

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 839 401**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)
C07D 471/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2016 PCT/US2016/015817**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016 WO16123571**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2016 E 16744237 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2020 EP 3250208**

(54) Título: **7-Bencil-4-(4-trifluorometil)bencil)-1,2,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-A]pirido[3,4-E]pirimidin-5(4H)-ona y sales del mismo y su uso en terapia**

(30) Prioridad:

**30.01.2015 US 201562109737 P
17.04.2015 US 201562148844 P
28.09.2015 US 201562233757 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.07.2021

(73) Titular/es:

**ONCOCEUTICS, INC. (100.0%)
3675 Market Street, Suite 200
Philadelphia, PA 19104 , US**

(72) Inventor/es:

**STOGNIEW, MARTIN;
ALLEN, JOSHUA E.;
POTTORF, RICHARD S.;
NALLAGANCHU, BHASKARA RAO;
OLSON, GARY L. y
SUN, YANJUN**

(74) Agente/Representante:

VIDAL GONZÁLEZ, María Ester

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 839 401 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

7-Bencil-4-(4-trifluorometil)bencil)-1,2,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-A]pirido[3,4-E]pirimidin-5(4H)-ona y sales del mismo y su uso en terapia

5

Antecedentes de la invención

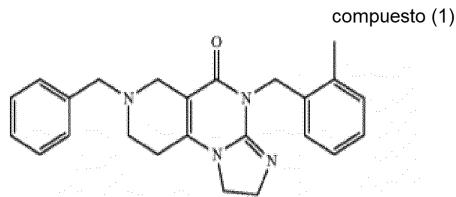
El ligando que induce la apoptosis relacionada con TNF (TRAIL; Apo2L) es una proteína endógena que induce selectivamente la apoptosis en células cancerosas. TRAIL es un potente inductor de la apoptosis en una amplia gama de líneas celulares de cáncer humano a través del receptor proapoptótico muerto 4 (DR4; TRAIL-R1) y del receptor muerto 5 (DR5; TRAIL-R2) en la superficie celular a través del acoplamiento de las vías extrínsecas o intrínsecas de la apoptosis. TRAIL juega un papel directo en la supresión tumoral durante la vigilancia inmunológica, pero este mecanismo antitumoral se pierde durante la progresión de la enfermedad. La capacidad de TRAIL para iniciar selectivamente la apoptosis en células cancerosas ha llevado a ensayos clínicos en curso con la administración de TRAIL recombinante y los anticuerpos agonistas de TRAIL de vida más larga dirigidos a cualquiera de sus dos receptores muertos proapoptóticos.

10 A pesar de su potencia, el TRAIL recombinante tiene propiedades limitantes de eficacia tales como semivida en suero, estabilidad, costo y administración breves. La administración de anticuerpos recombinantes TRAIL o 15 agonistas de TRAIL al cerebro está limitada por la incapacidad de los anticuerpos recombinantes TRAIL y agonistas de TRAIL para cruzar la barrera hematoencefálica. Por consiguiente, existe una necesidad continua de 20 composiciones anticancerosas y tratamientos.

25 El documento de patente US 2014/335048 divulga compuestos de fórmula (1) en el mismo

25

30

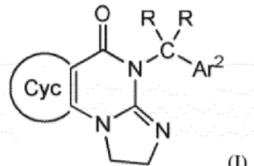


35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un segundo agente terapéutico, para su uso en procedimientos de tratamiento.

40 El documento de patente WO 2015/153468 divulga compuestos capaces de inducir la expresión de TRAIL, que incluyen compuestos de fórmula (1) en el mismo

40

45



46 y su uso en el tratamiento del cáncer.

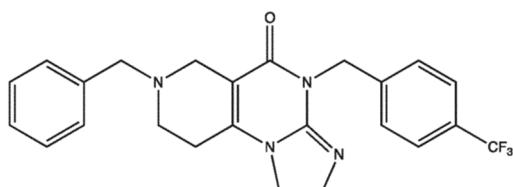
50

Breve sumario de la invención

50

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:

55



60

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

La presente invención también proporciona una composición que comprende una sal del compuesto de la invención. En una realización, la sal es una di-sal. En una realización, la di-sal es una di-sal de clorhidrato.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 La presente invención también proporciona un compuesto, composición o composición farmacéutica de la invención para su uso como un medicamento.
- La presente invención también proporciona un compuesto, composición o composición farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 10 El sumario anterior, así como la siguiente descripción detallada de realizaciones de las composiciones y tratamientos, se entenderán mejor cuando se lean conjuntamente con las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no está limitada a las disposiciones e instrumentalidades precisas descritas en la presente memoria.

15 Breve descripción de los dibujos

La breve descripción anterior, así como la siguiente descripción detallada de realizaciones de la presente invención, se entenderán mejor cuando se lean conjuntamente con los dibujos adjuntos de una realización exemplar. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no está limitada a las disposiciones e instrumentalidades precisas mostradas.

En los dibujos:

- 25 La Figura 1 ilustra una relación de respuesta a la dosis que muestra los efectos de diversas concentraciones de compuesto (1) sobre la viabilidad de células normales y tumorales; y
La Figura 2 ilustra un ensayo de viabilidad celular en fibroblastos de células de pulmón fetal humano (MRC-5) 72 horas después del tratamiento con el compuesto (1).
La Figura 3 ilustra el antagonismo por ONC201 del receptor de dopamina (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4, y DRD5).
- 30 La Figura 4 ilustra la prolactina soluble detectada mediante un ensayo de ELISA en la sangre periférica de pacientes con tumores sólidos avanzados en la línea de referencia y después de una sola dosis ONC201 (PO 125 a 625 mg). Los puntos de tiempo de muestreo post-tratamiento incluyen 6 horas, 1, 2, 7, y 21 días después del tratamiento.
- 35 La Figura 5 muestra las concentraciones plasmáticas medias de ONC201 frente al tiempo después de la primera dosis de ONC201. Las concentraciones se muestran como (A) la media para cada cohorte de dosis, o (B) para los individuos tratados a 625 mg. Las barras de error indican la desviación estándar.
La Figura 6 ilustra las mediciones individuales de ONC201 AUC (A) y (B) Cmax frente a la dosis. *Línea de proporcionalidad anticipada de dosis con base en sujetos masculinos para el grupo de dosis de 625 mg.

