKI166、プレビトレキセド、プリカマイシン、ポリブレン酸、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プレドニゾロン、キナメド、キヌプリスチン、R115777、RAF-265、ラモセトロン、ランピルナーゼ、RDEA-119/BAY869766、RDEA-436、レベッカマイシン類似体、受容体チロシンキナーゼ(RTK)阻害剤、レビミド、RG-7167、RG-7304、RG-7421、RG-7321、RG7440、リゾキシシン、rhu-MAb、リンファバート、リセドロン酸、リツキシマブ、ロバツムマブ、ロフェコキシブ、RO-31-7453、RO-5126766、RO-5068760、RPR109881A、ルビダゾン、ルビテカン、R-フルルビプロフェン、RX-0201、S-9788、サバルピシン、SAHA、サルグラモスチム、サトラブラチン、SB408075、Se-015/Ve-015、SU5416、SU6668、SDX-101、セムスチン、セオカルシトール、SM-11355、SN-38、SN-4071、SR-27897、SR-31747、SR-13668、SRL-172、ソラフェニブ、スピロプラチン、スクアラミン、スベラニロヒドロキサム酸、スーテント、T900607、T138067、TAK-733、TAS-103、タセジナリン、タラポルフィン、タルセバ、タリキタル(tariquitar)、タシスラム、タキソテール、タキソプレキシシン、タザロテン、テガフル、テモゾラミド、テスミリフェン、テストステロン、テストステロンプロピオン酸エステル、テスミリフェン、テトラプラチン、テトロドトキシシン、テザシタピン、サリドマイド、テラルクス、テラルピシン、サイマルファシン、チメクタシン、チアゾフリン、ティピファニブ、チラパザミン、トクラデシン、トムデックス、トレモフィン(toremofin)、トラベクテジン、TransMID-107、トランスレチン酸(transretinic acid)、トラスズツマブ(traszutumab)、トレメリムマブ、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリシリピン、トリメトレキサート、TLK-286TXD258、タイカーブ/タイパーブ、ウロシジン、バルルピシン、バタラニブ、ピンクリスチン、ピンフルニン、ビルリジン、WX-UK1、WX-554、ベクティピックス、ゼローダ、XELOX、XL-147、XL-228、XL-281、XL-518/R-7420/GDC-0973、XL-765、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZD1839、ZSTK-474、ゾレドロナート、ゾスキダルおよびその組合せから選択される。

### 【0223】

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

### 【0224】

医薬組成物を任意の適切な投与経路により対象に投与し得る。一実施形態では、医薬組成物を対象に経口、非経口、経皮または経粘膜投与する。一実施形態では、医薬組成物を対象に非経口投与する。一実施形態では、医薬組成物を静脈内(IV)、皮下(SC)、

および筋肉内（IM）からなる群より選択される非経口経路により対象に投与する。一実施形態では、医薬組成物を直腸内および経皮から選択される投与経路により対象に投与する。一実施形態では、医薬組成物を無菌液剤、懸濁剤、坐剤、錠剤およびカプセル剤からなる群より選択される剤形で対象に投与される。一実施形態では、医薬組成物は、錠剤、カプレット、カプセル剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤およびエリキシル剤からなる群より選択される経口剤形で対象に投与する。一実施形態では、医薬組成物を錠剤、ハードシェルカプセル剤、軟ゼラチンカプセル剤、ビーズ、顆粒剤、凝集物、粉末剤、ゲル剤、固形剤および半固形剤からなる群より選択される経口剤形で対象に投与する。

【0225】

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

10

【0226】

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

20

【0227】

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

30

40

【0228】

一実施形態では、治療方法は、このような治療を必要とする対象に（i）ONC201などのイミブリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む化合物を含む第

50

一の治療剤を ( i i ) 第二の治療剤と組み合わせて投与することを含み、第一の治療剤と第二の治療剤を同時に、または逐次的に投与し；生体試料中のプロテアソーム活性の発現をアッセイすることをさらに含む。一実施形態では、プロテアソーム活性は、キモトリシン ( c h y m o t r y s i n ) 様、トリプシン様および/またはカスパーゼ様活性であり得る。一実施形態では、生体試料は、腫瘍、末梢血単核球または皮膚細胞であり得る。生体試料は、薬物の投与前、投与時または投与後に採取し得る。一実施形態では、治療方法は、プロテアソーム活性の約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95% または約 100% の障害が達成されるよう用量を調整することをさらに含む。一実施形態では、治療方法は、プロテアソーム活性の少なくとも 20%、少なくとも 25%、少なくとも 30%、少なくとも 35%、少なくとも 40%、少なくとも 45%、少なくとも 50%、少なくとも 55%、少なくとも 60%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90% または少なくとも 95% の障害が達成されるよう用量を調整することをさらに含む。一実施形態では、治療方法は、プロテアソーム活性の約 20% ~ 約 30%、約 30% ~ 約 40%、約 40% ~ 約 50%、約 50% ~ 約 60%、約 60% ~ 約 70%、約 70% ~ 約 80%、約 80% ~ 約 90% または 90% 超の障害が達成されるよう用量を調整することをさらに含む。

#### 【 0 2 2 9 】

一態様では、治療を必要とする対象に O N C 2 0 1 などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩 (例えば、二塩または三塩) を含む第一の治療剤と第二の治療剤との組合せを投与することを含む治療方法が本発明により提供され、この方法は、

( i ) 対象に第一の治療剤を投与すること；

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

( i i i ) 対象に第二の治療剤を投与すること

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

#### 【 0 2 3 0 】

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

## 【0231】

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

## 【0232】

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

## 【0233】

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

## 【0234】

一実施形態では、第一の治療剤を対象に投与した後の対象の血液（全血、血漿または血清）中の同治療剤の最大濃度（「 $C_{max}$ 」）は、約1000、1010、1020、1030、1040、1050、1060、1070、1080、1090、1100、1110、1120、1130、1140、1150、1160、1170、1180、1190、1200、1210、1220、1230、1240、1250、1260、1270、1280、1290、1300、1310、1320、1330、1340、1350、1360、1370、1380、1390、1400、1410、1420、1430、1440、1450、1460、1470、1480もしくは1490 ng/dL～約1500 ng/dL；約100、101、102、103、104、105、10

10

20

30

40

50

6、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148もしくは149 ng / d L ~ 約150 ng / d L ; または約10、10.5、11、11.5、120、12.5、13、13.5、14もしくは14.5 ng / d L ~ 約15 ng / d L の C<sub>max</sub> である。

【0235】

一実施形態では、第一の治療剤の投与後の対象の血液（全血、血漿または血清）中のその最大濃度（「C<sub>max</sub>」）は、約1000、1010、1020、1030、1040、1050、1060、1070、1080、1090、1100、1110、1120、1130、1140、1150、1160、1170、1180、1190、1200、1210、1220、1230、1240、1250、1260、1270、1280、1290、1300、1310、1320、1330、1340、1350、1360、1370、1380、1390、1400、1410、1420、1430、1440、1450、1460、1470、1480もしくは1490 ng / mL ~ 約1500 ng / mL ; 約100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148もしくは149 ng / mL ~ 約150 ng / mL ; または約10、10.5、11、11.5、120、12.5、13、13.5、14もしくは14.5 ng / mL ~ 約15 ng / mL の C<sub>max</sub> である。

10  
20

【0236】

一実施形態では、第一の治療剤の投与後の対象の血液（全血、血漿または血清）中のその最大濃度（「C<sub>max</sub>」）は、約1000、1010、1020、1030、1040、1050、1060、1070、1080、1090、1100、1110、1120、1130、1140、1150、1160、1170、1180、1190、1200、1210、1220、1230、1240、1250、1260、1270、1280、1290、1300、1310、1320、1330、1340、1350、1360、1370、1380、1390、1400、1410、1420、1430、1440、1450、1460、1470、1480または1490 ng / d L から選択される。一実施形態では、第一の治療剤の投与後の対象の血液（全血、血漿または血清）中のその最大濃度（「C<sub>max</sub>」）C<sub>max</sub> は、約100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148または149 ng / d L から選択される。一実施形態では、第一の治療剤の投与後の C<sub>max</sub> は、約10、10.5、11、11.5、120、12.5、13、13.5、14または14.5 ng / d L から選択される。

30  
40

【0237】

一実施形態では、第一の治療剤の投与後の C<sub>max</sub> は、約1000、1010、1020、1030、1040、1050、1060、1070、1080、1090、1100、1110、1120、1130、1140、1150、1160、1170、1180、1190、1200、1210、1220、1230、1240、1250、1260、1270、1280、1290、1300、1310、1320、1330、1340、1350、1360、1370、1380、1390、1400、1410、1420、1430、1440、1450、1460、1470、1480または1490 ng

50

/mLから選択される。一実施形態では、第一の治療剤の投与後のC<sub>max</sub>は、約100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148または149 ng/mLから選択される。一実施形態では、第一の治療剤の投与後のC<sub>max</sub>は、約10、10.5、11、11.5、120、12.5、13、13.5、14または14.5 ng/mLから選択される。

【0238】

一実施形態では、第一の治療剤の投与後のC<sub>max</sub>は、約85、95、105、115、125、135、145、155、165、175、185、195、205、215、225、235、245、255、265、275、285、295、305、315、325、335、345、355、365、375、385、395、405、415、425、435、445、455、465、475、485、495、505、515、525、535、545、555、565、575、585、595、605、615、625、635、645、655、665、675、685、695、705、715、725、735、745、755、765、775、785、795、805、815、825、835、845、855、865、875、885、895、905、915、925、935、945、955、965、975、985、995、1005、1015、1025、1035、1045、1055、1065、1075、1085、1095、1105、1115、1125、1135、1145、1155、1165、1175、1185、1195、1205、1215、1225、1235、1245、1255、1265、1275、1285、1295、1305、1315、1325、1335、1345、1355、1365、1375、1385、1395、1405、1415、1425、1435、1445、1455、1465、1475、1485、1495または1500 ng/dLから選択される。一実施形態では、第一の治療剤の投与後のC<sub>max</sub>は、約8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148または149 ng/dLから選択される。一実施形態では、第一の治療剤の投与後のC<sub>max</sub>は、約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14または14.5 ng/dLから選択される。

【0239】

一実施形態では、第一の治療剤の投与後のC<sub>max</sub>は、約85、95、105、115、125、135、145、155、165、175、185、195、205、215、225、235、245、255、265、275、285、295、305、315、325、335、345、355、365、375、385、395、405、415、425、435、445、455、465、475、485、495、505、515、525、535、545、555、565、575、585、595、605、615

10

20

30

40

50

、 6 2 5、 6 3 5、 6 4 5、 6 5 5、 6 6 5、 6 7 5、 6 8 5、 6 9 5、 7 0 5、 7 1 5  
 、 7 2 5、 7 3 5、 7 4 5、 7 5 5、 7 6 5、 7 7 5、 7 8 5、 7 9 5、 8 0 5、 8 1 5  
 、 8 2 5、 8 3 5、 8 4 5、 8 5 5、 8 6 5、 8 7 5、 8 8 5、 8 9 5、 9 0 5、 9 1 5  
 、 9 2 5、 9 3 5、 9 4 5、 9 5 5、 9 6 5、 9 7 5、 9 8 5、 9 9 5、 1 0 0 5、 1 0  
 1 5、 1 0 2 5、 1 0 3 5、 1 0 4 5、 1 0 5 5、 1 0 6 5、 1 0 7 5、 1 0 8 5、 1 0  
 9 5、 1 1 0 5、 1 1 1 5、 1 1 2 5、 1 1 3 5、 1 1 4 5、 1 1 5 5、 1 1 6 5、 1 1  
 7 5、 1 1 8 5、 1 1 9 5、 1 2 0 5、 1 2 1 5、 1 2 2 5、 1 2 3 5、 1 2 4 5、 1 2  
 5 5、 1 2 6 5、 1 2 7 5、 1 2 8 5、 1 2 9 5、 1 3 0 5、 1 3 1 5、 1 3 2 5、 1 3  
 3 5、 1 3 4 5、 1 3 5 5、 1 3 6 5、 1 3 7 5、 1 3 8 5、 1 3 9 5、 1 4 0 5、 1 4  
 1 5、 1 4 2 5、 1 4 3 5、 1 4 4 5、 1 4 5 5、 1 4 6 5、 1 4 7 5、 1 4 8 5、 1 4  
 9 5または1 5 0 0 n g / m Lから選択される。一実施形態では、第一の治療剤の投与後  
 のC<sub>m a x</sub>は、約8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、1  
 9、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32  
 、 3 3、 3 4、 3 5、 3 6、 3 7、 3 8、 3 9、 4 0、 4 1、 4 2、 4 3、 4 4、 4 5、  
 4 6、 4 7、 4 8、 4 9、 5 0、 5 1、 5 2、 5 3、 5 4、 5 5、 5 6、 5 7、 5 8、 5  
 9、 6 0、 6 1、 6 2、 6 3、 6 4、 6 5、 6 6、 6 7、 6 8、 6 9、 7 0、 7 1、 7 2  
 、 7 3、 7 4、 7 5、 7 6、 7 7、 7 8、 7 9、 8 0、 8 1、 8 2、 8 3、 8 4、 8 5、  
 8 6、 8 7、 8 8、 8 9、 9 0、 9 1、 9 2、 9 3、 9 4、 9 5、 9 6、 9 7、 9 8、 9  
 9、 1 0 0、 1 0 1、 1 0 2、 1 0 3、 1 0 4、 1 0 5、 1 0 6、 1 0 7、 1 0 8、 1 0  
 9、 1 1 0、 1 1 1、 1 1 2、 1 1 3、 1 1 4、 1 1 5、 1 1 6、 1 1 7、 1 1 8、 1 1  
 9、 1 2 0、 1 2 1、 1 2 2、 1 2 3、 1 2 4、 1 2 5、 1 2 6、 1 2 7、 1 2 8、 1 2  
 9、 1 3 0、 1 3 1、 1 3 2、 1 3 3、 1 3 4、 1 3 5、 1 3 6、 1 3 7、 1 3 8、 1 3  
 9、 1 4 0、 1 4 1、 1 4 2、 1 4 3、 1 4 4、 1 4 5、 1 4 6、 1 4 7、 1 4 8または  
 1 4 9 n g / m Lから選択される。一実施形態では、第一の治療剤の投与後のC<sub>m a x</sub>は  
 、 約1、 1 . 5、 2、 2 . 5、 3、 3 . 5、 4、 4 . 5、 5、 5 . 5、 6、 6 . 5、 7、  
 7 . 5、 8、 8 . 5、 9、 9 . 5、 1 0、 1 0 . 5、 1 1、 1 1 . 5、 1 2、 1 2 . 5、  
 1 3、 1 3 . 5、 1 4または1 4 . 5 n g / m Lから選択される。

10

20

#### 【0240】

一実施形態では、第一の治療剤を対象に投与した後のそのC<sub>m a x</sub>は、約85 n g / d  
 L ~ 1 5 0 0 n g / d L ; 約 8 . 5 n g / d L ~ 1 5 0 n g / d L ; または約 0 . 8 5 n  
 g / d L ~ 1 5 n g / d L の範囲内にある。一実施形態では、第一の治療剤を投与した後  
 の対象の血液(全血、血漿または血清)中のそのC<sub>m a x</sub>は、約85、95、105、1  
 15、125、135、145、155、165、175、185、195、205、2  
 15、225、235、245、255、265、275、285、295、305、3  
 15、325、335、345、355、365、375、385、395、405、4  
 15、425、435、445、455、465、475、485、495、505、5  
 15、525、535、545、555、565、575、585、595、605、6  
 15、625、635、645、655、665、675、685、695、705、7  
 15、725、735、745、755、765、775、785、795、805、8  
 15、825、835、845、855、865、875、885、895、905、9  
 15、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も  
 しくは1495 n g / d L ~ 約 1 5 0 0 n g / d L ; 約 8、 9、 1 0、 1 1、 1 2、 1 3  
 、 1 4、 1 5、 1 6、 1 7、 1 8、 1 9、 2 0、 2 1、 2 2、 2 3、 2 4、 2 5、 2 6、  
 2 7、 2 8、 2 9、 3 0、 3 1、 3 2、 3 3、 3 4、 3 5、 3 6、 3 7、 3 8、 3 9、 4

30

40

50

0、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もしくは149 ng / dL ~ 約150 ng / dL ; または約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14もしくは14.5 ng / dL ~ 約15 ng / dL から選択される。

10

## 【0241】

一実施形態では、第一の治療剤の投与後の  $C_{max}$  は、約85 ng / mL ~ 1500 ng / mL ; 約8.5 ng / mL ~ 150 ng / mL ; または約0.85 ng / mL ~ 15 ng / mL の範囲内にある。一実施形態では、第一の治療剤の投与後の  $C_{max}$  は、約85、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もしくは1495 ng / mL ~ 約1500 ng / mL ; 約8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、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もしくは149 ng / mL ~ 約150 ng / mL ; または約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14もしくは14.5 ng / mL ~ 約15 ng / mL から選択される。

20

30

40

## 【0242】

50

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

【0243】

一実施形態では、経時的薬物総曝露量は、約100 ng時/mL～約8000 ng時/mL；約10 ng時/mL～約800 ng時/mL；または約1 ng時/mL～約80 ng時/mLのAUCである。一実施形態では、経時的薬物総曝露量は、約150、200、400、600、800、1000、1200、1400、1600、1800、2000、2200、2400、2600、2800、3000、3200、3400、3600、3800、4000、4200、4400、4600、4800、5000、5200、5400、5600、5800、6000、6200、6400、6600、6800、7000、7200、7400、7600または7800 ng時/mL～約8000 ng時/mLのAUCである。一実施形態では、経時的薬物総曝露量は、約15、20、40、60、80、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380、400、420、440、460、480、500、520、540、560、580、600、620、640、660、680、700、720、740、760または780 ng時/mL～約8000 ng時/mLのAUCである。一実施形態では、経時的薬物総曝露量は、約1.5、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76または78 ng時/mL～約80 ng時/mLのAUCである。

10

20

【0244】

一実施形態では、経時的薬物総曝露量は、約100 ng時/mL～約8000 ng時/mL、約10 ng時/mL～約800 ng時/mL；または約1 ng時/mL～約80 ng時/mLのAUCである。一実施形態では、経時的薬物総曝露量は、約150 ng時/mL～約7800、7600、7400、7200、7000、6800、6600、6400、6200、6000、5800、5600、5400、5200、5000、4800、4600、4400、4200、4000、3800、3600、3400、3200、3000、2800、2600、2400、2200、2000、1800、1600、1400、1200、1000、800、600、400または200 ng時/mLのAUCである。一実施形態では、経時的薬物総曝露量は、約15 ng時/mL～約780、760、740、720、700、680、660、640、620、600、580、560、540、520、500、480、460、440、420、400、380、360、340、320、300、280、260、240、220、200、180、160、140、120、100、80、60、40または20 ng時/mLのAUCである。一実施形態では、経時的薬物総曝露量は、約1.5 ng時/mL～約78、76、74、72、70、68、66、64、62、60、58、56、54、52、50、48、46、44、42、40、38、36、34、32、30、28、26、24、22、20、18、16、14、12、10、8、6、4または2 ng時/mLのAUCである。一実施形態では、経時的薬物総曝露量は、約100 ng時/mL～約200 ng時/mL；約10 ng時/mL～約20 ng時/mL；または約1 ng時/mL～約2 ng時/mLのAUCである。

30

40

【0245】

一実施形態では、経時的薬物総曝露量は、約100、150、200、400、600

50

、800、1000、1200、1400、1600、1800、2000、2200、2400、2600、2800、3000、3200、3400、3600、3800、4000、4200、4400、4600、4800、5000、5200、5400、5600、5800、6000、6200、6400、6600、6800、7000、7200、7400、7600、7800および8000 ng時/mLから選択されるAUCである。一実施形態では、経時的薬物総曝露量は、約10、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、780および800 ng時/mLから選択されるAUCである。一実施形態では、経時的薬物総曝露量は、約1、15、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、78および80 ng時/mLから選択されるAUCである。