40 Descripción detallada de la invención

Los términos científicos y técnicos usados en la presente memoria están destinados a tener los significados comúnmente entendidos por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. Tales términos se encuentran definidos y utilizados en contexto en varias referencias estándar incluyendo ilustrativamente J. Sambrook y DW Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (*Clonación molecular: un manual de laboratorio*), Cold Spring Harbor Laboratory Press; 3^a Ed., 2001; FM Ausubel, Ed, *Short Protocols in Molecular Biology, Current Protocols (Protocolos cortos en biología molecular, protocolos actuales)*; 5^a Ed., 2002; B. Alberts et al, *Molecular Biology of the Cell* (*Biología molecular de la célula*), 4^a Ed, Garland, 2002; DL Nelson y MM Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry* (*Principios de bioquímica de Lehninger*), 4^a edición, WH Freeman & Company, 2004; Engelke, DR, *RNA Interference (RNAi): Nuts and Bolts of ARNi Technology (Interferencia de ARN (ARNi): tuercas y tornillos de la tecnología ARNi)*, DNA Press LLC, Eagleville, Pa, 2003; Herdewijn, P. (Ed.), *Oligonucleotide Synthesis Methods and Applications, Methods in Molecular Biology* (*Métodos y aplicaciones de síntesis de oligonucleótidos, métodos en biología molecular*), Humana Press, 2004; A. Nagy, M. Gertsenstein, K. Vintersten, R. Behringer, *Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual* (*Manipulación del embrión de ratón: manual de laboratorio*), 3^a edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 15 de diciembre de 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Türkşen (Ed.), *Embryonic stem cells: methods and protocols* (*Células madre embrionarias: métodos y protocolos*) en *Methods Mol Biol.* 2002; 185, Humana Press; *Current Protocols in Stem Cell Biology (Protocolos actuales en biología de células madre)*, ISBN: 9780470151808, así como la Patente de US No. 8,673,923.

60 Los términos singulares "un", "uno", "una", "el" y "la" no pretenden ser limitantes e incluyen los referentes plurales a menos que se indique explícitamente o que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "sustituido", como se usa aquí, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado es reemplazado con una selección del grupo indicado, a condición de que la valencia normal del átomo designado no se supere, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto

(es decir, = O), entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en fracciones aromáticos. Dobles enlaces de anillo, como se usa en la presente memoria, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

- 5 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R⁴) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 fracciones de R⁴, entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres fracciones de R⁴ y R⁴ en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R⁴. También, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son 10 permisibles, pero sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando una fracción de átomo o química es seguida por un intervalo numérico con subíndice (por ejemplo, C₁₋₆), se apreciará que esto se entiende que abarca cada número dentro de la gama, así como todos los intervalos 15 intermedios. Por ejemplo, "C₁₋₆ alquilo" está destinado a incluir grupos alquilo con 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 y 5-6 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria, "alquilo" pretende incluir ambos grupos de hidrocarburos alifáticos 20 ramificados y saturados de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₁₋₆ alquilo pretende incluir C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ grupos alquilo. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, isobutilo s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, neopentilo y n-hexilo. En ciertas realizaciones, una cadena lineal o alquilo de cadena ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su parte posterior de hueso (por ejemplo, C_{1-C₆} para cadena lineal, C_{3-C₆} para la cadena ramificada), y en otra realización, una cadena lineal o alquilo de cadena ramificada tiene cuatro o menos átomos de carbono. Del mismo modo, los cicloalquilos tienen de tres a ocho átomos de carbono en su estructura de anillo, y en otras 25 realizaciones, los cicloalquilos tienen cinco o seis carbonos en la estructura de anillo. El más preferido es (C_{1-C₆}) alquilo, en particular etilo, metilo, isopropilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo y ciclopentilmetilo.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo sustituido" significa alquilo como se define anteriormente, sustituido 30 por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi, -NH₂, -N(CH₃)₂, -C(=O)OH, trifluorometilo, -C≡N, -C(=O)O(C_{1-C₄})alquilo, -C(=O)NH₂, -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, y -NO₂, que contiene preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, alcoxi, -NH₂, trifluorometilo, -N(CH₃)₂, y -C(=O)OH, más preferentemente seleccionado entre halógeno, alcoxi y -OH. Los ejemplos de alquilos sustituidos incluyen, pero no se limitan a, 2,2-difluoropropilo, 2-carboxiciclopentilo y 3-cloropropilo.