10

#### 【0246】

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

(i) 対象にONC201などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む第一の治療剤を投与すること；

20

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

(iii) 対象の第一の治療剤のレベルに応じて第二の治療剤を投与することを含む。一実施形態では、監視段階は、薬物動態プロファイルを作成するのに適した時点で対象から採取した複数の試料中の第一の治療剤の化合物またはその代謝産物の濃度を用いて、対象の第一の治療剤の化合物またはその代謝産物の薬物動態プロファイルを作成することを含む。一実施形態では、ポイントオブケア装置もしくはポイントオブユース装置で、または検査室で化合物またはその代謝産物を定量化する前に試料を保管するのに適したマトリックス上に、検体採取または自己検体採取によりポイントオブケアまたはポイントオブユースで少なくとも2つの試料を収集する。一実施形態では、ポイントオブケア装置またはポイントオブユース装置はそれぞれ、化合物またはその代謝産物を定量化することが可能なものである。一実施形態では、薬物動態プロファイルは、対象に化合物またはその塩を投与する指針とするのに適した薬物動態パラメータを含む。一実施形態では、試料は2～12例の試料を含む。一実施形態では、試料を最大8時間、最大24時間、最大48時間または最大72時間の時間にわたって採取する。一実施形態では、薬物動態パラメータは、AUC、 $AUC_{inf}$ 、 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、閾値を上回る時間、定常状態濃度、吸収速度、クリアランス速度、分配速度、終末相 $T_{1/2}$ またはノンコンパートメント薬物動態(PK)解析もしくは生理学的モデルに基づくコンパートメントPK解析を含めたコンパートメントPK解析から導き出されるパラメータからなる群より選択される少なくとも1つのパラメータを含む。一実施形態では、治療方法は、対象の薬物動態プロファイルを含む報告を作成することをさらに含む。一実施形態では、この報告は、対象の薬物動態プロファイルに基づく投与に関する推奨を含む。一実施形態では、1つまたは複数の薬物動態パラメータに基づき、毒性のリスクを低下させるため、ONC201、その類似体またはその薬学的に許容される塩の減量が指示される。一実施形態では、閾値を上回る時間に基づき、化合物またはその塩の減量が指示され、閾値は、超えると毒性が生じる薬物濃度またはAUC、 $AUC_{inf}$ 、平均滞留時間(MRT)、薬物動態プロファイルを規定する指数関数、定常状態( $V_{ss}$ )での分布容積、終末相( $V_z$ )の分布容積もしくは薬物動態プロファイルを適切に記述する薬物動態変数群の組合せのうち1つもしくは複数のものである。一実施形態では、1つまたは複数の薬物動態パラメータに基づき、

30

40

50

効果が増大するよう化合物またはその塩の用量調整が指示される。一実施形態では、AUC、AUC<sub>inf</sub>、MRT、薬物動態プロファイルを規定する指数関数、定常状態での分布容積(V<sub>ss</sub>)、終末相(V<sub>z</sub>)の分布容積または薬物動態プロファイルを適切に記述する薬物動態変数群の組合せのうち1つまたは複数のもに基づき、化合物またはその塩の増量が指示される。一実施形態では、化合物またはその塩の用量を所望の目標値の5%~25%以内に調整する。一実施形態では、それぞれの試料を化合物またはその代謝産物の濃度を求めるためのポイントオブケア装置またはポイントオブユース装置に適用し、ポイントオブケア装置またはポイントオブユース装置は、1つまたは複数の試料を側方流動ストリップに適用することにより、試料中の薬物の画分が側方流動ストリップの成分と結合して、適用した試料中の濃度に比例する検出可能なシグナルが生成する構造および組成を有する、構造および組成を有する側方流動ストリップを備えている。一実施形態では、検査室で定量化する前に試料を保管するのに適したマトリックスに試料を適用する。一実施形態では、試料を乾燥血液スポットとして保管する。一実施形態では、ELISA、LCMSMS、LCUVまたはLCMSにより薬物濃度を測定する。一実施形態では、薬物動態パラメータは、定常状態濃度、吸収および終末相T<sub>1/2</sub>のうち少なくとも1つのものを含む。一実施形態では、試料のうち少なくとも1つは全血である。

【0247】

IX. 集学的療法

【0248】

一態様では、治療を必要とする対象へのONC201などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩の投与を他の治療法の実施によって補う集学的療法が本発明により提供される。一実施形態では、集学的療法は、放射線療法と併用して、または放射線が有効でなかったと判定した後、ONC201などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含む。一実施形態では、集学的療法は、放射線療法と併用して、ONC201などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含み、ONC201などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の投与と放射線療法を同時に、または逐次的に実施する。一実施形態では、集学的療法は、ONC201などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を逐次的配列で放射線療法と併用して対象に投与することを含む。一実施形態では、集学的療法は、このような治療を必要とする対象にONC201などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を放射線療法と同時に投与することを含む。一実施形態では、集学的療法を癌の治療に用いる。一実施形態では、集学的療法は、このような治療を必要とする癌対象にONC201などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することと、癌細胞に放射線ビームを照射することを含む。一実施形態では、集学的療法は、原体照射法(CRT)の技術を用いて、癌対象に処方する線量体積ヒストグラム(DVH)を得るものである。一実施形態では、集学的療法は、強度変調放射線治療(IMRT)の技術を用いて癌細胞に放射線を照射するものである。一実施形態では、集学的療法は、治療時(例えば、患者の呼吸に伴って移動する胸部腫瘍に放射線を照射しなければならない場合)に対象の腫瘍の挙動を補償する技術を用いるものである。例えば、集学的療法は、四次元コンピュータ断層撮影法(4DCT)スキャン技術を用いて、照射する放射線場を調整し呼吸周期全体にわたる腫瘍の挙動を補償するものである。

【0249】

集学的療法には、ガンマ線の分割照射、IMRT(強度変調放射線治療)、ガンマナイフ、陽子線治療および近接照射療法を含めた任意の適切な種類の放射線照射を用いることができる。放射線療法およびONC201などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩の投与を用いて、膠芽腫または肺癌から脳に転移した疾患などの脳腫瘍を治療することができる。集学的療法を用いて、肺癌、膵臓癌、直腸癌、乳癌、肉腫、前立腺癌、婦人科悪性腫瘍およびリンパ腫を治療することができる。ガンマナイフは脳転

移の治療によく用いられる。一実施形態では、集学的療法は、陽子線治療を用いて、脳腫瘍、前立腺癌および臓器に近接し近傍の正常組織に対する毒性を最小限に抑えることが極めて重要な腫瘍を含めた癌を治療することを含む。

【0250】

一実施形態では、集学的療法は、このような治療を必要とする癌対象にONC201などのイミプリドン、その類似体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を養子細胞療法（例えば、CAR-T（JCAR14、15、16、17、KTE-C19またはCTL019）；その他のT細胞（AFM13）；またはNK（CDNO-109またはNK-92））と同時に、または組み合わせ併用投与することを含む。

【0251】

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

【0252】

X. ほかのイミプリドン誘導体、類似体および塩

【0253】

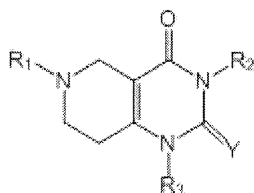
一態様では、構造式(10)の化合物の類似体である化合物およびその製造方法が本発明により提供される。当業者であれば、ONC201および構造式(10)の化合物ならびにその塩とともに上に記載した一般的原理ならびに概念が、方法ならびに医薬組成物に関連する原理ならびに概念を含めて、以下の類似体ならびにその塩に対して同様に効力を発揮することを理解するであろう。

【0254】

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

【0255】

【化18】



(25)

【0256】

式中、YNR<sub>4</sub>またはOであり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、カルボキシル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラロコキシ、アラルキルチオ、アルカノイル、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、アシルおよび複素環ラジカルを表す。一実施形態では、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、任意選択で置換されている。一実施形態では、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>の一部または全部の水素は、重水素で置換されている。他の実施形態では、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、H、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルキルフェニル、C<sub>1-4</sub>アルキルフェニルケトン、C<sub>1-4</sub>ベンジル-ピペラジンおよびC<sub>1-4</sub>アルキルチエニルからなる群より独立的に選択され、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルキルフェニル、C<sub>1-4</sub>アルキルフェニルケトンおよびC<sub>1-4</sub>ベンジル-ピペラジンは任意選択で、C<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシルまたはハロで置換されている。また別の実施形態では、R<sub>1</sub>

10

20

30

40

50

、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2 - ((2-Cl) - Ph)$ 、 $CH_2 - (2-チエニル)$ 、 $CH_2CH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2(4-N-ベンジル-ピペラジン)$ 、 $CH_2 - (2,4-ジF-Ph)$ 、 $CH_2 - ((2-CH_3) - Ph)$ 、 $CH_2CHOHPh$  および  $(CH_2)_3CO-4F-Phare$  からなる群より独立的に選択される。

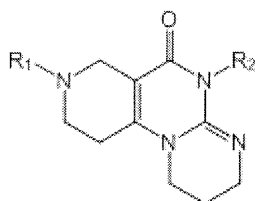
## 【0257】

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

## 【0258】

## 【化19】

10



(26)

## 【0259】

20

式中、 $R_1$  および  $R_2$  は、互いに独立して、 $H$ 、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、カルボキシル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリーロキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオ、アルカノイル、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、アシルおよび複素環ラジカルを表す。一実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  は、 $H$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルフェニル、 $C_{1-4}$  アルキルフェニルケトン、 $C_{1-4}$  ベンジル-ピペラジンおよび  $C_{1-4}$  アルキルチエニルからなる群より独立的に選択され、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルフェニル、 $C_{1-4}$  アルキルフェニルケトンおよび  $C_{1-4}$  ベンジル-ピペラジンは任意選択で、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ヒドロキシ、過ハロゲン化  $C_{1-4}$  アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、 $R_1$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2 - ((2-Cl) - Ph)$ 、 $CH_2 - (2-チエニル)$ 、 $CH_2CH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2(4-N-ベンジル-ピペラジン)$ 、 $CH_2 - (2,4-ジF-Ph)$ 、 $CH_2 - ((2-CH_3) - Ph)$ 、 $CH_2CHOHPh$  および  $(CH_2)_3CO-4F-Ph$  からなる群より選択される。一実施形態では、 $R_2$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2 - ((2-Cl) - Ph)$ 、 $CH_2 - (2-チエニル)$ 、 $CH_2CH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2(4-N-ベンジル-ピペラジン)$ 、 $CH_2 - (2,4-ジF-Ph)$ 、 $CH_2 - ((2-CH_3) - Ph)$ 、 $CH_2CHOHPh$  および  $(CH_2)_3CO-4F-Ph$  からなる群より選択される。

30

40

## 【0260】

一実施形態では、 $R_1$  は、任意選択でベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わせた1つまたは複数の以下の置換基： $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CX_2H$ 、 $-CX_3$ 、 $-CH_2(CX_3)$ 、 $-CH(CX_3)_2$ 、 $-C(CX_3)_3$ 、 $-C_pX_{2p+1}$ 、 $-OCX_3$  または  $-OC_pX_{2p+1}$  で置換されているベンジルであり、 $p$  は2~20の整数であり、 $X$  は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$  または  $I$  を含めたハロゲン；好ましくは  $F$ 、 $Cl$  または  $Br$ ；より好ましくは  $F$  または  $Cl$  である。一実施形態では、 $R_2$  は、ベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わせた1つまたは複数の以下の置換基： $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CX_2H$ 、 $-CX_3$ 、 $-CH_2(CX_3)$ 、 $-CH(CX_3)_2$ 、-

50

$C(CX_3)_3$ 、 $-C_pX_{2p+1}$ 、 $-OCX_3$ または $-OC_pX_{2p+1}$ で置換されているベンジルであり、 $p$ は2~20の整数であり、 $X$ はハロゲンである。

【0261】

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

【0262】

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

10

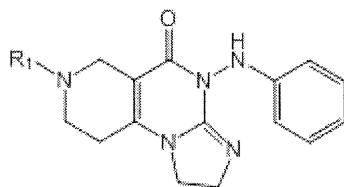
20

【0263】

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

【0264】

【化20】



(27)

30

【0265】

式中、 $R_1$ は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、カルボキシル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオ、アルカノイル、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、アシルおよび複素環ラジカルである。一実施形態では、 $R_1$ は、H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルフェニル、 $C_{1-4}$ アルキルフェニルケトン、 $C_{1-4}$ ベンジル-ピペラジンおよび $C_{1-4}$ アルキルチエニルからなる群より選択され、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルフェニル、 $C_{1-4}$ アルキルフェニルケトンおよび $C_{1-4}$ ベンジル-ピペラジンは任意選択で、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、 $R_1$ は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2-(2-Cl)-Ph$ 、 $CH_2-(2-チエニル)$ 、 $CH_2CH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2(4-N-ベンジル-ピペラジン)$ 、 $CH_2-(2,4-ジF-Ph)$ 、 $CH_2-(2-CH_3)-Ph$ 、 $CH_2CHOHPh$ および $(CH_2)_3CO-4F-Ph$ からなる群より選択される

40

50

。

## 【0266】

一実施形態では、 $R_1$ は、任意選択でベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基： $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CX_2H$ 、 $-CX_3$ 、 $-CH_2(CX_3)$ 、 $-CH(CX_3)_2$ 、 $-C(CX_3)_3$ 、 $-C_pX_{2p+1}$ 、 $-OCX_3$ または $-OC_pX_{2p+1}$ で置換されているベンジルであり、 $p$ は2~20の整数であり、 $X$ は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ または $I$ を含めたハロゲン；好ましくは $F$ 、 $Cl$ または $Br$ ；より好ましくは $F$ または $Cl$ である。一実施形態では、 $R_1$ は $H$ である。一実施形態では、 $R_1$ は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキルまたはハロで置換されている。

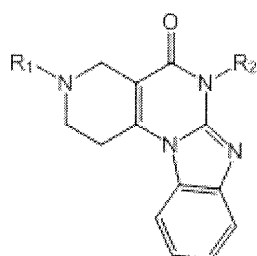
10

## 【0267】

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

## 【0268】

## 【化21】



(28)

20

## 【0269】

式中、 $R_1$ および $R_2$ は、互いに独立して、 $H$ 、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、カルボキシル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオ、アルカノイル、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、アシルおよび複素環ラジカルを表す。一実施形態では、 $R_1$ および $R_2$ は、 $H$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルフェニル、 $C_{1-4}$ アルキルフェニルケトン、 $C_{1-4}$ ベンジル-ピペラジンおよび $C_{1-4}$ アルキルチエニルからなる群より独立的に選択され、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルフェニル、 $C_{1-4}$ アルキルフェニルケトンおよび $C_{1-4}$ ベンジル-ピペラジンは任意選択で、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、 $R_1$ は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2-(2-Cl)-Ph$ 、 $CH_2-(2-チエニル)$ 、 $CH_2CH_2Ph$ 、 $CH_2-(2,4-ジF-Ph)$ 、 $CH_2-(2-CH_3)-Ph$ 、 $CH_2CHOHPh$ 、 $CH_2CH_2(4-N-ベンジル-ピペラジン)$ および $(CH_2)_3CO-4F-Ph$ からなる群より選択される。一実施形態では、 $R_2$ は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2-(2-Cl)-Ph$ 、 $CH_2-(2-チエニル)$ 、 $CH_2CH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2(4-N-ベンジル-ピペラジン)$ 、 $CH_2-(2,4-ジF-Ph)$ 、 $CH_2-(2-CH_3)-Ph$ 、 $CH_2CHOHPh$ および $(CH_2)_3CO-4F-Ph$ からなる群より選択される。一実施形態では、 $R_1$ が $CH_2Ph$ である場合、 $R_2$ は $CH_2-(2-CH_3-Ph)$ ではない。一実施形態では、 $R_1$ は $CH_2Ph$ であり、 $R_2$ は $CH_2-(2-CH_3-Ph)$ である。一実施形態では、 $R_1$ は $CH_2Ph$ であり、 $R_2$ は $CH_2-(2,4-ジF-Ph)$ である。一実施形態では、 $R_1$ は $CH$

30

40

50

$R_2$  Phであり、 $R_2$  は  $CH_2 - (4 - CF_3 - Ph)$  である。

【0270】

一実施形態では、 $R_1$  は、任意選択でベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わせさせた1つまたは複数の以下の置換基： $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CX_2H$ 、 $-CX_3$ 、 $-CH_2(CX_3)$ 、 $-CH(CX_3)_2$ 、 $-C(CX_3)_3$ 、 $-C_pX_{2p+1}$ 、 $-OCX_3$ または $-OC_pX_{2p+1}$ で置換されているベンジルであり、 $p$ は2~20の整数であり、 $X$ は、F、Cl、BrまたはIを含めたハロゲン；好ましくはF、ClまたはBr；より好ましくはFまたはClである。一実施形態では、 $R_2$  は、ベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わせさせた1つまたは複数の以下の置換基： $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CX_2H$ 、 $-CX_3$ 、 $-CH_2(CX_3)$ 、 $-CH(CX_3)_2$ 、 $-C(CX_3)_3$ 、 $-C_pX_{2p+1}$ 、 $-OCX_3$ または $-OC_pX_{2p+1}$ で置換されているベンジルであり、 $p$ は2~20の整数であり、 $X$ はハロゲンである。

10

【0271】

一実施形態では、 $R_1$  はHである。一実施形態では、 $R_1$  は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 $C_1 - 4$ アルキルまたはハロで置換されている。

【0272】

一実施形態では、 $R_2$  は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 $C_1 - 4$ アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、アリールアルキルは、ハロ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ および $-OCH_3$ からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。一実施形態では、 $R_2$  は、モルホリノアルキルまたはピペラジニルアルキル基などの置換または非置換ヘテロシクロアルキルアルキルである。一実施形態では、 $R_2$  は、イソオキサゾリジニルメチルまたはピリジルメチル基などの置換または非置換ヘテロアリールアルキルである。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 $C_1 - 4$ アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、ハロ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ および $-OCH_3$ からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。

20

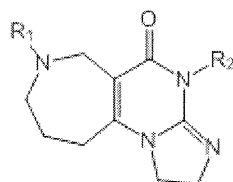
30

【0273】

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

【0274】

【化22】



(29)

40

【0275】

式中、 $R_1$  および  $R_2$  は、互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、カルボキシル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオ、アルカノイル、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィ

50

ニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、アシルおよび複素環ラジカルを表す。一実施形態では、 $R_1$ および $R_2$ は、H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルフェニル、 $C_{1-4}$ アルキルフェニルケトン、 $C_{1-4}$ ベンジル-ピペラジンおよび $C_{1-4}$ アルキルチエニルからなる群より独立的に選択され、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルフェニル、 $C_{1-4}$ アルキルフェニルケトンおよび $C_{1-4}$ ベンジル-ピペラジンは任意選択で、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、 $R_1$ は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2-(2-Cl)-Ph$ 、 $CH_2-(2-チエニル)$ 、 $CH_2CH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2(4-N-ベンジル-ピペラジン)$ 、 $CH_2-(2,4-ジF-Ph)$ 、 $CH_2-(2-CH_3)-Ph$ 、 $CH_2CHOHPh$ および $(CH_2)_3CO-4F-Ph$ からなる群より選択される。一実施形態では、 $R_2$ は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2-(2-Cl)-Ph$ 、 $CH_2-(2-チエニル)$ 、 $CH_2CH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2(4-N-ベンジル-ピペラジン)$ 、 $CH_2-(2,4-ジF-Ph)$ 、 $CH_2-(2-CH_3)-Ph$ 、 $CH_2CHOHPh$ および $(CH_2)_3CO-4F-Ph$ からなる群より選択される。一実施形態では、 $R_1$ が $CH_2Ph$ である場合、 $R_2$ は $CH_2-(2-CH_3-Ph)$ ではない。一実施形態では、 $R_1$ は $CH_2Ph$ であり、 $R_2$ は $CH_2-(2-CH_3-Ph)$ である。一実施形態では、 $R_1$ は $CH_2Ph$ であり、 $R_2$ は $CH_2-(2,4-ジF-Ph)$ である。一実施形態では、 $R_1$ は $CH_2Ph$ であり、 $R_2$ は $CH_2-(4-CF_3-Ph)$ である。