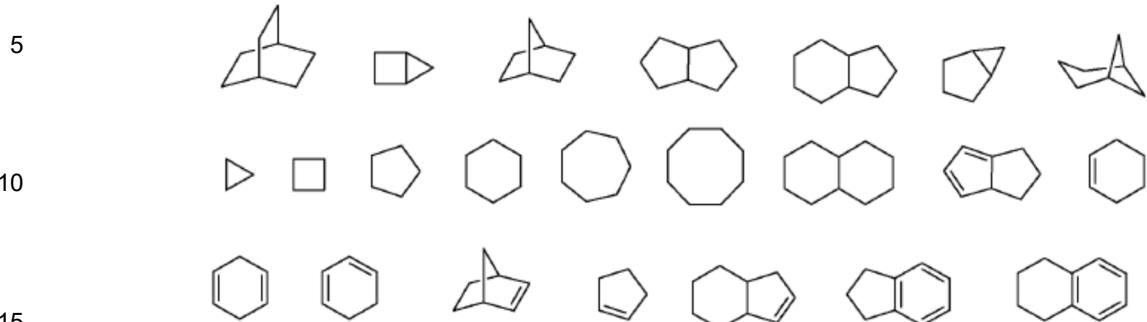
35 A menos que se especifique de otro modo el número de carbonos, "alquilo inferior" incluye un grupo alquilo, como se definió anteriormente, pero que tiene de uno a seis átomos de carbono, preferentemente uno a cuatro, en su estructura de cadena principal. "Alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena de 2-6 átomos de carbono y preferentemente 2-4 átomos de carbono.

40 "Alquenilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble enlace. Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos de cadena lineal de alquenilo (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo), grupos alquenilo de cadena ramificada, grupos cicloalquenilo —por ejemplo, alicíclicos— (por ejemplo, cicloprenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalquenilo 45 sustituidos con alquilo o alquenilo, y grupos alquenilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. En ciertas realizaciones, un grupo alquenilo de cadena ramificada o de cadena lineal tiene seis o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo, C_{2-C₆} para cadena lineal, C_{3-C₆} para la cadena ramificada). Asimismo, los grupos cicloalquenilo pueden tener de tres a ocho átomos de carbono en su estructura de anillo, y en algunas realizaciones, los grupos cicloalquenilo tienen cinco o seis carbonos en la estructura de anillo. El término "C_{2-C₆}" 50 incluye grupos alquenilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término "C_{3-C₆}" incluye grupos alquenilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

55 "Alquinilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un triple enlace. Por ejemplo, "alquinilo" incluye grupos de cadena lineal alquinilo (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo), grupos alquinilo de cadena ramificada y cicloalquilo o cicloalquenilo sustituido grupos alquinilo. En ciertas realizaciones, un grupo alquinilo de cadena ramificada de cadena lineal o tiene seis o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo, C_{2-C₆} para cadena lineal, C_{3-C₆} para la cadena ramificada). El término "C_{2-C₆}" incluye grupos alquinilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término "C_{3-C₆}" incluye grupos alquinilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

60 Como se usa en la presente memoria, "cicloalquilo" se refiere a un mono cíclico o policíclico no aromático radical, en el que cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, átomos esqueléticos) es un átomo de carbono. En una realización, el grupo cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado. En otra realización, el grupo cicloalquilo está condensado con un anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a

10 átomos en el anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, las siguientes fracciones:



Los cicloalquilos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Cicloalquilos dicíclicos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidronaftilo, indanilo y tetrahidropentanelo. Cicloalquilos policíclicos incluyen diamantina y norbornano. El término cicloalquilo incluye "carbociclico no aromático insaturado" o "grupos carbociclico no aromático saturados", los cuales hacen referencia a un carbociclo no aromático como se define en la presente memoria, que contiene al menos un doble enlace de carbono o un triple enlace de carbono.

Como se usa en la presente memoria, "cicloalquiloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo. Los grupos cicloalquilalquilo ejemplares incluyen ciclopamilalquilo, ciclohexilalquilo, y similares.

Como se usa en la presente memoria, "heterocicloalquilo" se refiere a un heterociclo no aromático donde uno o más de los átomos que forman el anillo puede ser un heteroátomo tal como un átomo de O, N, o un S. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclico (por ejemplo, que tiene de 2, 3 o 4 anillos fusionados), así como espirociclos. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, y similares. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo las fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo, ftalimidilo, naftalimidilo, y derivados benzo de heterociclos. Un grupo heterocicloalquilo que tiene uno o más anillos condensados aromáticos están unidos a ya sea la porción aromática o no aromática. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo las fracciones donde uno o más átomos que forman el anillo pueden estar sustituidos por 1 o 2 grupos oxo o sulfido. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 3 a aproximadamente 20, 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos que forman anillos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 enlaces dobles. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 enlaces triples.

Como se usa en la presente memoria, "heterocicloalquiloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo heterocicloalquilo. Los grupos heterocicloalquilalquilo ejemplares incluyen morfolinoalquilo y piperazinilalquilo, y similares.

Como se usa en la presente memoria, "arilo" se refiere a sistemas anulares monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) de hidrocarburos aromáticos tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, y similares. En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo. Los grupos arilalquilo de ejemplo incluyen bencilio y feniletilo.

Como se usa en la presente memoria, un "grupo heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro del anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Cualquier átomo de N que forma anillo en un grupo heteroarilo también se puede oxidar para formar una fracción de N-oxo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, N-oxopiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, y similares. En algunas realizaciones, el grupo

heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene de 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o de 5 a 6 átomos que forman anillos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos.

Como se usa en la presente memoria, un “grupo heteroariloalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo heteroarilo. Un ejemplo de un grupo heteroarilalquilo es piridilmetilo.

10 Como se usa en la presente memoria, “halo” o “halógeno” se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o de yodo, preferentemente, flúor, cloro, o bromo, más preferentemente, flúor o cloro. El término “perhalogenado” se refiere a una fracción en la que todos los hidrógenos son reemplazados por átomos de halógeno.

15 El término “haloalquilo” se refiere a fracciones alquilo que tienen un átomo de halógeno sustituido con un átomo de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburo. C₁-C₆ haloalquilo pretende incluir una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal y un átomo de halógeno sustituido con un átomo de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburo.

20 El término “alcoxi” o “alcoxilo” incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. C₁-C₆ alcoxi se refiere a fracciones que tienen seis de pocos átomos de carbono en la cadena principal de hidrocarburo. Ejemplos de grupos alcoxi (o radicales alcoxilo) incluyen metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi, y pentoxi. Se prefieren los (C₁-C₃ alcoxi), especialmente etoxi y metoxi. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados.