10

20

## 【0276】

一実施形態では、 $R_1$ は、任意選択でベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基： $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CX_2H$ 、 $-CX_3$ 、 $-CH_2(CX_3)$ 、 $-CH(CX_3)_2$ 、 $-C(CX_3)_3$ 、 $-C_pX_{2p+1}$ 、 $-OCX_3$ または $-OC_pX_{2p+1}$ で置換されているベンジルであり、 $p$ は2~20の整数であり、 $X$ は、F、Cl、BrまたはIを含めたハロゲン；好ましくはF、ClまたはBr；より好ましくはFまたはClである。一実施形態では、 $R_2$ は、ベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基： $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CX_2H$ 、 $-CX_3$ 、 $-CH_2(CX_3)$ 、 $-CH(CX_3)_2$ 、 $-C(CX_3)_3$ 、 $-C_pX_{2p+1}$ 、 $-OCX_3$ または $-OC_pX_{2p+1}$ で置換されているベンジルであり、 $p$ は2~20の整数であり、 $X$ はハロゲンである。

30

## 【0277】

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

## 【0278】

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

40

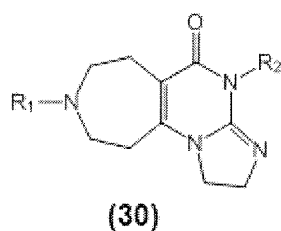
50

## 【0279】

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

## 【0280】

## 【化23】



10

## 【0281】

式中、 $R_1$  および  $R_2$  は、互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、カルボキシル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオ、アルカノイル、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、アシルおよび複素環ラジカルを表す。一実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルフェニル、 $C_{1-4}$  アルキルフェニルケトン、 $C_{1-4}$  ベンジル-ピペラジンおよび  $C_{1-4}$  アルキルチエニルからなる群より独立的に選択され、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルフェニル、 $C_{1-4}$  アルキルフェニルケトンおよび  $C_{1-4}$  ベンジル-ピペラジンは任意選択で、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化  $C_{1-4}$  アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、 $R_1$  は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2-(2-Cl)-Ph$ 、 $CH_2-(2-チエニル)$ 、 $CH_2CH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2(4-N-ベンジル-ピペラジン)$ 、 $CH_2-(2,4-ジF-Ph)$ 、 $CH_2-(2-CH_3)-Ph$ 、 $CH_2CHOHPh$  および  $(CH_2)_3CO-4F-Ph$  からなる群より選択される。一実施形態では、 $R_2$  は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2-(2-Cl)-Ph$ 、 $CH_2-(2-チエニル)$ 、 $CH_2CH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2(4-N-ベンジル-ピペラジン)$ 、 $CH_2-(2,4-ジF-Ph)$ 、 $CH_2-(2-CH_3)-Ph$ 、 $CH_2CHOHPh$  および  $(CH_2)_3CO-4F-Ph$  からなる群より選択される。一実施形態では、 $R_1$  が  $CH_2Ph$  である場合、 $R_2$  は  $CH_2-(2-CH_3-Ph)$  ではない。一実施形態では、 $R_1$  は  $CH_2Ph$  であり、 $R_2$  は  $CH_2-(2-CH_3-Ph)$  である。一実施形態では、 $R_1$  は  $CH_2Ph$  であり、 $R_2$  は  $CH_2-(2,4-ジF-Ph)$  である。一実施形態では、 $R_1$  は  $CH_2Ph$  であり、 $R_2$  は  $CH_2-(4-CF_3-Ph)$  である。

20

30

## 【0282】

一実施形態では、 $R_1$  は、任意選択でベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基： $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CX_2H$ 、 $-CX_3$ 、 $-CH_2(CX_3)$ 、 $-CH(CX_3)_2$ 、 $-C(CX_3)_3$ 、 $-C_pX_{2p+1}$ 、 $-OCX_3$  または  $-OC_pX_{2p+1}$  で置換されているベンジルであり、 $p$  は2~20の整数であり、 $X$  は、F、Cl、Br またはIを含めたハロゲン、好ましくはF、Cl またはBr、より好ましくはFまたはClである。一実施形態では、 $R_2$  は、ベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基： $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CX_2H$ 、 $-CX_3$ 、 $-CH_2(CX_3)$ 、 $-CH(CX_3)_2$ 、 $-C(CX_3)_3$ 、 $-C_pX_{2p+1}$ 、 $-OCX_3$  または  $-OC_pX_{2p+1}$  で置換されているベンジルであり、 $p$  は2~20の整数であり、 $X$  はハロゲンである。

40

## 【0283】

50

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

## 【0284】

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

10

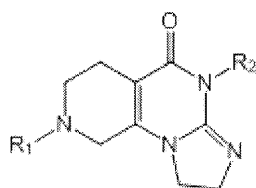
## 【0285】

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

20

## 【0286】

## 【化24】



(31)

30

## 【0287】

式中、 $R_1$  および $R_2$  は、互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、カルボキシル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオ、アルカノイル、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、アシルおよび複素環ラジカルを表す。一実施形態では、 $R_1$  および $R_2$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルフェニル、 $C_{1-4}$  アルキルフェニルケトン、 $C_{1-4}$  ベンジル-ピペラジンおよび $C_{1-4}$  アルキルチエニルからなる群より独立的に選択され、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルフェニル、 $C_{1-4}$  アルキルフェニルケトンおよび $C_{1-4}$  ベンジル-ピペラジンは任意選択で、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 $C_{1-4}$  アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、 $R_1$  は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2-(2-Cl)-Ph$ 、 $CH_2-(2-チエニル)$ 、 $CH_2CH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2(4-N-ベンジル-ピペラジン)$ 、 $CH_2-(2,4-ジF-Ph)$ 、 $CH_2-(2-CH_3)-Ph$ 、 $CH_2CHOHPh$  および $(CH_2)_3CO-4F-Ph$  からなる群より選択される。一実施形態では、 $R_2$  は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2-(2-Cl)-Ph$ 、 $CH_2-(2-チエニル)$ 、 $CH_2CH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2(4-N-ベンジル-ピペラジン)$ 、 $CH_2-(2,4-ジF-$

40

50

Ph)、 $\text{CH}_2 - (2 - \text{CH}_3) - \text{Ph}$ 、 $\text{CH}_2\text{CHOHPH}$ および $(\text{CH}_2)_3\text{CO} - 4\text{F} - \text{Ph}$ からなる群より選択される。一実施形態では、 $R_1$ が $\text{CH}_2\text{Ph}$ である場合、 $R_2$ は $\text{CH}_2 - (2 - \text{CH}_3 - \text{Ph})$ ではない。一実施形態では、 $R_1$ は $\text{CH}_2\text{Ph}$ であり、 $R_2$ は $\text{CH}_2 - (2 - \text{CH}_3 - \text{Ph})$ である。一実施形態では、 $R_1$ は $\text{CH}_2\text{Ph}$ であり、 $R_2$ は $\text{CH}_2 - (2, 4 - \text{ジF} - \text{Ph})$ である。一実施形態では、 $R_1$ は $\text{CH}_2\text{Ph}$ であり、 $R_2$ は $\text{CH}_2 - (4 - \text{CF}_3 - \text{Ph})$ である。

## 【0288】

一実施形態では、 $R_1$ は、任意選択でベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CXH}_2$ 、 $-\text{CX}_2\text{H}$ 、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$ 、 $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$ 、 $-\text{OCX}_3$ または $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$ で置換されているベンジルであり、 $p$ は2~20の整数であり、 $X$ は、F、Cl、BrまたはIを含めたハロゲン；好ましくはF、ClまたはBr；より好ましくはFまたはClである。一実施形態では、 $R_2$ は、ベンジル環のオルト、メタおよび/またはパラ位で単独の、または組み合わさった1つまたは複数の以下の置換基： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CXH}_2$ 、 $-\text{CX}_2\text{H}$ 、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$ 、 $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$ 、 $-\text{OCX}_3$ または $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$ で置換されているベンジルであり、 $p$ は2~20の整数であり、 $X$ はハロゲンである。

10

## 【0289】

一実施形態では、 $R_1$ はHである。一実施形態では、 $R_1$ は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、 $\text{C}_1 - 4$ アルキル、 $\text{C}_1 - 4$ アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 $\text{C}_1 - 4$ アルキルまたはハロで置換されている。

20

## 【0290】

一実施形態では、 $R_2$ は、ベンジルまたはフェニルエチル基などの置換または非置換アリールアルキルである。一実施形態では、アリールアルキルは、 $\text{C}_1 - 4$ アルキル、 $\text{C}_1 - 4$ アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 $\text{C}_1 - 4$ アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、アリールアルキルは、ハロ、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ および $-\text{OCH}_3$ からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。一実施形態では、 $R_2$ は、モルホリノアルキルまたはピペラジニルアルキル基などの置換または非置換ヘテロシクロアルキルアルキルである。一実施形態では、 $R_2$ は、イソオキサゾリジニルメチルまたはピリジルメチル基などの置換または非置換ヘテロアリールアルキルである。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、 $\text{C}_1 - 4$ アルキル、 $\text{C}_1 - 4$ アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 $\text{C}_1 - 4$ アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、ハロ、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ および $-\text{OCH}_3$ からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。

30

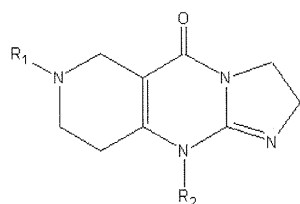
## 【0291】

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

## 【0292】

40

## 【化25】



(100)

## 【0293】

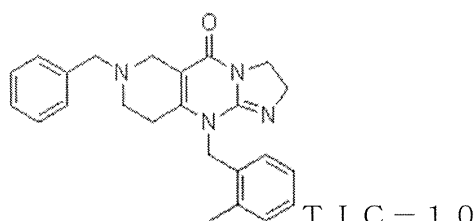
式中、 $R_1$ および $R_2$ は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、

50

ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アラルキルチオおよびアシルラジカルから独立的に選択される。一実施形態では、 $R_1$ は $CH_2Ph$ であり、 $R_2$ は $CH_2-(2-CH_3-Ph)$ であり、これは、抗癌活性がないONC201直鎖異性体（すなわち、TIC-10）である（Jacobら、*Angew. Chem. Int. Ed.*, (2014) 53: 6628; Wagnerら、*Oncotarget* (2015) 5(24): 12728）。

【0294】

【化26】



10

【0295】

しかし、実施例に示すように、TIC-10はCXC7アゴニストである。CXC7アゴニストは、肝臓再生および肝線維症の予防または治療に使用することができる（Nature (2014) 505: 97）。

20

【0296】

一実施形態では、 $R_1$ および $R_2$ は、H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルフェニル、 $C_{1-4}$ アルキルフェニルケトン、 $C_{1-4}$ ベンジル-ピペラジン、 $C_{1-4}$ アルキルチエニル、 $C_{1-4}$ アルキルピリジニル、 $C_{1-4}$ アルキルイソオキサゾリジニル、 $C_{1-4}$ アルキルモルホリニル、 $C_{1-4}$ アルキルチアゾリルおよび $C_{1-4}$ アルキルピラジニルからなる群より独立的に選択され、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルフェニル、 $C_{1-4}$ アルキルフェニルケトン、 $C_{1-4}$ ベンジル-ピペラジン、 $C_{1-4}$ アルキルチエニル、 $C_{1-4}$ アルキルピリジニル、 $C_{1-4}$ アルキルイソオキサゾリジニル、 $C_{1-4}$ アルキルモルホリニル、 $C_{1-4}$ アルキルチアゾリルおよび $C_{1-4}$ アルキルピラジニルは任意選択で、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシル、ヒドロキシル、過ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキルまたはハロで置換されている。一実施形態では、 $R_1$ および/または $R_2$ は、置換または非置換のアリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである。一実施形態では、ヘテロアリールアルキルは、 $C_{1-4}$ アルキルピロリル、 $C_{1-4}$ アルキルフリル、 $C_{1-4}$ アルキルピリジル、 $C_{1-4}$ アルキル-1,2,4-チアジアゾリル、 $C_{1-4}$ アルキルピリミジル、 $C_{1-4}$ アルキルチエニル、 $C_{1-4}$ アルキルイソチアゾリル、 $C_{1-4}$ アルキルイミダゾリル、 $C_{1-4}$ アルキルテトラゾリル、 $C_{1-4}$ アルキルピラジニル、 $C_{1-4}$ アルキルピリミジル、 $C_{1-4}$ アルキルキノリル、 $C_{1-4}$ アルキルイソキノリル、 $C_{1-4}$ アルキルチオフエニル、 $C_{1-4}$ アルキルベンゾチエニル、 $C_{1-4}$ アルキルイソベンゾフリル、 $C_{1-4}$ アルキルピラゾリル、 $C_{1-4}$ アルキルインドリル、 $C_{1-4}$ アルキルプリニル、 $C_{1-4}$ アルキルカルボゾリル、 $C_{1-4}$ アルキルベンゾイミダゾリルおよび $C_{1-4}$ アルキルイソオキサゾリルから選択される。

30

40

【0297】

一実施形態では、 $R_1$ および/または $R_2$ は、任意選択でベンジル環上で1つまたは複数の以下の置換基： $X$ 、 $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CX_2H$ 、 $C_2 \sim C_4$ アルキル、 $-CX_3$ 、 $-CH_2(CX_3)$ 、 $-CH(CX_3)_2$ 、 $-C(CX_3)_3$ 、 $-C_pX_{2p+1}$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OC_pH_{2p+1}$ 、 $-OC_pX_{2p+1}$ 、 $OR^m$ 、 $SR^m$ 、 $NR^mR^n$ 、 $NR^mC(O)R^n$ 、 $SOR^m$ 、 $SO_2R^m$ 、 $C(O)R^m$ および $C(O)OR^m$ で置換されているベンジルであり； $R^m$ および $R^n$ は、Hまたは $C_{1-4}$ アルキルから独立的に選択され； $p$ は2~20の整数であり、 $X$ は、F、Cl、BrまたはIを含めたハロゲン；好ましくはF、ClまたはBr；より好ましくは

50

FまたはC1である。

【0298】

XI. 実施例

【0299】

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

【0300】

実施例1. 2-クロロベンジルアミノ-2-イミダゾリンヨウ化水素酸塩の合成

10

【0301】

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

【0302】

実施例2. 2-クロロベンジルアミノ-2-イミダゾリンの合成

20

【0303】

水(3 mL)中の2-クロロベンジルアミノ-2-イミダゾリンヨウ化水素酸塩(242 mg、0.72 mmol)の攪拌溶液に、7 °Cで1.0 Nの水酸化ナトリウム(2 mL)を添加した。反応混合物をアルゴン下、7 °Cで30分間攪拌した。そののち、塩化メチレン(5 mL)を加え、混合物をさらに5分間攪拌した。反応混合物を塩化メチレン(2 × 2.5 mL)で抽出した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、留去した。得られた遊離塩基(150 mg、100%)を粘稠な液体として得、それ以上精製せずに次の反応に使用した。MS (ESI) 210 (M+H)。

【0304】

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

30

【0305】

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

【0306】

実施例4. ONC202(化合物(14))の合成

40

【0307】

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

50

として得た (228 mg、収率50%)。MS (ESI) 407 (M+H)。

【0308】

様々なベンジルアミンから出発する同じ工程を用いて、種々の類似体、例えば、ONC 203、204、205、206、912、210、211、212、213、214、217、218、219、220、221、222、223、224、225および226を調製した。

【0309】

実施例5 . ONC 207 (化合物(19))の合成

【0310】

乾燥トルエン (50 mL) 中の60%水素化ナトリウム (3.5 g、88 mmol) の懸濁液に、炭酸ジメチル (4.32 g、48.0 mmol) を窒素下、室温で0.5時間で滴加した。メタノールを数滴添加した後、乾燥トルエン (20 mL) に溶かした1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン (4.8 g、24 mmol) を、80 で攪拌しながら1時間かけて反応混合物に滴加した。反応混合物を同じ温度で3時間攪拌し、次いで0 (氷浴) まで冷却し、酢酸でpH 6~6.5に調整した。得られた冷混合物を水 (10 mL) で希釈し、5%水酸化ナトリウム溶液でpH 8に調整した。トルエン層を分離し、水層をトルエン (20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。化合物を真空下で乾燥させて、メチル-1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソ-3-ピペリジンカルボキシラート (5.0 g、80%) を得た。得られた化合物をそれ以上精製せずに次の反応に使用した。

10

20

【0311】

1-ブタノール (2 mL) 中の2-メチルベンジルアミノ-2-イミダゾリン (190 mg、1 mmol)、メチル1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソ-3-ピペリジンカルボキシラート (315 mg、1.1 mmol) にPPTS (10.0 mg) を添加し、混合物を室温で48時間攪拌した。そののち、反応混合物を125 ~ 130 で2時間還流した。溶媒を真空下で除去し、酢酸エチル (10 mL) で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2 x 10 mL) および水 (10 mL) で洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、留去した。粗遊離塩基をジクロロメタン中の10%トリフルオロ酢酸で開裂させ、RP HPLC (10%~40%アセトニトリル/水) により精製し、ONC 907 (262 mg、50%) TFA塩を白色固体として得た。MS (ESI) 297 (M+H)。

30

【0312】

実施例6 . ONC 209 (化合物(21))の合成

【0313】

N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中のONC 907 (100 mg、0.2 mmol)、フェニルエチルブロミド (55.0 mg、0.28 mmol) および炭酸カリウム (150 mg、1.0 mmol) の混合物を12時間、70 に加熱した。溶媒を真空下で除去し、酢酸エチル (10 mL) で抽出し、水 (5 mL) で洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、留去した。粗遊離塩基をRP HPLC (10%~40%アセトニトリル/水) により精製し、ONC 209 (62 mg、50%) TFA塩を白色固体として得た。MS (ESI) 401 (M+H)。

40

【0314】

様々なハロゲン化物から出発する同じ工程を用いてONC 215および214を得た。様々なベンジルアミンから出発し実施例1および5の類似した工程を用いて、化合物227、228、229、230、231、232、233、234、235および236を調製した。次いで、R<sub>1</sub>がHである中間化合物を上のように様々なハロゲン化物で処理した。

【0315】

TFAで処理することによりONC 215から化合物ONC 216を調製した。

【0316】

50

実施例 5 と同様にして調製した前駆体 NH 化合物を反応させ、それをスチレンオキシドで処理することにより化合物 ( 7 2 ) を調製した。

【 0 3 1 7 】

実施例 7 . O N C 2 0 8 ( 化合物 ( 2 0 ) ) の合成

【 0 3 1 8 】

1 - ブタノール ( 2 . 0 m L ) 中の 2 - メチルベンジルアミノ - 2 - イミダゾリン ( 1 9 0 . 0 m g 、 1 . 0 m M o l ) 、 メチル 1 - メチル 4 - オキシ - 3 - ピペリジンカルボキシレート ( 1 8 5 . 0 m g 、 1 . 0 m M o l ) の溶液に P P T S ( 1 0 . 0 m g ) を添加し、混合物を室温で 4 8 時間攪拌した。そののち、反応混合物を 1 2 5 ~ 1 3 0 で 2 時間還流した。溶媒を真空下で除去し、酢酸エチル ( 1 0 m L ) で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 ( 2 x 1 0 m L ) および水 ( 1 0 m L ) で洗浄した。有機層を無水  $N a_2 S O_4$  で乾燥させ、ろ過し、留去した。粗遊離塩基を H P L C 1 0 % ~ 4 0 % のアセトニトリルおよび水により精製して、O N C 2 0 8 ( 2 7 0 . 0 m g 、 5 0 % ) T F A 塩を白色固体として得た。M S ( E S I ) 3 1 1 ( M + H ) 。

10

【 0 3 1 9 】

実施例 8 . O N C 2 0 1 ( 化合物 ( 1 ) ) の合成

【 0 3 2 0 】

2 L 丸底フラスコ中の攪拌飽和  $N a H C O_3$  8 0 0 m L に化合物 ( 3 ) ( 2 3 9 . 7 g 、 0 . 8 4 5 m o l 、 1 . 6 当量 ) を少量ずつ添加した。得られた混合物に n - ブタノール ( 5 0 0 m L ) を添加し、それを 3 0 分間攪拌した後、分液漏斗に移した。化合物 ( 4 ) を含む有機相を分離し、機械的攪拌、 $N_2$  入口、熱電対、凝縮器およびディーン・スターク・トラップを備えた 2 L の三口丸底フラスコに移した。フラスコの内容物に化合物 ( 5 ) ( 1 0 0 g 、 0 . 5 2 8 m o l 、 1 当量 ) および p - トルエンスルホン酸ピリジニウム ( P P T S ) ( 6 . 6 3 g 、 0 . 0 2 6 m o l 、 5 m o l % ) を添加した。得られた混合物を 6 時間、加熱還流した。必要に応じて、反応混合物中の水をディーン・スターク・トラップ中に分離した。還流温度を 9 3 から 1 1 8 に上昇させた。H P L C により反応の進行を監視した。H P L C での化合物 ( 1 ) のピーク面積が反応時間によらず一定になったとき、反応を停止させた。

20

【 0 3 2 1 】

実施例 9 . O N C 2 0 1 の二塩 ( 化合物 ( 1 ) · 2 H C l ) の合成

30

【 0 3 2 2 】

化合物 ( 1 ) を単離せずに、実施例 8 で得た反応混合物を水 ( 5 0 0 m L ) で洗浄し、メチル tert - ブチルエーテル ( M T B E ) ( 8 0 0 m L ) で希釈した。有機相を水 ( 5 0 0 m L x 2 ) で洗浄し、機械的攪拌、 $N_2$  入口、熱電対、凝縮器およびディーン・スターク・トラップを備えた 3 L の三口丸底フラスコに移した。反応混合物を攪拌しながら、H C l の添加時に反応混合物から固体が沈殿しなくなるまで、H C l の 1 N ジオキサン - M T B E 溶液を滴加した ( ジオキサン中 4 N の H C l : 3 0 0 m L 、 1 . 2 m o l 、 2 . 2 7 当量、M T B E : 1 2 0 0 m L ) 。反応混合物を 6 0 ~ 6 5 で 2 時間、加熱還流した。必要に応じて、水をディーン・スターク・トラップ中に分離した。室温まで冷却した後、固体沈殿物を焼結ガラス漏斗でろ過し、n - ブタノール - M T B E ( 1 : 2 、 6 0 0 m L ) および M T B E ( 6 0 0 m L ) それぞれで洗浄した。固体を真空オーブ中、6 5 で一晚乾燥させ ( 1 6 時間 ) 、黄色固体 2 0 0 g を得た。

40

【 0 3 2 3 】

機械的攪拌、 $N_2$  入口、熱電対および凝縮器を備えた 2 L の三口丸底フラスコに上記の固体 ( 2 0 0 g ) 、次いでエタノール ( 1 0 0 0 m L ) を添加した。混合物を 7 8 で 2 時間、加熱還流した。室温まで冷却した後、焼結ガラス漏斗で固体をろ過し、エタノール ( 2 0 0 m L x 3 ) で洗浄した。残留溶媒が仕様を満たすまで湿潤固体を真空オーブ中、8 5 で 3 日間乾燥させた。化合物 ( 2 ) 1 2 0 g を収率 4 9 % 、H P L C 純度 9 9 . 7 % の白色固体として得た。

【 0 3 2 4 】

50

実施例 10 . イミプリドンの活性

## 【 0 3 2 5 】

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

## 【 0 3 2 6 】

【表 3】

ONC201類似体の相対効力

番号	識別名	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	相対効力*
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-チエニル)	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-ベンジル・ピペラジン)	C
18	ONC206	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> -(2,4-ジ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-ジF-Ph)	B
51	ONC211	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> -(3,4-ジCl-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-ジ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-ジCl-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-イソオキサゾリジニル)	C
36	ONC224	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-モルホリニル)	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-ピリジニル)	A
77	ONC231	CH <sub>2</sub> -3-ピリジル	CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)	A
78	ONC232	CH <sub>2</sub> -4-メチル-2-チアゾリル	CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)	B
79	ONC233	CH <sub>2</sub> -2-ピラジニル	CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)	B
81	ONC234	CH <sub>2</sub> -(3,4-ジCl-Ph)	CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)	A
83	ONC236	CH <sub>2</sub> -3-チエニル	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
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-オキソブチル	CH <sub>2</sub> -(4-CF <sub>3</sub> -Ph)	A

10

20

30

40

【0327】

\* ONC201の効力との比較；Aは、ONC201の2倍を超える効力増大を表す；Bは、ONC201の2倍以内の効力を表す；Cは、ONC201の2倍を超える効力減少を表す。

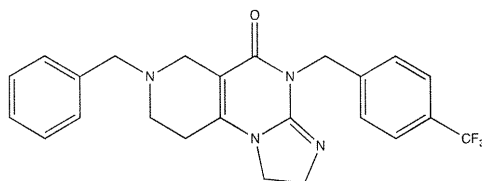
【0328】

50

ONC212

【0329】

【化27】



【0330】

10

数種類の急性骨髄性白血病（AML）細胞系（ $n = 3$ ）を処理したときのONC201およびONC212（ $5 \text{ nM} \sim 5 \text{ } \mu\text{M}$ 、72時間）の $\text{IC}_{50}$ を求め、下の表11に示した。

【0331】

【表4】

表11

AML細胞系	ONC201 $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	ONC212 $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
MV411	3.25	0.01
HL60	>5	0.21
MOLM14	3.92	0.01

20

【0332】

ONC212およびシタラピン（ $5 \text{ nM} \sim 5 \text{ } \mu\text{M}$ 、24時間）で処理したMV411 AML細胞（ $n = 3$ ）の細胞生存率を測定した（図29A）。さらに、ONC212（ $5 \text{ nM} \sim 5 \text{ } \mu\text{M}$ 、72時間）で処理したMOLM14細胞、MV411 AML細胞、MRC5肺線維芽細胞およびHs27a骨髄細胞（ $n = 3$ ）の細胞生存率を測定した（図29B）。ONC212（ $250 \text{ nM}$ ）で4、8、24、48、72および96時間処理したMOLM14細胞およびMV411 AML細胞の細胞生存率を測定した。全試料とも、上記の時点でONC212培地を新鮮な培地と交換し、96時間後の細胞生存率を求めた（ $n = 2$ ）（図29C）。

30

【0333】

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

【0334】

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

40

【0335】

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

50

の曝露が必要であった。

【0336】

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

【0337】

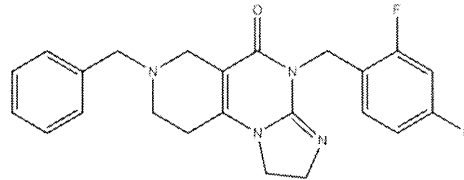
ONC212 25 mg/kgは、マウスおよびラットの非GLP経口単回投与試験ではNOAELであり、これはマウス異種移植片試験での有効用量でもある。ONC212はONC201(ラット非GLP経口単回投与試験でNOAEL 225 mg/kg)の約10倍の毒性を示す。

【0338】

ONC206

【0339】

【化28】



【0340】

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

【0341】

さらに、数種類の細胞系( $n = 3$ )を処理したときのONC201およびONC206(5 nM ~ 5  $\mu$ M、72時間)のIC<sub>50</sub>を求め、下の表12に示した。

【0342】

【表5】

表12

細胞系	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 (ユーイング肉腫)	5.65	0.61
HFF (正常線維芽細胞)		>5

【0343】

ONC206は、ONC201と比較して最大20倍のin vitro効力の改善を示し、治療用量で正常細胞に対するin vitro毒性はみられなかった(表12)。

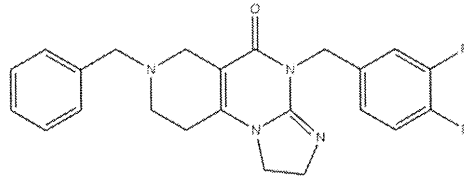
ラット非GLP経口単回投与試験では、ONC206は、ONC201 (NOAEL 225 mg/kg)と比較して全体でわずか2倍の毒性増大 (NOAEL 125 mg/kg)を示すにとどまった。ユーイング肉腫モデルでの毒性を伴わない *in vivo* 効果 (図31)。ONC206の効果は化学療法のメトトレキサートと同程度であったが、化学療法では体重減量がみられた。

【0344】

ONC213

【0345】

【化29】



10

【0346】

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

20

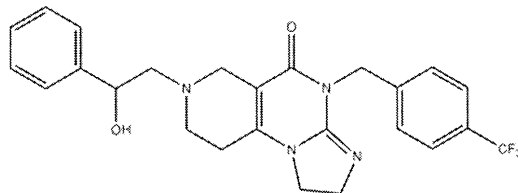
30

【0347】

ONC237

【0348】

【化30】



40

【0349】

ヘテロロガス顕著な特徴であるアレスチン動員に関するヘテロロガス (heterologous) レポーターアッセイを用いたGPCR活性の *in vitro* プロファイリングでは、ONC237がDRD5およびGPR132を選択的に標的とすることがわかった (図34)。ONC237は、GPR132アゴニストでもDRD5アンタゴニストでもあり、ONC201と比較して抗癌効果が低い (IC<sub>50</sub> 31.2 μM)。このデータは、GPR132アゴニスト活性とDRD5 (D1様ドーパミン受容体) アンタゴニスト活性とが組み合わさることにより、GPR132アゴニスト活性とDRD2/3アンタゴニスト活性とが組み合わさったONC213と比較して抗癌作用が少なくなるこ

50

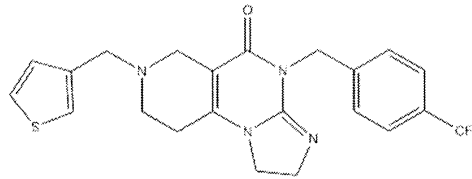
とを示している。

【0350】

ONC236

【0351】

【化31】



10

【0352】

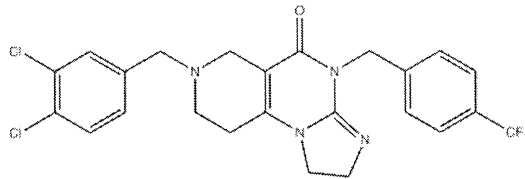
GPCR活性化の顕著な特徴であるアレスチン動員に関するヘテロオロガス (heterologous) GPCR活性の *in vitro* プロファイリングでは、ONC236がGPR132アゴニストに対して選択性が高いことがわかった (図35)。ONC236には、ONC206/ONC201より優れたONC212 (10 nM)と同程度の抗癌効果 (IC<sub>50</sub> 88 nM)があり、HCT116細胞での応答の完全性はONC201より優れているが、ONC212ほどではない。

【0353】

ONC234

【0354】

【化32】



20

【0355】

GPCR活性化の顕著な特徴であるアレスチン動員に関するヘテロオロガス (heterologous) レポーターアッセイを用いたGPCR活性に *in vitro* プロファイリングでは、ONC234が広範囲にわたる強力なGPCR標的化小分子であることがわかった (図36および38)。ONC234は、アドレナリン、ヒスタミン、セロトニン、CHRM、CCR、DRD2/5の各受容体に対するアンタゴニスト活性およびCXCR7アゴニスト活性としての活性を含めた数種類のGPCRにヒットする。ONC236にはONC206と同程度の抗癌効果 (IC<sub>50</sub> 234 nM)があり、HCT116細胞での応答の完全性はONC212と同じであり、ONC201より優れている。

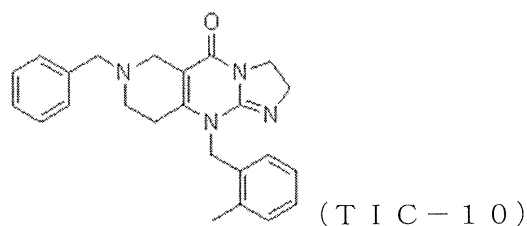
30

【0356】

ONC201直鎖異性体 (TIC-10)

【0357】

【化33】



40

【0358】

GPCR活性化の顕著な特徴であるアレスチン動員に関するヘテロオロガス (heterologous)

50

reologous) レポーターアッセイを用いたGPCR活性のin vitroプロファイリングでは、ONC201直鎖異性体(TIC-10)がCXCR7アゴニストであることがわかった(図37)。CXCR7アゴニストは、肝臓再生および肝線維症などの線維症の予防/治療に用いることができる(Nature 505:97(2014))。線維症は臓器または組織に過剰の線維組織が形成されるものであり、これには創傷治療の結果としてみられるものが含まれる。線維症の例としては、嚢胞性線維症および特発性肺線維症を含めた肺線維症; 癌治療による放射線誘発性肺損傷; 肝線維症(肝硬変); 心房線維症、心内膜心筋線維症および陳旧性心筋梗塞を含めた心線維症; 神経膠瘢痕; 関節線維症; クロウン病; デュピュイトラン拘縮; ケロイド; 縦隔線維症; 骨髄線維症; ペイロニー病; 腎性全身性線維症; 進行性塊状線維症; 後腹膜線維症; 強皮症/全身性硬化症; ならびに癒着性関節包炎が挙げられる。

10

【0359】

#### 実施例11. ONC201のGPCR拮抗作用

【0360】

アレスチンと、レポーターとして機能する活性化GPCRとの相互作用を検出することによりドーパミン受容体活性を直接測定するアレスチンGタンパク質共役受容体(GPCR)活性の全細胞機能アッセイでONC201を評価した。各ドーパミン受容体(DRD1、DRD2S、DRD2L、DRD3、DRD4およびDRD5)について、レポーター構築物を過剰発現する細胞株を冷凍庫ストックから拡大した。細胞をホワイトウオール384ウェルマイクロプレートに合計体積20μLで播種し、試験前に37°Cでアゴニストとインキュベートした後、濃度EC<sub>80</sub>のアнтаゴニストで刺激した。アッセイ緩衝液を用いて試料ストックの中間希釈を実施して5x試料を作製した。細胞に5x試料3.5μLを加え、37°Cまたは室温で30分間インキュベートした。媒体濃度を1%とした。アッセイ緩衝液中の6xEC<sub>80</sub>アゴニスト5μLを細胞に加え、37°Cまたは室温で90分または180分間インキュベートした後、アッセイの読取りを実施した。次式:  
%拮抗作用 = 100% × (1 - (試験試料の平均RLU - 媒体対照の平均RLU) / (EC<sub>80</sub>対照の平均RLU - 媒体対照の平均RLU)) により%拮抗作用を算出した。

20

【0361】

#### 実施例12: ONC201によるDRD2の選択的拮抗作用

【0362】

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

30

【0363】

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

40

【0364】

TCGAデータベースを用いて、D2様ドーパミン受容体サブファミリー、特にDRD2が数種類の悪性腫瘍に高頻度で選択的に過剰発現することがわかった。前臨床報告では、DRD2阻害を阻害すると、いずれもONC201の特性であるATF4/CHOPの

50

誘導ならびにAktおよびERKシグナル伝達の阻害を介して、正常細胞を殺さずに抗腫瘍効果がもたらされることが示されている。

【0365】

方法

【0366】

ONC201二塩酸塩をOncocentics社から入手した。カインームに関するキナーゼ阻害アッセイを記載されている通りに実施した(Anastassiadisら、Nat Biotech 29:1039(2011)を参照されたい)。GPCRアレスチン動員およびcAMP調節レポーターアッセイを記載されている通りに実施した(McGuinnessら、Journal of Biomolecular Screening 14:49(2009)を参照されたい)。数種類のGPCR標的のうちの1つを発現するPathHunter(商標)(DiscoverX社)アレスチン細胞を384ウェル白ソリッドボトムアッセイプレート(Corning 3570)に適切な細胞播種試薬中20μLの体積でウェル当たり5000個播いた。細胞を37、5%CO<sub>2</sub>で18~24時間インキュベートした。0.05%無脂肪酸BSA(Sigma社)を含有する緩衝液を用いて試料を調製した。アゴニストモード試験では、予め播いた細胞に試料(5μL)を加え、37、5%CO<sub>2</sub>で90分間インキュベートした。アンタゴニストモード試験では、予め播いた細胞に試料(5μL)を加え、37、5%CO<sub>2</sub>で30分間インキュベートした後、EC<sub>50</sub>アゴニスト(5μL)を37、5%CO<sub>2</sub>で90分間加えた。シルド解析では、予め播いた細胞に試料(5μL)を加え、37、5%CO<sub>2</sub>で30分間インキュベートした後、連続希釈したアゴニスト(5μL)を37、5%CO<sub>2</sub>で90分間加えた。各アッセイモードの最大応答および最小応答を定める対照ウェルを並行して試験した。PathHunter Detection試薬15μLを加え、室温で1~2時間インキュベートし、Perkin Elmer Envision Plate Readerで読み取ることにより、アレスチン動員を測定した。アゴニストおよびアンタゴニスト試験では、適切な対照を用いてデータをパーセント効果に正規化し、Xを化合物の対数濃度とするシグモイド用量反応曲線(可変勾配)、 $Y = \text{下端} + (\text{上端} - \text{下端}) / (1 + 10^{-(\text{Log EC}_{50} - X) * \text{ヒル勾配}})$ にフィットさせた。シルド解析では、適切な対照を用いてデータをパーセント効果に正規化し、 $Y = \text{下端} + (\text{上端} - \text{下端}) / (1 + 10^{-(\text{Log EC} - X) * \text{ヒル勾配}})$ 、 $\text{Antag} = 1 + (B / (10^{(-1 * pA2)})) ^{\text{シルド勾配}}$ および $\text{Log EC} = \text{Log}(\text{EC}_{50} * \text{Antag})$ とするグローバルフィッティングを用いたギャダム/シルドEC<sub>50</sub>シフトにフィットさせた。CBISデータ解析スイート(Cheminnova社)でEC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>解析を実施し、GraphPad Prism 6.0.5でシルド解析を実施した。

【0367】

結果

【0368】

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

【0369】

GPCR活性化の顕著な特徴であるアレスチン動員に関するヘテロオロガス(heterologous)レポーターアッセイを用いたin vitroプロファイリングでは、ONC201がD2様ドーパミン受容体サブファミリー(DRD2/3/4)には選択的に拮抗するが、D1様ドーパミン受容体サブファミリー(DRD1/5)には拮抗し