25 El término “hidroxi” o “hidroxilo” incluye grupos con un -OH u —O.

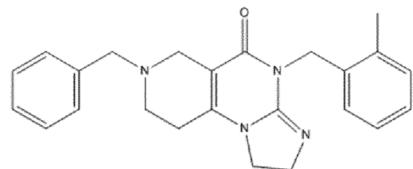
La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la invención; es decir, un compuesto de fórmula (60) en la que R₁ es un bencilo no sustituido, tal como se describe en la presente. Como se usa en la presente memoria, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto parental se modifica mediante la conversión de un ácido existente o fracción de base a su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos orgánicos de residuos básicos tales como aminas, minerales; o sales alcalinas u orgánicas de fracciones ácidas tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales convencionales no tóxicas formadas del compuesto original, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se sintetizan a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar por reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se pueden encontrar en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), y P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editores, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, 2^a edición revisada, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA (2011).

Ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácido bromhídrico, mientras que los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados pueden incluir ácido carboxílico, ácido sulfo, o ácido sulfónico, tal como ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tánico, ácido succínico, ácido algínico, ácido benzoico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido trifluoroacético, ácido 3-aminoacálico, ácido ascórbico, ácido embónico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido oxálico, ácido glucónico, aminoácidos, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico o ácido naftalen-2-sulfónico. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas pueden incluir hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y amoníaco, mientras que ejemplos de bases orgánicas adecuadas son las aminas, por ejemplo, aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, quinolina, isoquinolina, α-picolina, β-picolina, Y-picolina, quinaldina o pirimidina.

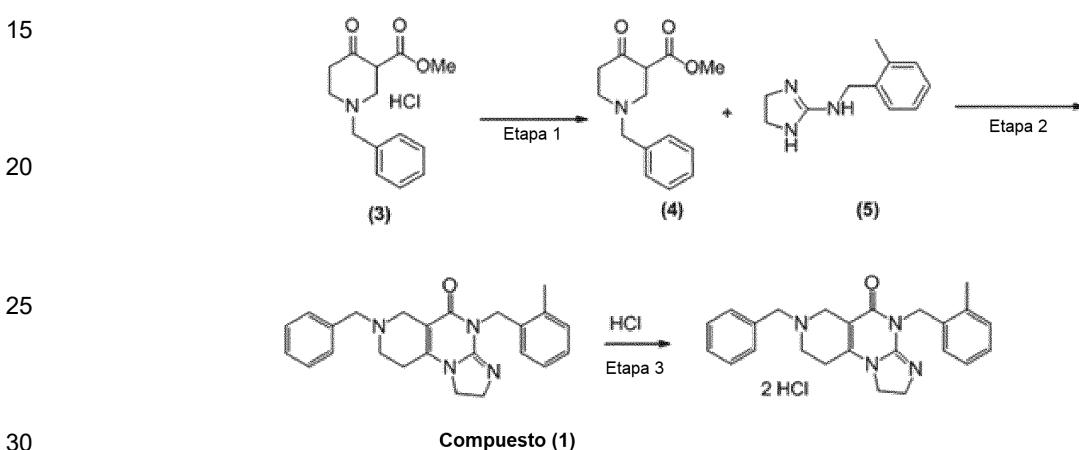
60 I. COMPUESTO (1), SALES DEL MISMO Y SÍNTESIS DEL MISMO

Los inventores han encontrado en modelos *in vitro*, en modelos animales, y en ensayos clínicos humanos que ONC201 (compuesto (1)) tiene actividad anti-cáncer amplia, baja toxicidad incluyendo pocos, si alguno, efectos adversos, baja genotoxicidad, y alta biodisponibilidad incluyendo biodisponibilidad oral. Estas características permiten a ONC201 y diversos análogos ser particularmente adecuados para una variedad de aplicaciones.

En un aspecto, la presente invención proporciona el compuesto (1):



10 análogos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como procesos de fabricación del mismo. El compuesto (1) se puede preparar por el procedimiento sintético ilustrado en el Esquema 1 a continuación.