10

20

30

40

50

ないことがわかった(図4Bおよび5A)。評価を実施した条件下では、アドレナリン受容体アルファ受容体またはその他のGPCRの拮抗作用は観察されなかった。DRD2ファミリーのうち、ONC201はDRD2およびDRD3の短いアイソフォームおよび長いアイソフォームに拮抗し、DRD4に対する効力はこれより弱いものであった。DRD2Lに対するアレスチン動員のONC201媒介性拮抗作用のさらなる特徴をギャダム/シルドEC<sub>50</sub>シフト解析により評価し、それにより、ONC201の解離定数が多いヒト癌細胞でのその有効量に相当する2.9 μMであることが明らかになった(図4C)。DRD2L活性化のまた別の尺度であるONC201に応答したcAMP調節に関して確証的結果が得られた(図4D)。ドーパミンが最大100 μMのONC201の用量依存性拮抗作用を逆転させることが可能であったことは、DRD2Lの直接的な競合拮抗作用を示唆している(図5Bおよび5C)。BANDITにより予測されたONC201特異性と同じく、ONC201と、核ホルモン受容体、カイノームまたはFDAに承認されている癌治療のその他の薬物標的との間に有意な相互作用は認められなかった(図5Dおよび5E)。興味深いことに、ONC201の生物学的に不活性な構造異性体(Wagnerら、Oncotarget 5:12728(2014))はDRD2Lを阻害せず、このことは、この受容体の拮抗作用がその生物活性と関係がある可能性も否定できないことを示唆している(図5F)。まとめると、上記の試験から、ONC201がD2様ドーパミン受容体サブファミリーに選択的に拮抗することから、同受容体サブファミリーが腫瘍学の有望な治療標的になると思われること、また、ONC201が、現在進行中の数件の第III相臨床試験でこの治療パラダイムを開拓する最初の化合物であることが確認される。

【0370】

実施例13: DRD2のショットガン変異誘発エピトープマッピング

【0371】

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

【0372】

最初に、ショットガン変異誘発スクリーニングアッセイを用いて野生型DRD2でDRD2アンタゴニストONC201をスクリーニングするための条件を評価および特定した。次いで、DRD2 Alaスキャンライブラリーを調製し、ショットガン変異誘発技術を用いて、ONC201結合に極めて重要な残基を単一アミノ酸の分解能でマッピングした。

【0373】

DRD2ショットガン変異誘発ライブラリー:

【0374】

親プラスミド: DRD2

ライブラリーサイズ: 442変異体クローン(タンパク質全体)

変異戦略: アラニンスキャン変異誘発

細胞型: HEK-293T

スクリーニングアッセイ: カルシウム流動

エピトープタグ: C末端V5/HIS6

【0375】

親構築物: 完全長ヒトDRD2をコードするDNA(アクセション番号: NP\_000786.1); MDPLNLSWYD DDLERQNSR PFNGSDGKAD RPHYNYATL LTLIAVIVF GNVLVCMAS REKALQT TTN YLIVSLAVAD LLVATLVMPW VVYLEVVG EW KFS

10

20

30

40

50

RIHCDIF VTL DVM MCTA SILNLCAISI DRYTAVAMP  
 LYNTRYSSKR RVTVMISIVW VLSFTISCPL LFG LNN  
 ADQN ECIIANPAFV VYSSIVSFYV PFIVTLLVYI KI  
 YIVLRRRR KRVNTKRSSR AFRAHLRAPL KGNCTHPED  
 M KLC TVIMKSN GSFPVNR RRVEAARRAQELE MEMLS  
 STSPP ERTRYSPIPP SHHQ LTL PDP SHHGLHSTPD S  
 PAKPEKNGH AKDHPKIAKI FEIQTMPNGK TRTSLKTM  
 SR RKLSSQQKEKK ATQMLAIVLG VFIIICWLPFF ITHI  
 LNIHCD CNIPPVLYSA FTWLG YVNSA VNPIIYTTFN

IEFRKAF LKI LHC (配列番号1) を哺乳動物高発現ベクターにサブクローン化した。この親構築物の配列を確認し、次いで、ドーパミンに応答したカルシウム流動の検出により、哺乳動物細胞での発現に妥当であることを確認した。プラスミド調製物からのDNA収率はハイスループットな処理に妥当であることが確認されている。

#### 【0376】

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

#### 【0377】

カルシウム流動アッセイの最適化

#### 【0378】

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

#### 【0379】

DRD2 発現細胞では対照のGPCR発現細胞とは異なり、ドーパミンの添加により、蛍光の増大により測定される細胞内カルシウム流動の増大がみられた。ドーパミン濃度に対する蛍光ピークの高さの用量応答プロットでは、DRD2 発現細胞に強いドーパミン誘導性カルシウム流動( $EC_{50} = 0.45 nM$ )がみられたが、対照のGPCR発現細胞にはみられなかった。これにより、ONC201阻害を試験するのにカルシウム流動アッセイを用い得ることが示唆された。

#### 【0380】

DRD2カルシウム流動阻害アッセイの最適化

#### 【0381】

カルシウム流動アッセイでドーパミンの $EC_{50}$ を明らかにした後、ONC201によるDRD2 特異的カルシウム流動の阻害を数種類のドーパミン濃度で検討した。1nMドーパミン(ドーパミンの $EC_{50}$ の2倍超)に種々のONC201濃度(1nM~100 $\mu$ M)を用いたところ、試験した最大濃度でONC201によるドーパミン誘導性DRD2カルシウム流動の阻害が観察され(図9A)、100 $\mu$ M ONC201( $IC_{50} = 21.5 \mu M$ )により完全に阻害された。ONC201は対照GPCRを発現する細胞のカルシウム流動活性には何ら効果を示さなかったことから、100 $\mu$ M ONC201によるカルシウム流動の阻害は、GPCRの広範囲にわたる阻害によるものでも、細胞に対する非特異的効果によるものでもなかった(図9B)。

#### 【0382】

10

20

30

40

50

100  $\mu$ M ONC201によるDRD2カルシウム流動の阻害に関して得られたいくつかの反復値の解析から、Z'値が0.61の安定したアッセイであることがわかった。Z'値はアッセイ精度の尺度の1つであり、ONC201を用いて、または用いずに得られたカルシウム流動の反復測定値に関して求めた平均値および標準偏差から算出される。

【0383】

DRD2阻害剤の比較

【0384】

ONC201によるDRD2の阻害を、ONC201による阻害に必要な100  $\mu$ Mより低い濃度でDRD2を阻害するものとして記載されているDRD2アンタゴニストのスビペロンおよびドンペリドンによる阻害と比較した(図10)。この2つのアンタゴニストを100 pM~1  $\mu$ Mの濃度でスクリーニングしたところ、ともにドーパミン誘導性カルシウム流動を完全に阻害し、スビペロンが $IC_{50} = 19$  nM、ドンペリドンが $IC_{50} = 47$  nMであった。これらの値はこれまでの特徴付けの結果と一致するものであり、ONC201で得られた比較的高い $IC_{50}$  (21.5  $\mu$ M)が、DRD2活性の測定にカルシウム流動アッセイを用いたことに起因するものではないことを示している。

10

【0385】

ドーパミンに応答したDRD2特異的カルシウム流動のONC201による阻害に最適なスクリーニング条件を決定した。これらの条件はドーパミンに対する安定な応答をもたらすものであり、この応答はONC201を100  $\mu$ Mまで添加することにより95%超減少し、アッセイでは反復間のばらつきが少ないことがわかった。以上のデータから、選択した条件は良好なハイスループットスクリーニングに適していることがわかる。DRD2変異ライブラリーに関するさらなるスクリーニングをドーパミン濃度1 nMおよびONC201濃度100  $\mu$ Mで実施した。

20

【0386】

ドーパミンに対する応答に関するDRD2アラニンスキャンライブラリーのスクリーニング

【0387】

DRD2アラニンスキャン変異ライブラリー(さらにアラニンをセリンに変化させた)には、標的残基の100%にあたるDRD2タンパク質の残基2~443をカバーする442のクローンが含まれていた。DRD2変異ライブラリーを最初、ONC201の不在下でドーパミン(1 nM)を用いたカルシウム流動アッセイでスクリーニングし、変異によりドーパミン誘導性カルシウム流動が消失する残基を特定した。ドーパミン誘導性DRD2流動に極めて重要なアミノ酸残基が28種類特定された(図11)。

30

【0388】

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

【0389】

## 【表 6】

表 4：ドーパミン誘導性カルシウム流動に極めて重要なDRD2残基

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

10

20

## 【0390】

ONC201によるドーパミン誘導性シグナル伝達の阻害に関するDRD2アラニンスキャンライブラリーのスクリーニングによりONC201による阻害に必要な残基が特定された。

## 【0391】

ONC201によるDRD2の阻害に重要な残基を特定するため、1 nMのドーパミンおよび100 μMのONC201を用いて、阻害濃度のONC201の存在下でドーパミンに応答することができるかどうかをみるカルシウム流動アッセイにより、DRD2アラニンスキャン変異ライブラリーをスクリーニングした。ONC201阻害活性に極めて重要な8種類の残基が特定された(図12)。このスクリーニングにより特定された残基はいずれも、ドーパミン単独で高いカルシウム流動を示した(表5)。クローンが、ライブラリー全体の平均カルシウム流動値の上2標準偏差(AV+2SD)より大きい流動値を示した場合、そのクローンは100 μMのONC201による阻害に極めて重要であるものと見なした。これらの極めて重要なクローンに関する表5にはこのほか、250 μM ONC201を用いて、またはONC201を用いずに(ドーパミン1 nM)実施した同様の実験から得られたカルシウム流動値、さらには5種類のDRD受容体における極めて重要な残基の%保存を各受容体の残基とともに示す。

30

## 【0392】

## 【表 7】

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

WT DRD2(100)での流動に対する%で表したカルシウム流動				DRD %保存	DRD				
変異	ONC201 100 μM	ONC201 250 μM	ドーパミン 1nM		1	2	3	4	5
I397A	122	89	105	20	P	I	T	A	P
E95A	97	39	123	100	E	E	E	E	E
V91A	94	58	119	40	K	V	V	F	K
Y192A	85	11	64	60	S	Y	Y	Y	S
V196A	79	22	119	40	I	V	V	C	I
A177S	77	26	85	40	A	A	T	V	D
T165A	67	28	92	20	L	T	A	A	L
L81A	63	20	83	100	L	L	L	L	L

10

## 【 0 3 9 3 】

ライブラリー全体の100 μM ONC 2 0 1による平均阻害は約75%であったことから、さらに高いレベルの阻害でも極めて重要な残基が同じであるかどうかを明らかにするため、250 μM ONC 2 0 1でもスクリーニングを実施した。この条件下では、ドーパミン誘導性カルシウム流動が約93%阻害され、前に特定された残基V91、E95およびI397は、ライブラリーの平均カルシウム流動値の上2標準偏差(AV + 2SD)より大きい流動値という同じ基準を用いて、250 μM ONC 2 0 1の阻害にも極めて重要なものであった(表5)。

20

## 【 0 3 9 4 】

結論：

## 【 0 3 9 5 】

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

30

## 【 0 3 9 6 】

ONC 2 0 1によるDRD 2の阻害に重要な残基を特定するため、ドーパミンおよび100 μM ONC 2 0 1を用いたカルシウム流動アッセイによりDRD 2アラニンスキャン変異ライブラリーをスクリーニングした。これらのスクリーニングにより、ONC 2 0 1によるDRD 2依存性ドーパミン誘導性カルシウム流動の阻害に極めて重要なものとして、8つの残基、すなわち、L81、V91、E95、T165、A177、Y192、V196およびI397が特定された。残基V91、E95およびI397は、250 μM ONC 2 0 1によるDRD 2阻害に対する耐性に極めて重要なものとしても特定され、これらが鍵となるONC 2 0 1相互作用残基であることが示唆された。これらの残基は比較的大きいリガンド結合部位を画定しており、これは、ONC 2 0 1がドーパミンおよびエチクロプリドよりもサイズが大きいことから、予想外のことはない。これらの残基の位置は全般的に、ONC 2 0 1によるDRD 2依存性ドーパミン誘導性カルシウム流動

40

50

の阻害の媒介に果たす役割と一致している。プロベネシドによるGPCR味覚受容体の阻害に極めて重要な残基が既に特定されており (Greeneら、2011)、これらの残基の位置は阻害の非競合的機序と一致している。これに対し、今回DRD2に関して特定された残基は、ドーパミン結合部位でのONC201による競合阻害と一致している。相同受容体DRD3の構造をモデルにすると、残基の大部分が共結晶化アンタゴニストのエチクロプリドを含む結合ポケットの周囲で特定され、特定された8つの残基のうち5つがDRD2とDRD3の間で保存されていた。残基のうち2つは推定結合部位からさらに離れているように思われ (A177およびL81)、よりアロステリックな方法でONC201結合に影響を及ぼしている可能性がある。ドーパミンとは異なる構造を有するDRD2アゴニストを用いて、ONC201阻害に寄与する残基がほかにも特定される可能性がある。

10

【0397】

実施例14：ヒトD2S受容体に対する非標識ONC201二塩酸塩の結合および解離速度定数の決定

【0398】

この実施例では、D2S受容体に対する非標識ONC201二塩酸塩の $k_{on}/k_{off}$ 速度を求めた。M. R. Dowling & S. J. Charlton (2006) Brit. J. Pharmacol. 148: 927-937およびH. J. Motulsky & L. C. Mahan (1984) Mol. Pharmacol. 25: 1-9に記載されている方法に従い、競合的リガンド結合により $k_{on}/k_{off}$ 速度の推定を実施した。この方法を参照して、非標識被験化合物の $k_{on}/k_{off}$ 速度をそのKi値 (競合結合) および放射性リガンドの結合動態に対するその作用 (競合動態) から算出した。

20

【0399】

最初に、ONC201二塩酸塩の $IC_{50}$ 値およびKi値ならびに競合動態実験に適した化合物濃度の選択を決定した。次いで、放射性リガンド ( $[^3H]$ メチルスピペロン) の $k_{on}$ および $k_{off}$ 速度定数を求めた。最後に、非標識ONC201二塩酸塩の $k_{on}$ および $k_{off}$ 速度定数を求めた。競合結合アッセイでは8種類の濃度のONC201二塩酸塩を二重反復 ( $n=2$ ) で試験し、 $IC_{50}$ 値およびKi値を求めた。

30

【0400】

基準化合物の (+)ブタクラモールおよび被験化合物のONC201-2HCLは、 $[^3H]$ メチルスピペロンと良好に競合し、 $IC_{50}$ 値はそれぞれ2.5 nMおよび21  $\mu$ Mであった。化合物ONC201-2HCLについては既に同程度の $IC_{50}$ 値16  $\mu$ Mが得られている。競合結合アッセイでは、5/10/20/40/60/80  $\mu$ Mの6種類の濃度のONC201-2HCLを選択した。

【0401】

$[^3H]$ メチルスピペロンのD2S受容体に対する結合動態を明らかにした。これには、 $[^3H]$ メチルスピペロン (濃度0.3 nMの1種類) をD2S受容体膜と12種類の異なるインキュベーション時間でインキュベートして結合速度を測定した。各インキュベーション時間について、ブタクラモール (10  $\mu$ M) を用いて非特異的結合を測定した。 $[^3H]$ メチルスピペロン (0.3 nM) をD2S受容体膜と60分間インキュベートした後、過剰のブタクラモール (10  $\mu$ M) の添加により結合を開始させ、12種類の異なるインキュベーション時間の後のシグナル減少を測定した。実験は、インキュベーション時間を結合動態では0/30/60/80/120/180/240/300/360/420/480分および24時間、解離動態では2/5/8/10/15/20/25/30/40/60/120/180分にそれぞれ調整し三重反復 ( $n=3$ ) で実施した。

40

【0402】

$[^3H]$ メチルスピペロンは、D2S受容体に対し $k_{on}$ 値 $2.3 \times 10^8 M^{-1} \text{分}^{-1}$ および $k_{off}$ 値 $0.009506 \text{分}^{-1}$  (したがって、 $t_{1/2}$ 値73分) を示した。結合/解離実験 (0.04 nM) の結果から算出した $K_d$ は、飽和実験 (0.15 nM

50

)で観察された $K_d$ と比較して同じ範囲内に収まっており、これにより実験の妥当性が確認される。

【0403】

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

【0404】

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

10

【0405】

実施例15：イミプリドンの殺菌活性

【0406】

材料および方法

【0407】

試験材料：ONC201二塩酸塩；対照：微結晶性セルロース。

20

【0408】

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

【0409】

結果

【0410】

【表8】

表6：接種菌回収制御の検証および生菌数試験

30

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

【0411】

40

【表9】

表7：特定微生物に関するバリデーション

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

【0412】

P = 合格 F = 不合格 NA = 該当なし；Ec = 大腸菌(Escherichia coli) ATCC 番号 8739；Pa = 緑膿菌(Pseudomonas aerugi

50

nos a) ATCC 番号 9027; Sa = 黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) ATCC 番号 6538; Bs = バチルス・サブチリス (Bacillus subtilis) ATCC 番号 6633; Ca = カンジダ・アルビカンス (Candida albicans) ATCC 番号 10231; Ab = アスペルギルス・ブラジリエンシス (Aspergillus brasiliensis) ATCC 番号 16404; BTGN = 胆汁耐性グラム陰性菌; Cs = クロストリジウム (Clostridium) 菌種; TSA = トリプチカーゼ大豆寒天培地; SDA = サブローデキストロース寒天培地。

【0413】

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

10

【0414】

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

【0415】

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

20

【0416】

材料および方法

【0417】

化合物

【0418】

ONC201 および ONC206 は既に DMSO 中 40 mg/mL で可溶化したものである。ONC212、ONC207 および ONC213 は DMSO 中 20 mg/mL で可溶化したものであり、ONC201 直鎖異性体 (TIC-10) は DMSO 中 10 mg/mL で可溶化したものである。メチシリンおよび / またはバンコマイシンは、陽性対照の抗生物質として並行して評価したものであり、Sigma-Aldrich 社から購入し、脱イオン H<sub>2</sub>O 中 10 mg/mL の濃度で可溶化した。

30

【0419】

細菌

【0420】

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

【0421】

40

## 【表 10】

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

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

10

## 【0422】

## 最小阻止濃度 (MIC) の決定

## 【0423】

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

20

30

40

## 【0424】

## 結果

## 【0425】

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の  $3$  菌株の増殖を阻害する能力について  $6$  種類のイミプリドンを評価した。ONC201、ONC207 および ONC201 直鎖異性体 (TIC-10) は、 $100 \mu\text{g/mL}$  の濃度まで  $3$  菌株いずれに対しても不活性であった。ONC206、ONC212 および ONC213 の野生型黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (ATCC29213) に対する MIC はそれぞれ  $6.25 \mu\text{g/mL}$ 、 $3.13 \mu\text{g/mL}$  および  $25 \mu\text{g/mL}$  であった。ONC206、ONC212 および ONC213 の黄色ブドウ球菌 (*St*

50

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

【0426】

【表11】

10

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

化合物 (µg/mL)	黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) ATCC 29213				黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) ATCC 33591				黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) ATCC 700699 (48 hours)			
	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>95</sub>	MIC <sub>99</sub>	Visual	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>95</sub>	MIC <sub>99</sub>	視覚	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>95</sub>	MIC <sub>99</sub>	視覚
ONC201	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ONC206	6.25	6.25	6.25	6.25	12.5	25	>100	12.5	12.5	12.5	25	12.5
ONC207	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ONC212	3.13	3.13	3.13	3.13	3.13	6.25	100	3.13	6.25	12.5	12.5	12.5
ONC213	12.5	12.5	25	25	3.13	6.25	100	3.13	6.25	12.5	12.5	12.5
TIC-10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
メチシリン	---	---	---	---	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
バンコマイシン	3.13	3.13	6.25	3.13	0.39	0.39	0.78	0.39	12.5	25	25	25

20

30

【0427】

考察

40

【0428】

黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) 3菌株に対する6種類のイミプリドンの活性を評価した。ONC201、ONC207およびTIC-10は全3菌株に対して不活性であった。ONC206、ONC212およびONC213は、全3細菌株に対して3.13 µg/mL ~ 25 µg/mLの範囲にわたる様々な活性を示した。この3種類のイミプリドンの29213株に対する活性は、バンコマイシンと同等またはその8分の1 ~ 2分の1であった。この3種類のイミプリドンはいずれも、33591株に対する活性がバンコマイシンの30分の1 ~ 10分の1であり、3種類の化合物の700699株に対する活性はいずれもバンコマイシンの2倍であった。