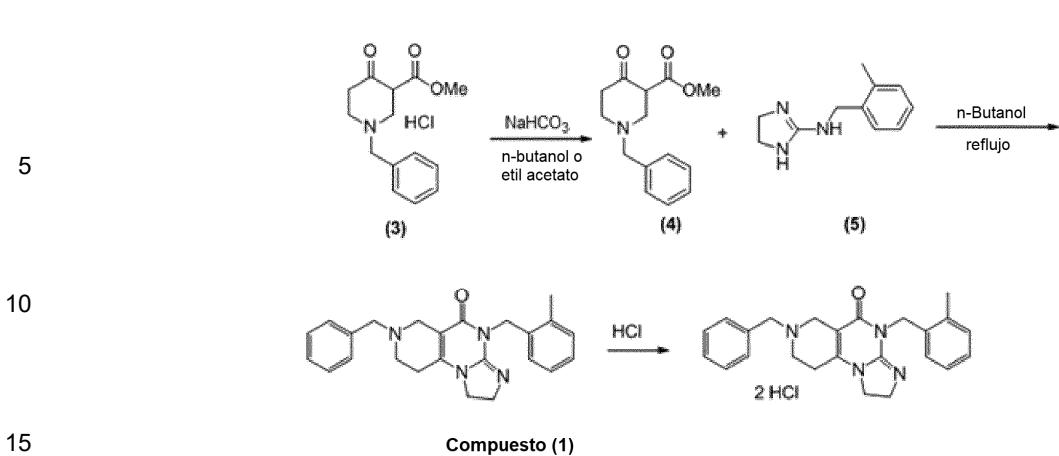
Esquema 1

35 En una realización, la síntesis de una sal de diclorhidrato del compuesto (1) comienza con el intermediario disponible comercialmente N-bencil-3-carbometoxi-4-piperidona clorhidrato, el compuesto (3). En una realización, el proceso de síntesis incluye la neutralización de compuesto intermedio (3) con una base (Etapa 1) para producir el compuesto (4), una base libre. En una realización, el proceso de síntesis incluye la neutralización de compuesto intermedio (3) con una base inorgánica para producir el compuesto (4). En una realización, el proceso de síntesis incluye la neutralización del compuesto intermedio (3) con una base orgánica para producir el compuesto (4). En una realización, el compuesto intermedio (3) se neutraliza en presencia de un alcohol. Por ejemplo, el compuesto intermedio (3) se neutraliza en presencia de n-butanol. En una realización, el compuesto intermedio (3) se neutraliza en presencia de al menos un disolvente orgánico. Por ejemplo, el compuesto intermedio (3) se neutraliza en presencia de n-butanol y/o acetato de etilo. En una realización, el compuesto intermedio (3) se neutraliza en presencia de una base y al menos un disolvente orgánico. Por ejemplo, el compuesto intermedio (3) se neutraliza en presencia de NaHCO₃ y n-butanol. En una realización, el compuesto intermedio (3) se neutraliza en presencia de n-butanol y trietilamina (Et₃N).

50 En una realización, el proceso de síntesis incluye hacer reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5) (Etapa 2) para producir el compuesto intermedio de (1). En una realización, la reacción de la Etapa 2 incluye calentar el compuesto (4) con el compuesto (5). En una realización, la reacción de la Etapa 2 incluye calentar a refluo el compuesto (4) y el compuesto (5) en presencia de un disolvente. En una realización, la reacción de la Etapa 2 incluye el uso de una trampa Dean-Stark para eliminar el agua y/o metanol (MeOH) formado en la reacción.

55 En una realización, el proceso de síntesis incluye la formación de una sal de diclorhidrato del compuesto (1) (Etapa 3). En una realización, la reacción de la Etapa 3 incluye tratar el compuesto (1) con HCl en dioxano. En una realización, la reacción de la Etapa 3 incluye tratar el compuesto (3) con HCl 4N en dioxano. En una realización, el proceso de síntesis incluye la recristalización opcional de la di-sal del compuesto (1).

60 Un procedimiento sintético preferente para la preparación de la di-sal de clorhidrato del compuesto (1) es tal como se ilustra en el siguiente Esquema 2.

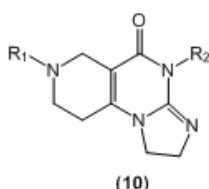


usarse para la profilaxis, así como la mejora de los signos y/o síntomas de cáncer. Los términos "que trata" y "tratamiento" utilizados para referirse al tratamiento de un cáncer en un sujeto incluyen: prevenir, inhibir o mejorar el cáncer en el sujeto, tal como retardar la progresión del cáncer y/o reducir o mejorar un signo o síntoma del cáncer. Los ejemplos de cánceres tratados usando las composiciones descritas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cánceres del SNC, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de próstata, leucemia, cáncer de pulmón y linfoma.

III. COMPLEJO (10) Y SALES DEL MISMO

En la presente memoria se divultan compuestos y sales relacionadas del complejo (10) y los procesos de fabricación del mismo. Los expertos en la técnica entenderán que los principios generales y los conceptos descritos en la presente memoria en conjunción con el complejo (1) y sales de los mismos, incluidos los principios y conceptos relacionados con los tratamientos médicos y las composiciones farmacéuticas, se aplican con igual fuerza a los compuestos de la fórmula (10) y sus sales.

En algunas realizaciones, en la presente se divultan compuestos representados por la fórmula (10):



en la que R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, radicales alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquiltio, y acilo, en el que cuando R₁ representa CH₂Ph, R₂ no representa CH₂-((2-CH₃)Ph).

En algunas realizaciones, R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilfenilo, C₁₋₄ alquilfenilcetona, C₁₋₄ bencil-piperazina, C₁₋₄ alquiltienilo, C₁₋₄ alquilpiridinilo, C₁₋₄ alquilisoxazolidinilo, C₁₋₄ alquilmorfolinilo, C₁₋₄ alquiltiazolilo, y C₁₋₄ alquiltriazinilo en el que C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilfenilo, C₁₋₄ alquilfenilcetona, C₁₋₄ bencil-piperazina, C₁₋₄ alquiltienilo, C₁₋₄ alquilpiridinilo, C₁₋₄ alquilisoxazolidinilo, C₁₋₄ alquilmorfolinilo, C₁₋₄ alquiltiazolilo, y C₁₋₄ alquiltriazinilo están opcionalmente sustituidos con C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo perhalogenado, o halo. En algunas realizaciones, R₁ y/o R₂ es un, arilalquilo o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el heteroarilalquilo se selecciona de C₁₋₄ alquiltríolilo, C₁₋₄ alquifurilo, C₁₋₄ alquiltridilo, C₁₋₄ alquilo-1,2,4-triadiazolilo, C₁₋₄ alquiltrimidilo, C₁₋₄ alquiltienilo, C₁₋₄ alquilisotiazolilo, C₁₋₄ alquimimidazolilo, C₁₋₄ alquiltetrazolilo, C₁₋₄ alquiltriazinyl, C₁₋₄ alquiltrimidyl, C₁₋₄ alquiquinolilo, C₁₋₄ alquilioquinolilo, C₁₋₄ alquiltiofenilo, C₁₋₄ alquibenzotienilo, C₁₋₄ alquilibenzofurilo, C₁₋₄ alquiltriazolilo, C₁₋₄ alquilindolilo, C₁₋₄ alquilpurinilo, C₁₋₄ alquicarbazolilo, C₁₋₄ alquibenzimidazolilo, y C₁₋₄ alquiosoxazolilo.