50

## 【0429】

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

## 【0430】

## 【表12】

表10

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

10

20

## 【0431】

実施例16：再発性膠芽腫を有する対象のONC201治療に関する症例研究

30

## 【0432】

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

## 【0433】

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

40

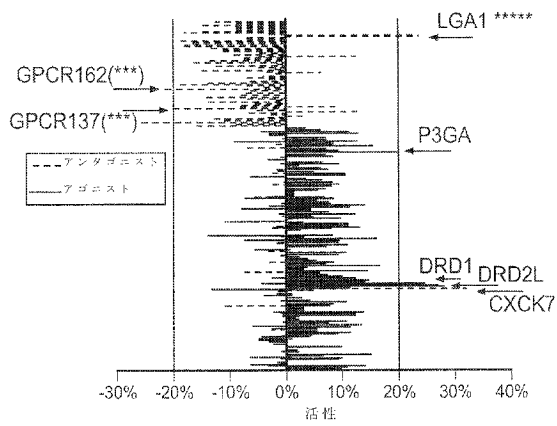
## 【0434】

図面および説明は、明確な理解に重要な要素に焦点を当てるため簡略化される場合があるが、明確化を目的に除外されており当業者には理解され得る他の要素も、本発明の一部

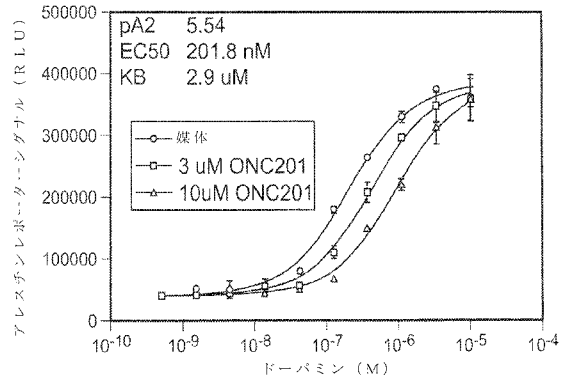
50



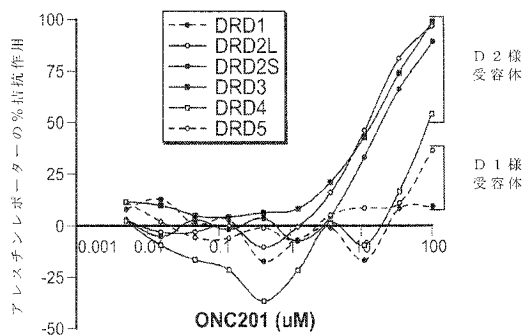
【 図 4 A 】



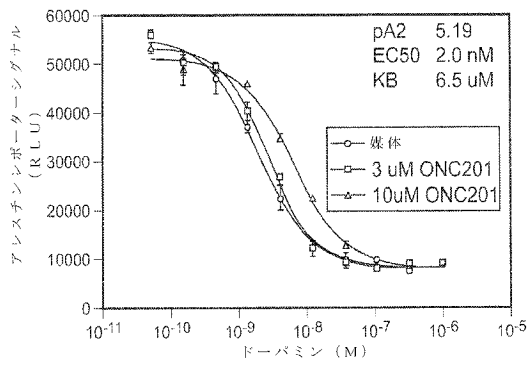
【 図 4 C 】



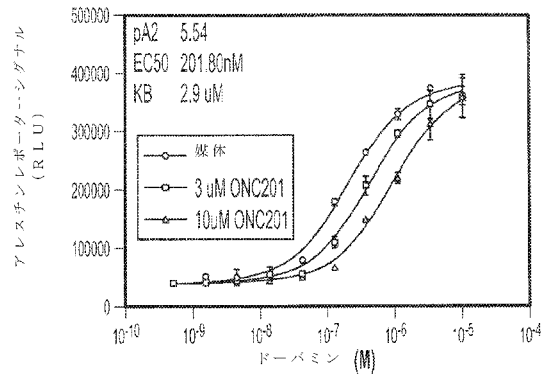
【 図 4 B 】



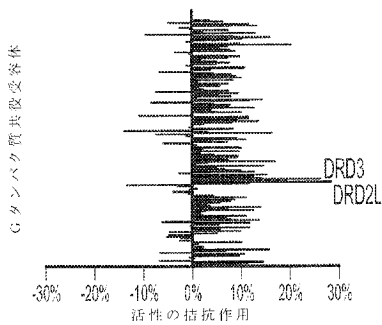
【 図 4 D 】



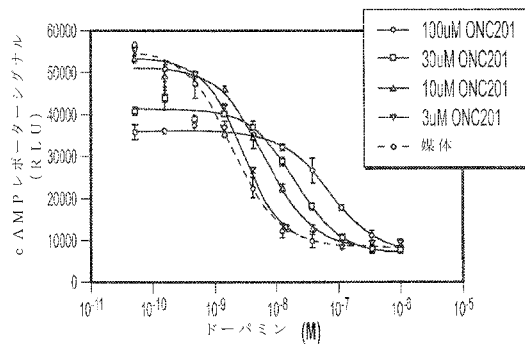
【 図 5 B 】



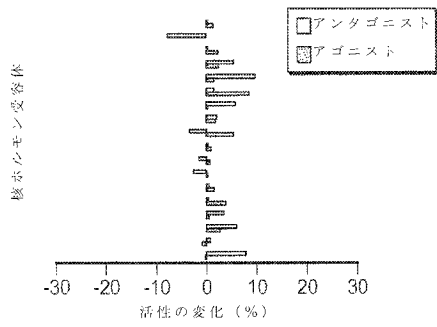
【 図 5 A 】



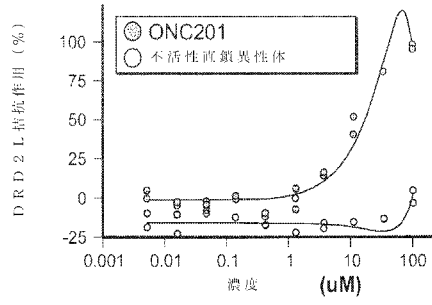
【 図 5 C 】



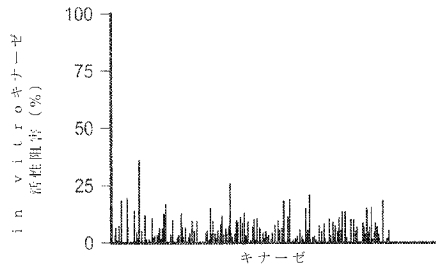
【図 5 D】



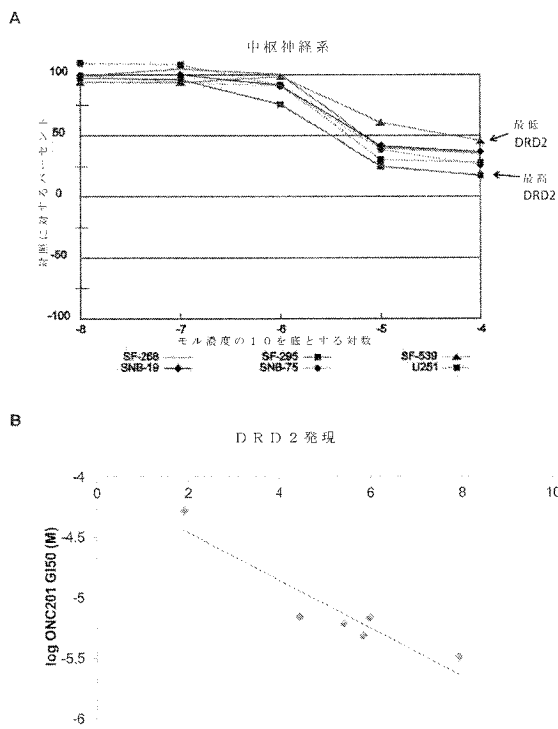
【図 5 F】



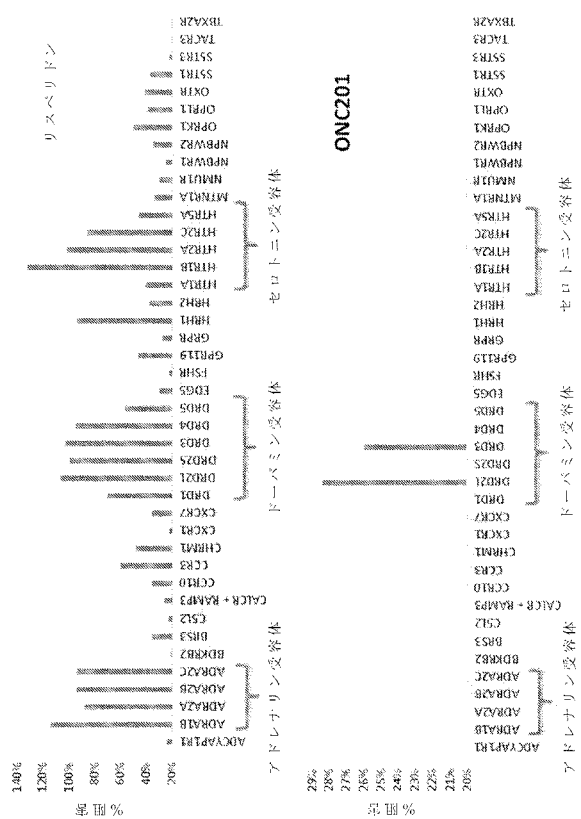
【図 5 E】



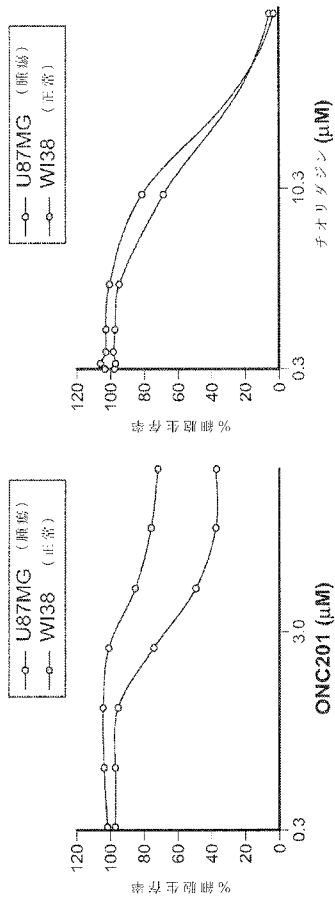
【図 6】



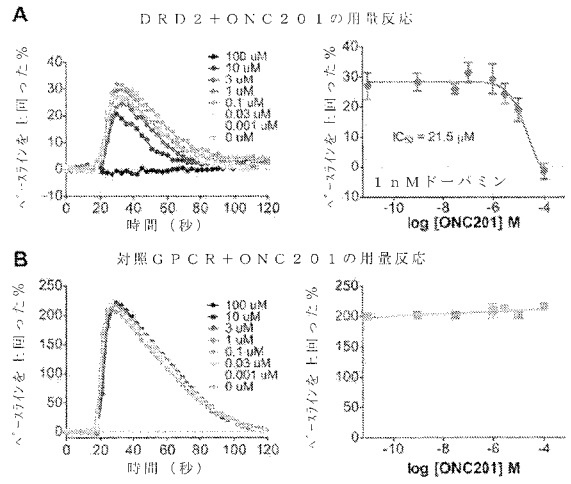
【図 7】



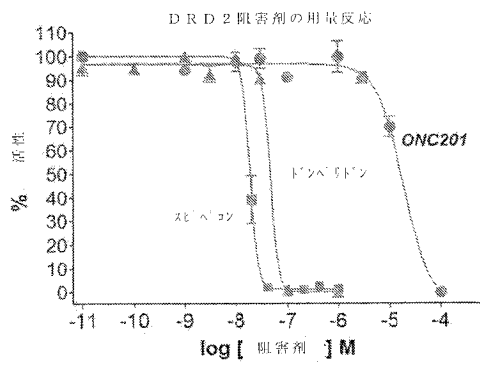
【 図 8 】



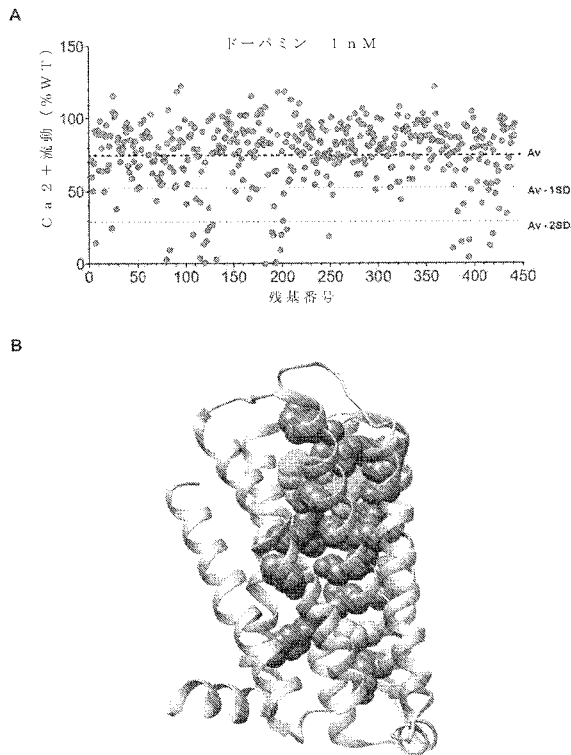
【 図 9 】



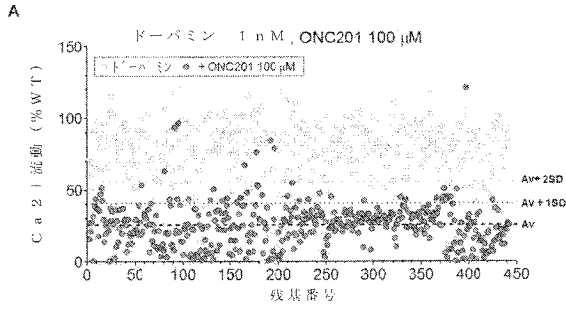
【 図 10 】



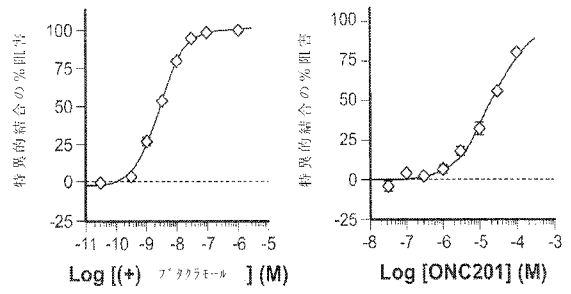
【 図 11 】



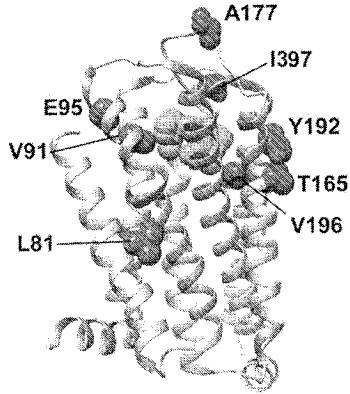
【 図 1 2 】



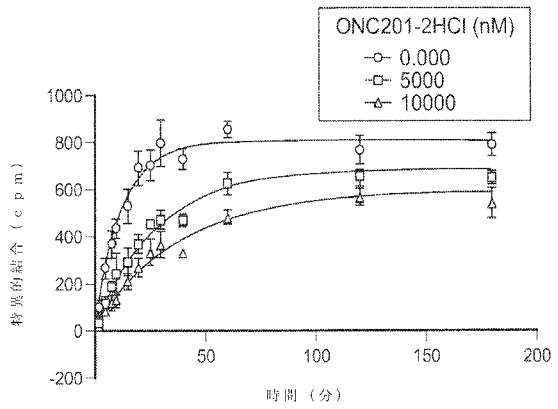
【 図 1 3 】



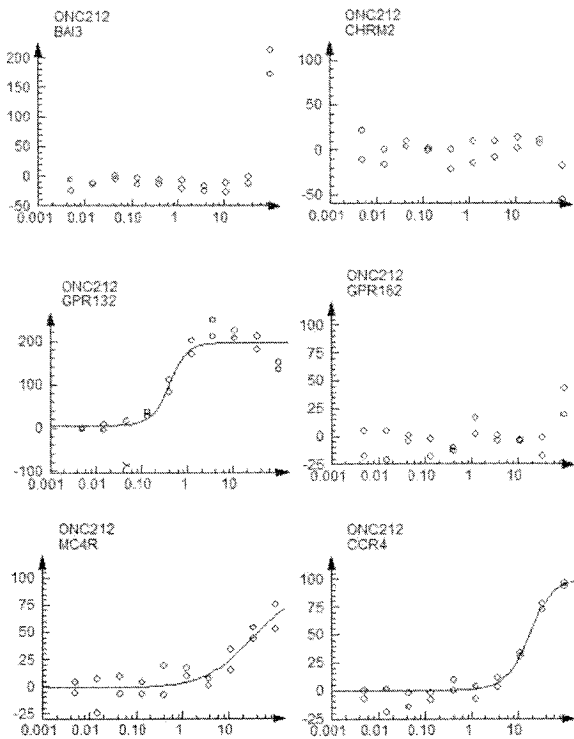
B



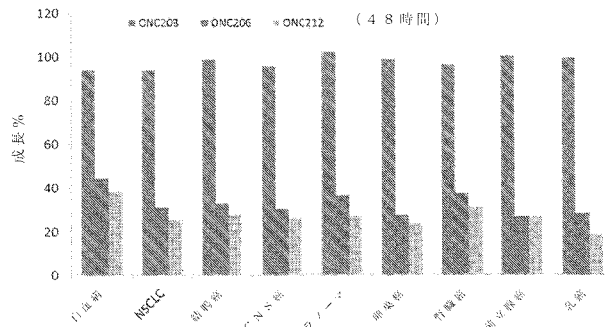
【 図 1 4 】



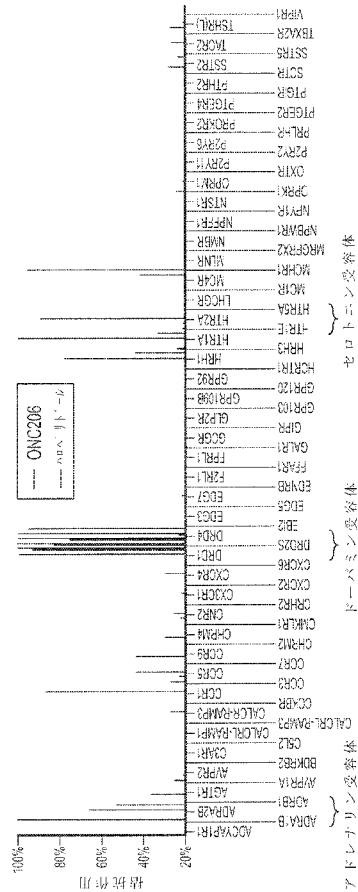
【 図 1 5 】



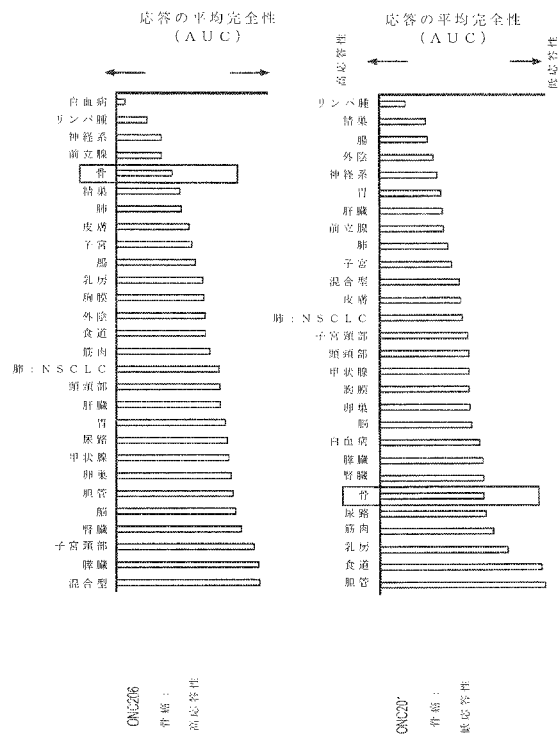
【 図 1 6 】



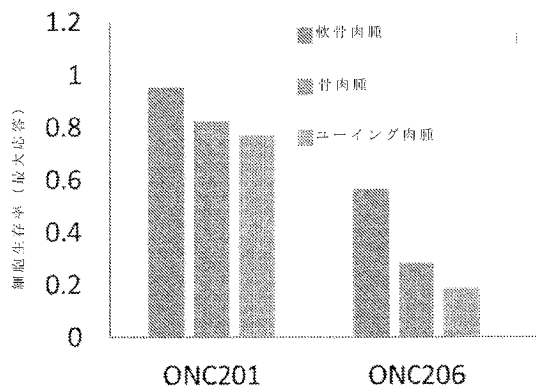
【図 17】



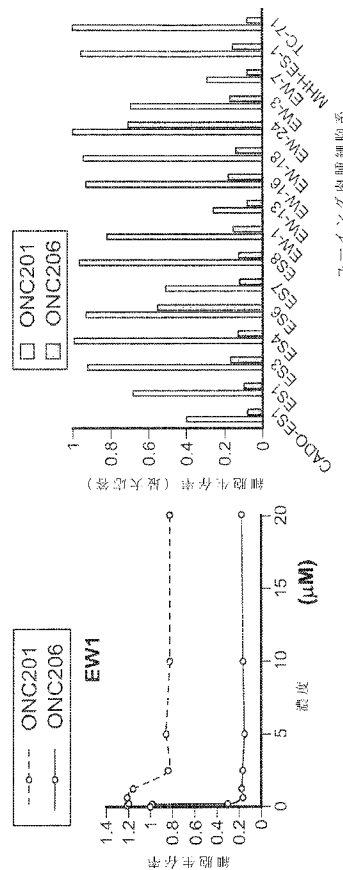
【図 18】



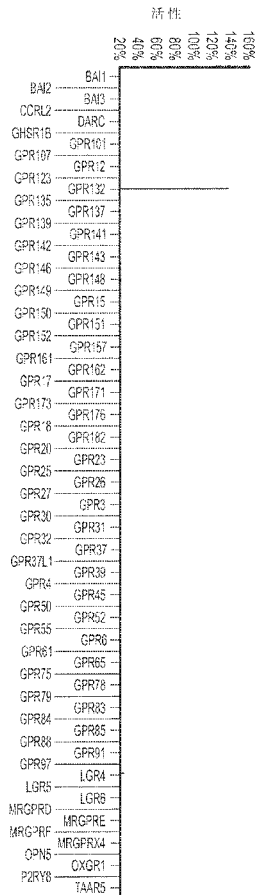
【図 19】



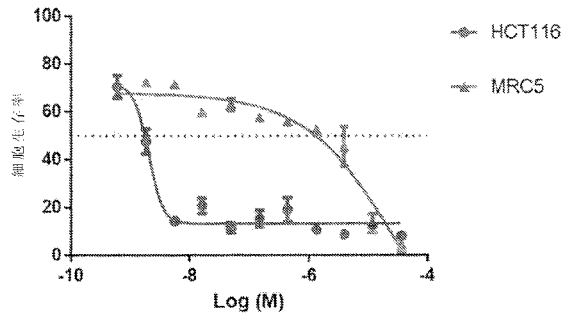
【図 20】



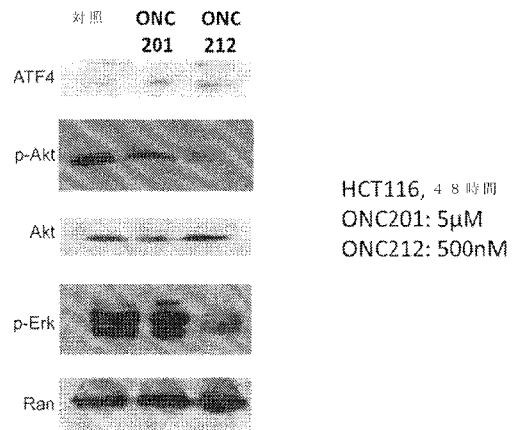
【 図 2 1 】



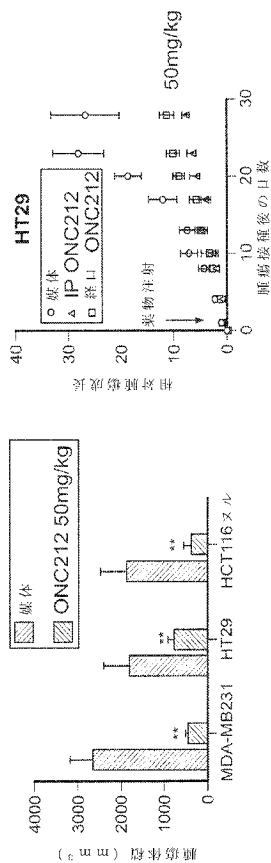
【 図 2 2 】



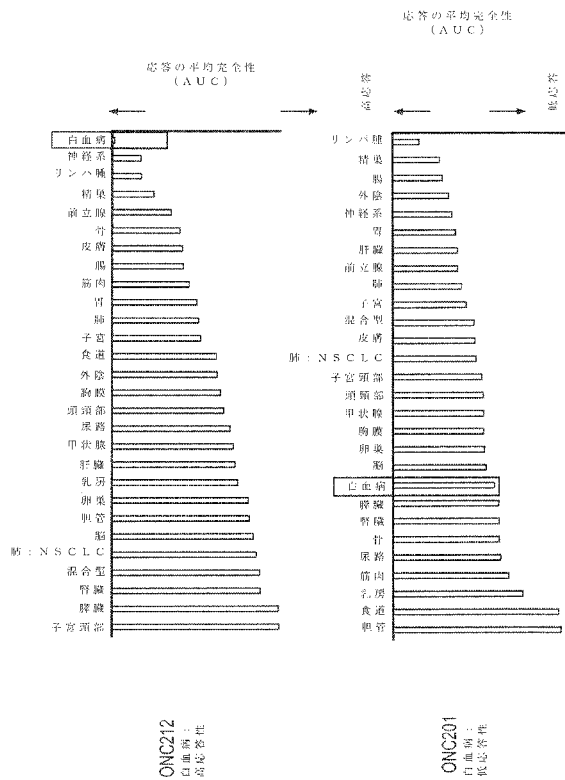
【 図 2 3 】



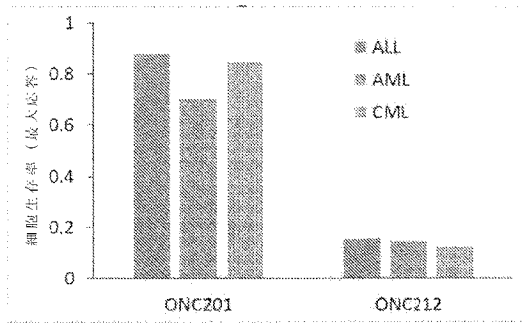
【 図 2 4 】



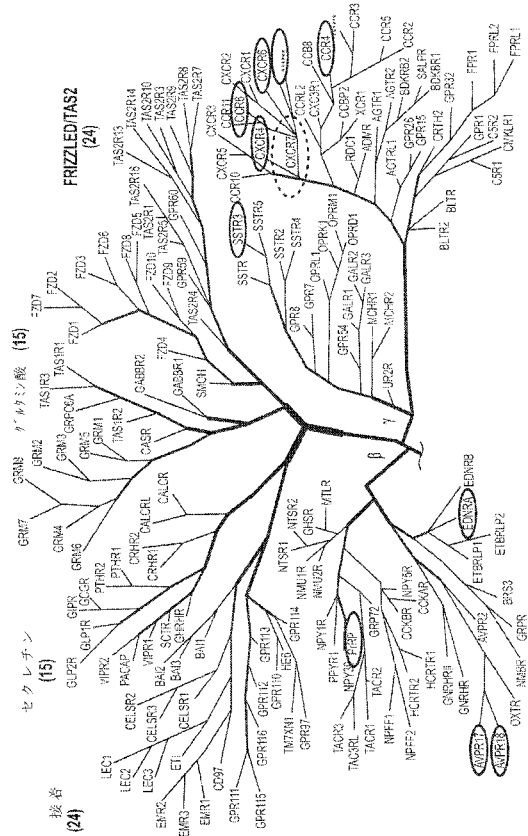
【 図 2 5 】



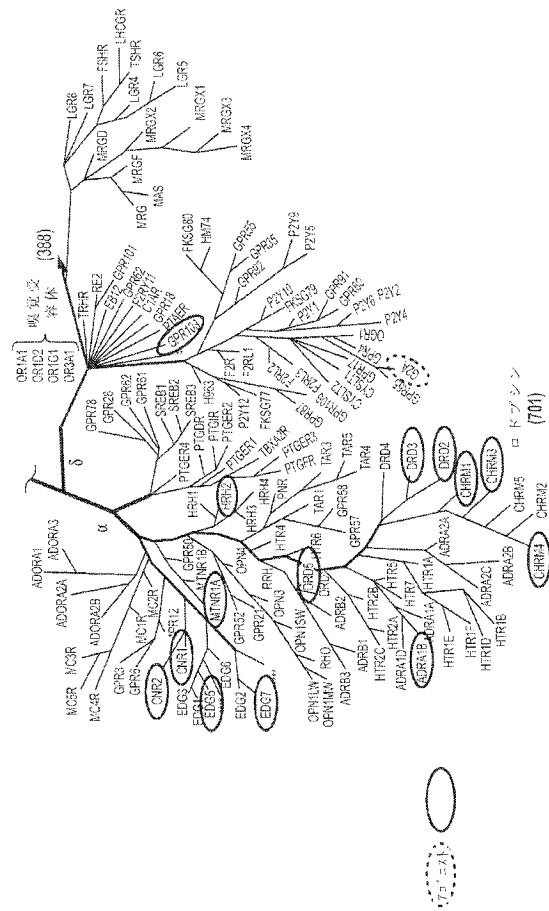
【図 26】



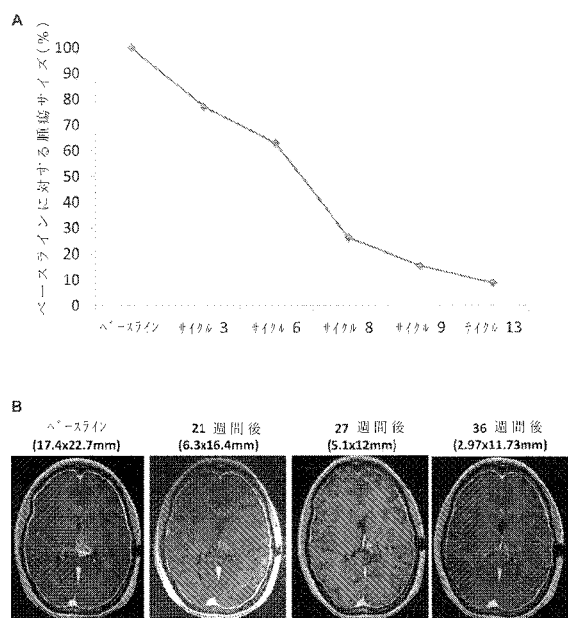
【図 27 - 1】



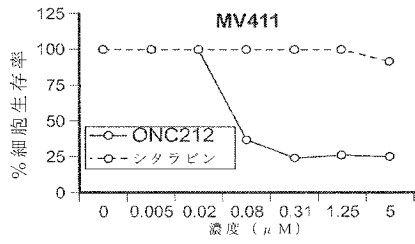
【図 27 - 2】



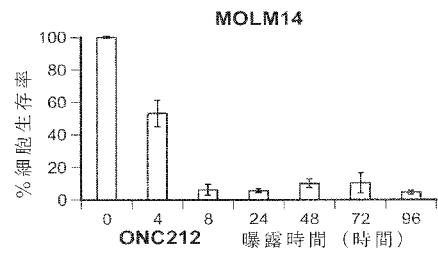
【図 28】



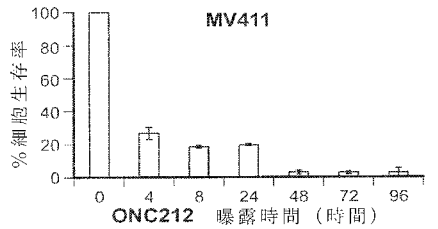
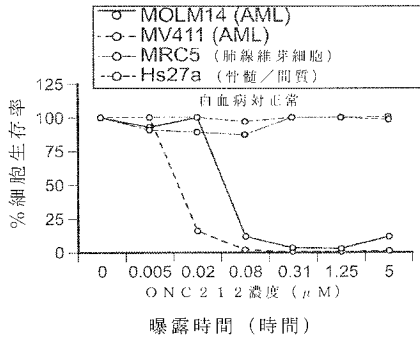
【図 29 A】



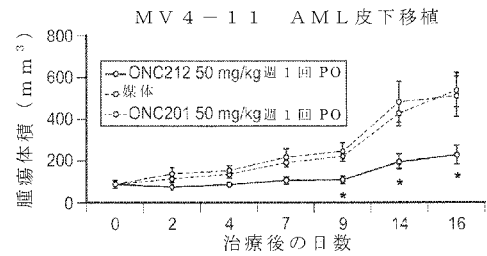
【図 29 C】



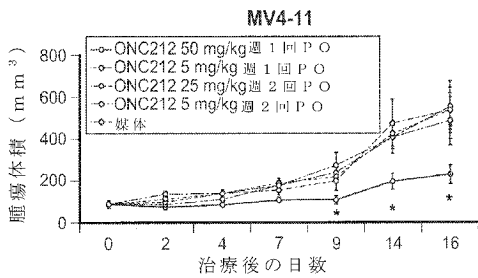
【図 29 B】



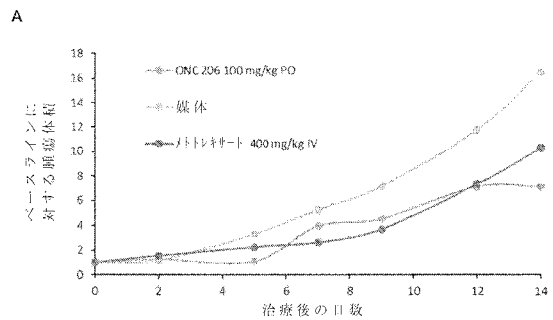
【図 30 A】



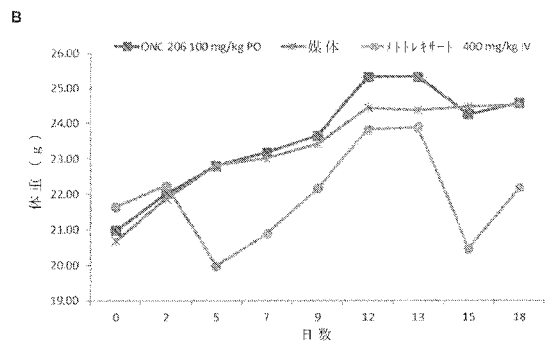
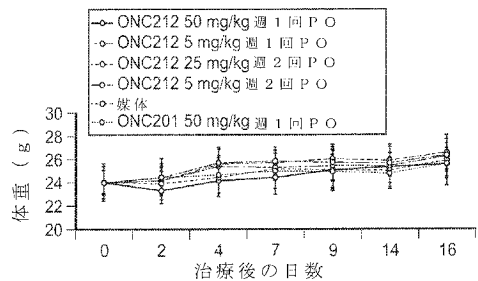
【図 30 B】



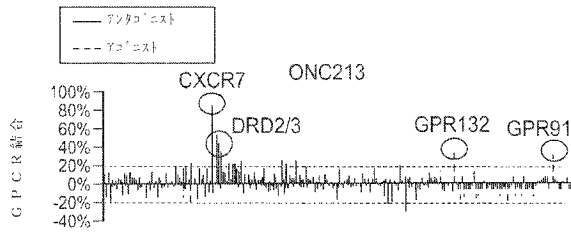
【図 31】



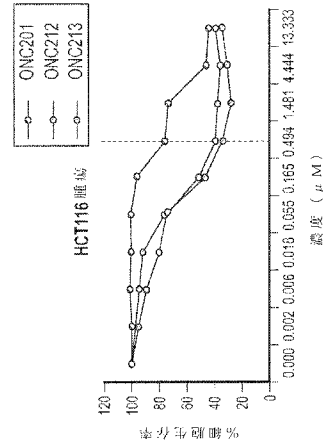
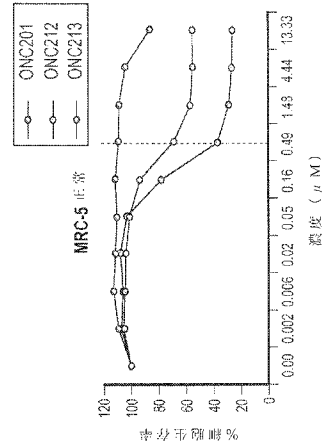
【図 30 C】



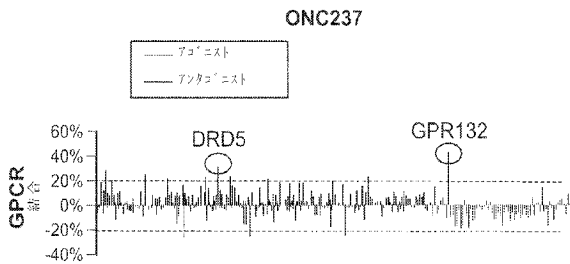
【 図 3 2 】



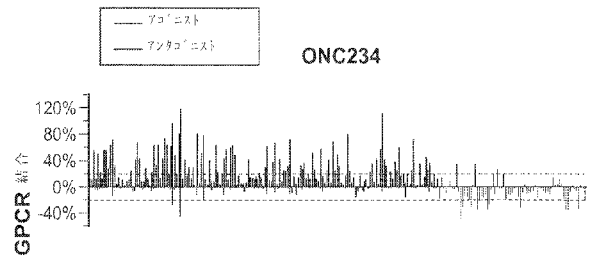
【 図 3 3 】



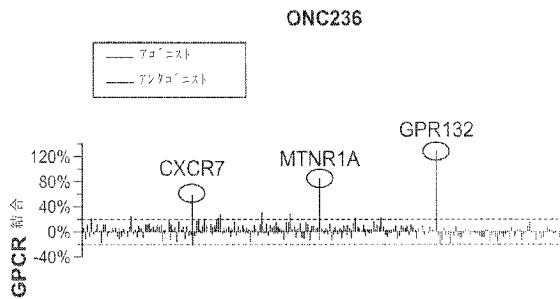
【 図 3 4 】



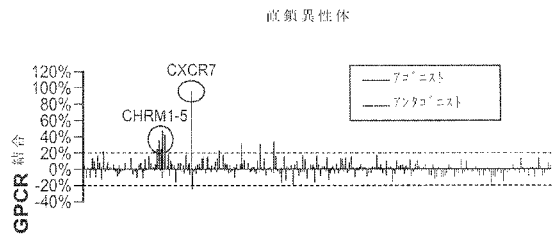
【 図 3 6 】



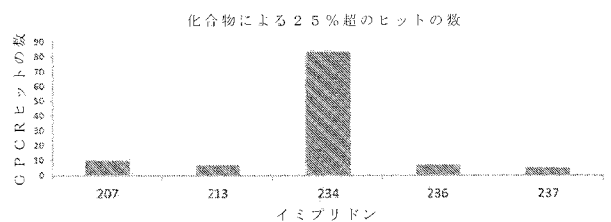
【 図 3 5 】



【 図 3 7 】



【 図 3 8 】



【配列表】

2019511460000001.app

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US17/15608
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC - C07K 16/28, 14/705, 14/72; C07D 401/04, 257/04; G01N 33/566 (2017.01) CPC - C07K 16/2857, 16/3076, 14/705, 14/7158, 14/723; C07D 401/04, 257/04; G01N 33/566		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2014/0335048 A1 (ONCOCEUTICS, INC.) 13 November, 2014; paragraphs [0012], [0026], [0061], [0071], [0081], [0085], [0088], [0076], [0145], [0150], [0163]	1-4, 16-18, 25, 27-29, 39, 101-104, 121-124  5-14, 15/7-14, 19-20, 26, 30-38, 45, 50, 54, 98/86-90, 99/98/86-90, 100/98/86-90, 105-120
X -- Y	US 2009/0022717 A1 (PREMACK, B et al.) 22 January, 2009; paragraphs [0040], [0082], [0088], [0091], [0094], [0100].	46-47  19-20, 50-51, 92/86-90
X --- Y	WO 2004/082570 A2 (BAYER HEALTHCARE AG) 30 September, 2004; page 10, lines 25-29; page 46, line 21 - page 47, line 4; page 54, lines 22-30; page 66, lines 30-31; page 68, lines 13-19; page 81, line 9	52-53, 57-58, 86-88, 91/86-88, 93/86-88, 94/93/86-88, 95/93/86-88  54-55, 89-90, 91/89-90, 92/86-90, 93/86-90, 94/93/89-90, 95/93/89-90, 96/93/86-90, 97/93/89-90, 98/86-90, 99/98/86-90, 100/98/86-90
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 June 2017 (22.06.2017)		Date of mailing of the international search report <b>19 JUL 2017</b>
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas  PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US17/15608