En algunas realizaciones, R₁ y/o R₂ es un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes en el anillo de bencilo: X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CX₂, -CX₂H, C_{2-C4} alquilo, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)OR^m; R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente de hidrógeno o un C_{1-C4} alquilo; y donde p es un número entero de 2 a 20 y X representa un halógeno, incluyendo un átomo de flúor, cloro, átomo de bromo, o yodo, preferentemente, flúor, cloro, o bromo, más preferentemente, flúor o cloro.

En algunas realizaciones, R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(4-CF₃-Ph), CH₂-(4-F-Ph), CH₂-(4-Cl-Ph), CH₂-(OCH₃-Ph), CH₂-(2-Cl)-Ph), CH₂-(2-tienilo), CH₂-(3-tienilo), CH₂-2-piridinilo, CH₂-4-metil-2-tiazolilo, CH₂-2-pirazinilo, CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-bencil-piperazina), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(3,4-di Cl-Ph), CH₂-(3,4-di F-Ph), CH₂-(3,5-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph), CH₂CH(OH)Ph, (4-F-Ph)-4-oxobutilo, CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₂NH₂, y CD₂C₆D₅. En algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(4-CF₃-Ph), CH₂-(2-Cl)-Ph), CH₂-(2-F-Ph), CH₂-(2-tienilo), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-bencil-piperazina), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2,4-di Cl-Ph), CH₂-(3,4-di F-Ph), CH₂-(3,5-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph), CH₂CH(OH)Ph, (4-F-Ph)-4-oxobutilo, CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₂NH₂, y CD₂C₆D₅.

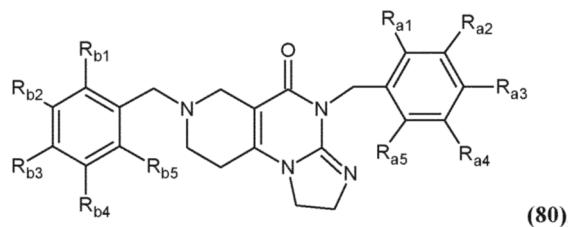
En algunas realizaciones, R₁ es un hidrógeno. En algunas realizaciones, R₁ es un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. En algunas realizaciones, el arilalquilo está sustituido con C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo perhalogenado, o halo.

En una realización, R₂ es un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. En una realización, el arilalquilo está sustituido con C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo perhalogenado, o halo. En una realización, el arilalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. En una realización, R₂ es un heterocicloalquilalquilo sustituido o un no sustituido, tal como un grupo morfolinoalquilo o piperazinilalquilo. En una realización, R₂ es un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo isoxazolidinilmetilo o piridilmetilo. En una realización, el heterocicloalquilalquilo o heteroarilalquilo está sustituido con C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo perhalogenado, o halo. En una realización, el heterocicloalquilalquilo o heteroarilalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃.

5

10

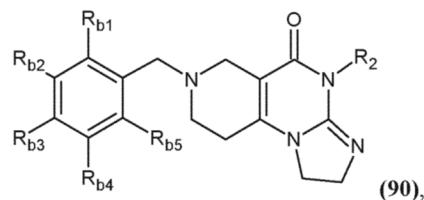
En una realización de la divulgación, el compuesto (10) tiene la estructura del compuesto (80):



en la que R_{a1}, R_{a2}, R_{a3}, R_{a4}, R_{a5}, R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, y R_{b5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂-C₄ alquilo, -CX₃, -CH₂(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₂, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m, y C(O)OR^m; R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente de hidrógeno o un C₁-C₄ alquilo; y donde p es un número entero de 2 a 20 y X representa un halógeno.

25

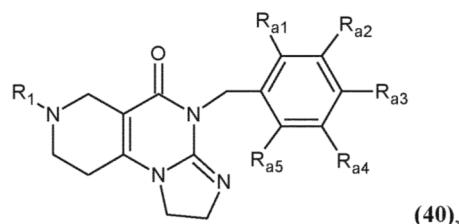
En una realización, el compuesto (10) tiene la estructura del compuesto (90)



en la que R₂ es como se define anteriormente, y en la que R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, R_{b4}, y R_{b5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂-C₄ alquilo, -CX₃, -CH₂(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m, y C(O)OR^m; R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente de hidrógeno o un C₁-C₄ alquilo; y en la que p es un número entero de 2 a 20 y X representa un halógeno.

40

En una realización, el compuesto (10) tiene la estructura del compuesto (40)



55

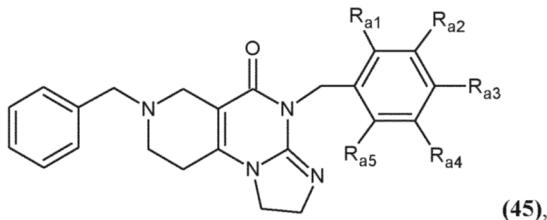
en la que R₁ es como se define anteriormente, y en el que R_{a1}, R_{a2}, R_{a3}, R_{a4}, y R_{a5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂-C₄ alquilo, -CX₃, -CH₂(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m, y C(O)OR^m; R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente de hidrógeno o un C₁-C₄ alquilo; y donde p es un número entero de 2 a 20 y X representa un halógeno. En una realización, R₁ es un hidrógeno. En una realización, R₁ es un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. En una realización, el arilalquilo está sustituido con C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo perhalogenado, o halo. En una realización, el bencilo está sustituido con uno o más halógenos. En una realización, el bencilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. En una realización, el bencilo está sustituido con un sustituyente halógeno, por ejemplo, un sustituyente de flúor en una posición orto o para. En una realización, el bencilo está sustituido con dos

sustituyentes halógeno, por ejemplo, sustituyentes de flúor en ambas posiciones meta.