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	(LUTZ, PE et al.) Opioid Receptors: Distinct Roles in Mood Disorders. <i>Trends in Neuroscience</i> . 06 December, 2012; Vol. 36, No. 3; pages 1-24; page 18, box 1, paragraphs 1, 5; DOI: 10.1016/j.tins.2012.11.002	5-6, 30-31, 89, 91/89, 92/89, 93/89, 94/93/89, 95/93/89, 96/93/89, 97/93/89, 98/89, 99/98/89, 100/98/89, 111-112
Y	(YUNG, SC et al.) Host Chemokines Bind to Staphylococcus aureus and Stimulate Protein A Release. <i>Journal of Biological Chemistry</i> . 07 December, 2010; Vol. 286, No. 7; pages 5069-5077; abstract; page 5075, column 1, paragraph 2 – column 2, paragraph 1; DOI: 10.1074/jbc.M110.195180	7-14, 15/7-14, 32-38, 90, 91/90, 92/90, 93/90, 94/93/90, 95/93/90, 96/93/90, 97/93/90, 98/90, 99/98/90, 100/98/90, 113-120
Y	(SOARES, AC et al.) Role of the Platelet-Activating Factor (PAF) Receptor during Pulmonary Infection with Gram Negative Bacteria. <i>British Journal of Pharmacology</i> . November, 2002; Vol. 137, No. 5; pages 621-628; abstract; page 625, column 2, paragraph 2 – page 626, column 1, paragraph 1; DOI: 10.1038/sj.bjp.0704918	10, 15/10, 35, 116
Y	(LI, J et al.) Genome-Wide shRNA Screen Revealed Integrated Mitogenic Signaling Between Dopamine Receptor D2 (DRD2) and Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in Glioblastoma. <i>Oncotarget</i> . 28 February, 2014; Vol. 5, No. 4; pages 882-893; abstract; page 888, column 1, paragraph 4; DOI: 10.18632/oncotarget.1801	25, 26-29, 39, 45
Y	(POLLARD, TD) A Guide to Simple and Informative Binding Assays. <i>Molecular Biology of the Cell</i> . December, 2010; Vol. 21, No. 23; pages 4061-4067; page 4062, column 1, paragraph 7; DOI: 10.1091/mbc.E10-08-0683	51, 55
Y	(FOWLER, JC et al.) Receptor Conformations Involved in Dopamine D2L Receptor Functional Selectivity Induced by Selected Transmembrane-5 Serine Mutations. <i>Molecular Pharmacology</i> . 13 March, 2012; Vol. 81, No. 16; pages 820-831; abstract; page 823, column 2, paragraph 1; DOI: 10.1124/mol.111.075457	96/93/86-90
Y	US 4,867,973 A (GOERS, JWF et al.) 19 September, 1989; abstract; column 6, lines 34-36	97/93/86-88
Y	(JULLY, B et al.) Potential Molecular Targets for Ewing's Sarcoma Therapy. <i>Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology</i> . October, 2012; Vol. 33, No. 4; pages 1-13; abstract; page 5, paragraphs 1-2; DOI: 10.4103/0971-5851.107074	105
Y	(ZHAO, Z et al.) p53 Loss Promotes Acute Myeloid Leukemia by Enabling Aberrant Self-Renewal. <i>Genes and Development</i> . 01 July, 2010; Vol. 24, No. 13; pages 1389-1402; abstract; page 1398, column 2, paragraph 1; DOI: 10.1101/gad.1940710	106-107
Y	(AIHARA, K et al.) H3F3A K27M Mutations in Thalamic Gliomas from Young Adult Patients. <i>Neuro-Oncology</i> . 26 November, 2013; Vol. 16, No. 1; pages 140-146; abstract; page 142, column 1, paragraph 1; DOI: 10.1093/neuonc/ntt144	108-109
Y	(SOEJIMA, H et al.) Epigenetic Silencing of the MGMT Gene in Cancer. <i>Biochemistry and Cell Biology</i> . August, 2005; Vol. 83, No. 4; pages 429-437; abstract; page 435, column 1, paragraph 2 – column 2, paragraph 1; DOI: 10.1139/o05-140	110
Y	(LABURTHE, M et al.) The Orexin Receptor OX1R in Colon Cancer: a Promising Therapeutic Target and a New Paradigm in G Protein-Coupled Receptor Signalling Through ITIMs. <i>British Journal of Pharmacology</i> . 01 March, 2012; Vol. 165, No. 6; pages 1678-1687; whole document; DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01510.x	1-4, 16-18
A	WO 2015/153468 A1 (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 08 October, 2015; page 5, lines 5-10	21-24, 40-44, 48-49
A	US 2015/0202206 A1 (THE PENN STATE RESEARCH FOUNDATION) 23 July, 2015; paragraph [0009]	21-24, 40-44, 48-49
A	US 2013/0065887 A1 (BHATIA, M et al.) 14 March, 2013; abstract; paragraph [0012]; claim 1	62-67, 68/62-67, 69/62-67, 70/62-67, 71/62-67, 72/71/62-67, 73-75, 76/73-75, 77/76/73-75, 78/76/73-75, 79/76/73-75, 77/76/73-75, 78/76/73-75, 79/76/73-75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US17/15608

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2007/0026402 A1 (NOBLE, EP et al.) 01 February, 2007; paragraphs [0006], [0103]-[0104]	80/76/73-75, 81/73-75, 82/73-75, 83/73-75, 84/73-75, 85/84/73-75  62-67, 68/62-67, 69/62-67, 70/62-67, 71/62-67, 72/71/62-67, 73-75, 76/73-75, 77/76/73-75, 78/76/73-75, 79/76/73-75, 80/76/73-75, 81/73-75, 82/73-75, 83/73-75, 84/73-75, 85/84/73-75
PX	(ALLEN, J et al.) Discovery and Clinical Introduction of First-in-Class Imipridone ONC201. Oncotarget. 13 September, 2016; Vol. 7, No. 45; pages 1-14; whole document; DOI: 10.18832/oncotarget.11814	1-14, 15/7-14, 18-58, 62-67, 68/62-67, 69/62-67, 70/62-67, 71/62-67, 72/71/62-67, 73-75, 76/73-75, 77/76/73-75, 78/76/73-75, 79/76/73-75, 80/76/73-75, 81/73-75, 82/73-75, 83/73-75, 84/73-75, 85/84/73-75, 86-90, 91/86-90, 92/86-90, 93/86-90, 94/93/86-90, 95/93/86-90, 96/93/86-90, 97/93/86-90, 98/86-90, 99/98/86-90, 100/98/86-90, 101-124

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US17/15608

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**\*\*Please See Supplemental Page-\*\*\***

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
Group I, Claims 1-58 and 62-124

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family membersInternational application No.  
PCT/US17/15608

\*\*\*\*Continued from Box No. III: Observations where unity of invention is lacking\*\*\*\*

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, Claims 1-58 and 62-124 are directed toward a method of treating or preventing a disease, disorder, or condition in a subject in need of selective modulation of the activity of a member of a D2-like family of dopamine receptors; methods of screening for therapeutic agents therefor, identifying whether a subject is likely to be responsive to a therapeutic agent, and methods of assessing the effectiveness of the therapeutic agent.

Group II, Claims 59-61 are directed toward methods of treating or preventing a cancer comprising administering a therapeutically effective amount of ONC206 or ONC212 to a subject.

Group III, Claims 125-132 are directed toward methods of treating or preventing liver fibrosis or regenerating liver tissue.

Group IV, Claims 133-142 are directed toward a method of stimulating the immune system.

The inventions listed as Groups I-IV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical features of Group I include D2-like dopamine receptors, not present in any other Group; the special technical features of Group II include a neuroendocrine cancer, not present in any other Group; the special technical features of Group III include a compound of Formula (100), not present in any other Group; the special technical features of Group IV include the immune system, not present in any other Group.

Groups I-IV share the technical features including: a method comprising administering to a subject in need of treatment a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound. Groups I, II and IV share the technical features including a compound of Formula (10) (wherein ONC206 and ONC212 are specific examples of said compound, see paragraph [0007] of the instant description).

However, these shared technical features are previously disclosed by US 2014/0335048 A1 to Oncoceutics, Inc. (hereinafter 'Oncoceutics').

Oncoceutics discloses a method comprising administering to a subject in need of treatment a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula (10) (a method comprising administering to a subject in need of treatment a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula (10); abstract, paragraph [0008]).

Since none of the special technical features of the Groups I-IV inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Oncoceutics reference, unity of invention is lacking.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	G 0 1 N	33/53	M 4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	4 H 0 4 5
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P 37/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 7
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 K 51/10	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 K 47/68	(2017.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K 47/55	(2017.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K 39/395	(2006.01)	A 6 1 K	51/10	1 0 0
A 6 1 K 39/00	(2006.01)	A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	47/55	
C 1 2 Q 1/04	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
C 1 2 Q 1/02	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	T
C 1 2 Q 1/6827	(2018.01)	A 6 1 K	39/395	R
C 1 2 Q 1/6851	(2018.01)	A 6 1 K	39/395	D
C 1 2 Q 1/686	(2018.01)	A 6 1 K	39/395	E
C 1 2 N 15/12	(2006.01)	A 6 1 K	39/00	H
C 0 7 K 16/28	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	C
C 0 7 K 16/46	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	L
C 1 2 N 15/13	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
C 1 2 N 15/62	(2006.01)	C 1 2 Q	1/04	
		C 1 2 Q	1/02	
		C 1 2 Q	1/6827	Z
		C 1 2 Q	1/6851	Z
		C 1 2 Q	1/686	Z
		C 1 2 N	15/12	
		C 0 7 K	16/28	
		C 0 7 K	16/46	
		C 1 2 N	15/13	
		C 1 2 N	15/62	Z

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

(72)発明者 ストグニュー、マーティン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 2 ・ブルー ベル・ファークソン レーン 1 8 7 0

(72)発明者 ブラブ、ヴァルン・ヴィージェイ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 1 1 5 ・フィラデルフィア・ウッドワード ストリート 2  
3 7 5

F ターム(参考) 2G045 AA25 AA26 AA40 DA12 DA13 DA14 DA36 FB02 FB03  
4B063 QA13 QA18 QA19 QQ02 QQ08 QQ53 QQ79 QR36 QR48 QR62  
QR72 QR77 QS02 QS07 QS25 QS33 QS34 QX01  
4C076 AA95 CC01 CC27 CC31 CC41 EE41 EE59  
4C084 AA12 AA17 NA05 NA13 NA14 ZA121 ZA181 ZA751 ZB021 ZB051  
ZB091 ZB221 ZB261 ZB262 ZB271 ZB311 ZB331 ZB351 ZC412 ZC422  
ZC551 ZC611 ZC751  
4C085 AA03 AA13 AA14 AA15 AA26 CC23 EE01 EE03 GG02 GG03  
GG04 GG08 GG10  
4C086 AA01 AA02 CB09 MA01 MA04 NA05 NA13 NA14 ZA12 ZA18  
ZA75 ZB02 ZB05 ZB09 ZB22 ZB26 ZB27 ZB31 ZB33 ZB35  
ZC41 ZC42 ZC55 ZC61 ZC75  
4H045 AA11 AA20 AA30 BA41 BA51 CA40 DA76 EA21 EA28 EA29  
EA50 EA51 EA52 FA71

专利名称(译)	通过imipridone调节G蛋白偶联受体 ( GPCR )		
公开(公告)号	<a href="#">JP2019511460A</a>	公开(公告)日	2019-04-25
申请号	JP2018540011	申请日	2017-01-30
[标]申请(专利权)人(译)	オンコシューテイクスインコーポレイテッド 昂克希尔迪克斯有限公司		
申请(专利权)人(译)	ONCO鞋遗传学公司		
[标]发明人	アレンジョシュアイー ストグニューマーティン		
发明人	アレン、ジョシュア・イー ストグニュー、マーティン プラブ、ヴァルン・ヴィジェイ		
IPC分类号	A61K31/519 G01N33/15 G01N33/68 G01N33/50 G01N33/53 A61P25/18 A61P25/24 A61P31/00 A61P31/04 A61P35/00 A61P35/02 A61P43/00 A61P1/16 A61P37/04 A61P31/12 A61P31/18 A61P37 /02 A61K45/00 A61K51/10 A61K47/68 A61K47/55 A61K39/395 A61K39/00 A61K31/5377 C12Q1/04 C12Q1/02 C12Q1/6827 C12Q1/6851 C12Q1/686 C12N15/12 C07K16/28 C07K16/46 C12N15/13 C12N15/62		
CPC分类号	A61P1/16 A61P25/18 A61P25/24 A61P31/00 A61P31/04 A61P31/12 A61P31/18 A61P35/00 A61P35 /02 C07D471/14 A61K31/519 A61P37/00 C12Q1/6886 C12Q2600/106 C12Q2600/158 G01N33/5008 G01N33/57484 G01N33/60 G01N2800/52		
FI分类号	A61K31/519.ZNA G01N33/15.Z G01N33/68 G01N33/50.P G01N33/53.D G01N33/53.M A61P25/18 A61P25/24 A61P31/00 A61P31/04 A61P35/00 A61P35/02 A61P43/00.111 A61P1/16 A61P37/04 A61P43/00.107 A61P31/12 A61P31/18 A61P37/02 A61P43/00.121 A61K45/00 A61K51/10.100 A61K47 /68 A61K47/55 A61K39/395.N A61K39/395.T A61K39/395.R A61K39/395.D A61K39/395.E A61K39/00. H A61K39/395.C A61K39/395.L A61K31/5377 C12Q1/04 C12Q1/02 C12Q1/6827.Z C12Q1/6851.Z C12Q1/686.Z C12N15/12 C07K16/28 C07K16/46 C12N15/13 C12N15/62.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/AA26 2G045/AA40 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045 /FB02 2G045/FB03 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QR36 4B063/QR48 4B063/QR62 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS02 4B063 /QS07 4B063/QS25 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QX01 4C076/AA95 4C076/CC01 4C076/CC27 4C076/CC31 4C076/CC41 4C076/EE41 4C076/EE59 4C084/AA12 4C084/AA17 4C084/NA05 4C084 /NA13 4C084/NA14 4C084/ZA121 4C084/ZA181 4C084/ZA751 4C084/ZB021 4C084/ZB051 4C084 /ZB091 4C084/ZB221 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZB271 4C084/ZB311 4C084/ZB331 4C084 /ZB351 4C084/ZC412 4C084/ZC422 4C084/ZC551 4C084/ZC611 4C084/ZC751 4C085/AA03 4C085 /AA13 4C085/AA14 4C085/AA15 4C085/AA26 4C085/CC23 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C085/GG08 4C085/GG10 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/CB09 4C086 /MA01 4C086/MA04 4C086/NA05 4C086/NA13 4C086/NA14 4C086/ZA12 4C086/ZA18 4C086/ZA75 4C086/ZB02 4C086/ZB05 4C086/ZB09 4C086/ZB22 4C086/ZB26 4C086/ZB27 4C086/ZB31 4C086 /ZB33 4C086/ZB35 4C086/ZC41 4C086/ZC42 4C086/ZC55 4C086/ZC61 4C086/ZC75 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/BA51 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA21 4H045 /EA28 4H045/EA29 4H045/EA50 4H045/EA51 4H045/EA52 4H045/FA71		
优先权	PCT/US2016/015817 2016-01-29 WO 62/308325 2016-03-15 US 62/425403 2016-11-22 US		
其他公开文献	JP2019511460A5		

摘要(译)

Imipridon选择性地调节类AG蛋白偶联受体 (GPCR)，例如多巴胺受体D2样亚家族，以及需要这种调节的病理和病症，例如癌症，精神障碍和细菌感染结果证明它对治疗有用。另外，提供了确定具有上述病症的受试者是否可能对诸如亚氨基酮给药的治疗方案有反应的方法。此外，还提供了用于评估治疗方案的功效的方法，例如给予菲利奉酮，监测具有上述病症的受试者，或预测具有上述病症的受试者的预后。【选择图表】无

(19) 日本国特許庁 (JP)	(12) 公表特許公報 (A)	(11) 特許出願公表番号 特表2019-511460 (P2019-511460A) (43) 公表日 平成31年4月25日 (2019.4.25)
(51) Int. Cl. A61K 31/519 (2006.01) GO1N 33/15 (2006.01) GO1N 33/68 (2006.01) GO1N 33/50 (2006.01) GO1N 33/53 (2006.01)	F1 A61K 31/519 ZNA GO1N 33/15 Z GO1N 33/68 P GO1N 33/50 D GO1N 33/53 D	テームコード (参考) 2G045 4B063 4C076 4C084 4C085
(21) 出願番号 特願2018-540011 (P2018-540011)	(71) 出願人 515252019 オンコシューティクス インコーポレイテッド ONCOCEUTICALS, INC. アメリカ合衆国ペンシルベニア州19104 4・フィラデルフィア・スイート 5イー ・マーケット ストリート 3624	(74) 代理人 110001379 特許業務法人 大島特許事務所
(86) (22) 出願日 平成29年1月30日 (2017.1.30)	(72) 発明者 アレン、ジョシュア・イー アメリカ合衆国マサチューセッツ州02139 ・ケンブリッジ・トレモント ストリート 129	
(85) 翻訳文提出日 平成30年9月14日 (2018.9.14)		
(86) 国際出願番号 PCT/US2017/015608		
(87) 国際公開番号 W02017/132661		
(87) 国際公開日 平成29年8月3日 (2017.8.3)		
(31) 優先権主張番号 PCT/US2016/015817		
(32) 優先日 平成28年1月29日 (2016.1.29)		
(33) 優先権主張国 米国 (US)		
(31) 優先権主張番号 62/308,325		
(32) 優先日 平成28年3月15日 (2016.3.15)		
(33) 優先権主張国 米国 (US)		
(31) 優先権主張番号 62/425,403		
(32) 優先日 平成28年11月22日 (2016.11.22)		
(33) 優先権主張国 米国 (US)		
(54) 【発明の名称】 イミプリドンによるGタンパク質共役受容体 (GPCR) の調節		最終頁に続く