En una realización, el compuesto (40) tiene la estructura del compuesto (45):

5

10



en el que R_{a1}, R_{a2}, R_{a3}, R_{a4}, y R_{a5} son como se definen anteriormente. En una realización, el bencilo está sustituido con uno o más halógenos. En algunas realizaciones, el bencilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. En una realización, R_{a1} o R_{a5} es un halógeno, por ejemplo, flúor. En una realización, ambos R_{a2} o R_{a3} son halógeno, por ejemplo, flúor, sustituyentes.

20 En una realización, el compuesto (10) tiene la estructura del compuesto (50)

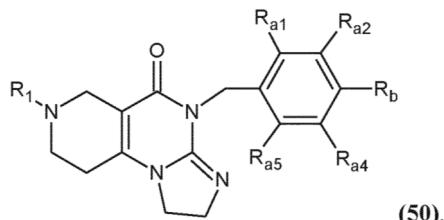
25

30

35

40

45

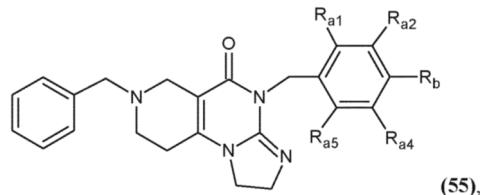


en la que R₁ es como se define anteriormente, y en la que R_b se selecciona entre el grupo que consiste en X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂-C₄ alquilo, -CX₃, -CH₂(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m, y C(O)OR^m; R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente de hidrógeno o un C₁-C₄ alquilo; y donde p es un número entero de 2 a 20 y X representa un halógeno y en la que R_{a1}, R_{a2}, R_{a4}, y R_{a5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂-C₄ alquilo, -CX₃, -CH₂(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m, y C(O)OR^m; R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente de hidrógeno o un C₁-C₄ alquilo; y donde p es un número entero de 2 a 20 y X representa un halógeno. En una realización, R₁ es un hidrógeno. En una realización, R₁ es un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. En una realización, el arilalquilo está sustituido con C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxilo, hidroxilo, C₁-C₄ alquilo perhalogenado, o halo. En una realización, R_b se selecciona entre el grupo constituido por halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. En una realización, uno o más de R_{a1}, R_{a2}, R_{a4}, y R_{a5} se selecciona del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. En una realización, R_{a1}, R_{a2}, R_{a4}, y R_{a5} son hidrógeno, y R_b se selecciona del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. En una realización, R_b es un halógeno, por ejemplo, flúor, y R_{a1} es un metilo. En una realización, R_b es un átomo de flúor o cloro, y R_{a2} es un átomo de flúor o cloro. En una realización, R_b es CF₃. En una realización, R_b es -OCH₃. En una realización, R_b es un cloro y R_{a1} es un cloro.

En otra realización de la divulgación, el compuesto (50) tiene la estructura del compuesto (55):

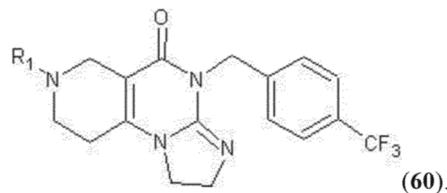
50

55



en la que R_{a1}, R_{a2}, R_{a4}, R_{a5}, y R_b son como se definen anteriormente. En una realización, R_b se selecciona entre el grupo constituido por halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. En una realización, uno o más de R_{a1}, R_{a2}, R_{a4}, y R_{a5} se selecciona del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. En una realización, R_{a1}, R_{a2}, R_{a4}, y R_{a5} son hidrógeno, y R_b se selecciona entre el grupo constituido por halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. En una realización, R_b es un halógeno, por ejemplo, flúor, y R_{a1} es un metilo. En una realización, R_b es flúor o cloro, y R_{a2} es un átomo de flúor o cloro. En una realización, R_b es CF₃. En una realización, R_b es OCH₃. En una realización, R_b es un cloro y R_{a1} es un cloro.

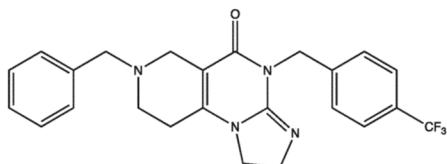
En otra realización de la divulgación, el compuesto (**10**) tiene la estructura del compuesto (**60**)



10 En algunas realizaciones, R₁ es un hidrógeno. En algunas realizaciones, R₁ es un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. En algunas realizaciones, R₁ es un heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilalquilo sustituido o un no sustituido, tal como un CH₂-(2-tienilo), CH₂-(3-tienilo), CH₂-2-piridinil, CH₂-3-piridinilo, CH₂-4-metil-2-tiazolilo, CH₂-2-pirazinilo, CH₂CH₂-(4-N-bencil-piperazina), CH₂-(3-isoxazolidinilo), y CH₂CH₂-(4-morfolinil). En una realización, el arilalquilo está sustituido con C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo perhalogenado o halo. En una realización, el bencilo está sustituido con uno o más halógenos. En algunas realizaciones, el bencilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo (por ejemplo, flúor) -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. En una realización, el bencilo está sustituido en la posición para con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. En una realización, R₁ es fluorofeniloxobutilo o hidroxifeniletilo. El compuesto de la presente invención tiene la estructura

15

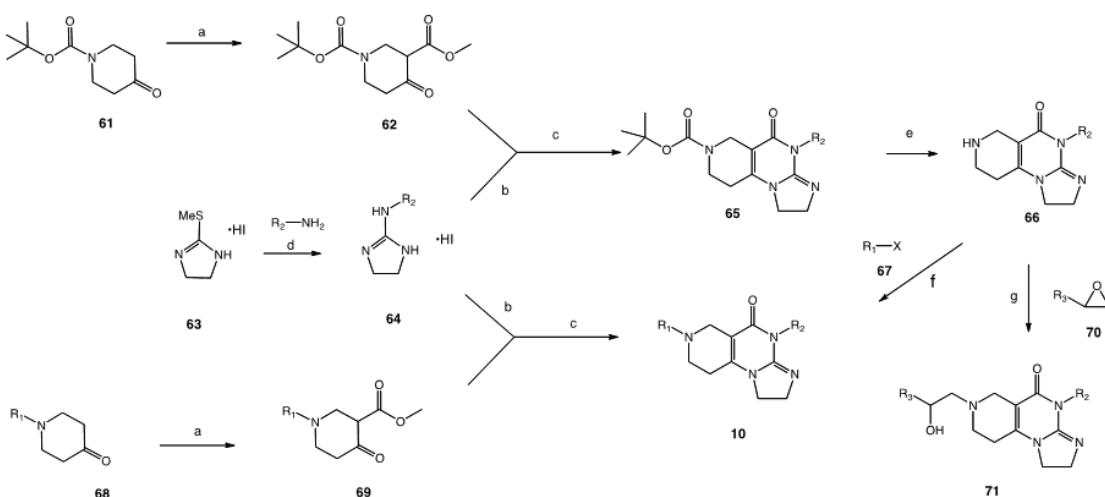
20



30 que es un compuesto de fórmula (60) en la que R₁ es un bencilo no sustituido.

El esquema 3 ilustra la síntesis de los compuestos de la fórmula (**10**):

35



Métodos: a. NaH, dimetil carbonato, tolueno, 80°C 4 h; b. 1N NaOH/CH₂Cl₂ para convertir a base libre, después calentar en dioxano 70°C; c. 1-butanol/reflujo 3-6 h (trampa de Dean Stark); d. dioxano 70°C; e. HCl en dioxano -25°C - RT para amasar sal de CHL; f. Na₂CO₃. DIET 80°C; g. NaOH/CH₂Cl₂ para hacer base libre, después refugio MeOH, 3.5 h.

Esquema 3

60

Los compuestos de la fórmula (**10**) se sintetizan a partir de una piperidona sustituido, que se convierte por reacción con un aminoimidazoline sustituida para dar el compuesto de núcleo (**10**). Hay dos rutas, una en la que el R₁ sustituyente está presente en la piperidona (por ejemplo, **68**). En esa ruta, (**68**) se acila con carbonato de dimetilo usando hidruro de sodio en tolueno a 80 °C para formar éster de piperidona (**69**). Sal de metiltioimidazonlina disponible comercialmente (**63**) se hace reaccionar con una amina en dioxano a 70 °C para

65

dar el R₂ aminoimidazolina sustituido (**64**) como su sal de HI. La reacción directa de (**64**) con éster de piperidona (**69**) en 1-butanol a reflujo con eliminación de agua mediante una trampa Dean-Stark durante 3-6 h da el compuesto tricíclico (**10**). En una variante de este esquema, N-BOC protegido piperidona (**61**) se convierte mediante los mismos procedimientos para compuesto BOC (**65**), que se trata con HCl en dioxano para eliminar el grupo BOC y luego se convierte en la base libre (**66**) con NaOH 1N con la extracción con cloruro de metileno. El tratamiento subsiguiente de (**66**) con un haluro (**67**) o epóxido (**70**) da el compuesto deseado (**10**).

Los productos crudos se pueden purificar por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno: metanol o por HPLC usando acetonitrilo: TFA:H₂O para producir los productos finales, ya sea como bases libres o como sales de TFA. El tratamiento de las bases libres con HCl en dioxano o liofilización de las sales de TFA genera los productos (**10**) como sales de HCl o TFA. Alternativamente, la base libre se puede tratar con otro ácido inorgánico u orgánico para formar otras sales, generalmente seleccionados entre los conocidos por ser sales farmacéuticamente aceptables. Las sales del compuesto (**10**) son generalmente sólidas y ejemplos se han cristalizado a partir de etanol u otros disolventes para dar cristales de alta calidad. La estructura tricíclica se ha confirmado definitivamente en el caso del compuesto (**1**) por una estructura cristalina de rayos X y RMN.

El compuesto descrito en la presente memoria se puede utilizar, con o sin un enlazador aminoalquilo (por ejemplo, el compuesto (**33**)), para identificar moléculas (por ejemplo, proteínas) que interactúan con ellos en un contexto celular. La expresión de estos objetivos de unión puede ser utilizada para predecir la respuesta al compuesto (**1**) (ONC201) o sus análogos (es decir, sirven como biomarcadores). Además, estos compuestos se pueden utilizar para la detección de compuestos contra el cáncer no relacionados estructuralmente utilizando ensayos de competición conocidos en la técnica para identificar fármacos capaces de completar la interacción objetivo con una mayor afinidad. Además, estas moléculas pueden tener propiedades de fármacos que crean mejoras terapéuticas o permitir las aplicaciones terapéuticas adicionales mediante la alteración de las propiedades de los medicamentos, incluyendo, pero no limitado a la farmacocinética, potencia, seguridad, biodistribución o el metabolismo.

Ejemplos del compuesto (**10**)

No.	Número ONC	R1	R2
1	ONC201	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
13		CH ₂ Ph	CH ₃
14	ONC902	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-Cl)-Ph)
15	ONC903	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-tienilo)
16	ONC904	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph
17	ONC905	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ (4-N-benzil-piperazina)
18	ONC906	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-di F-Ph)
19	ONC907	H	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
20	ONC908	CH ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
21	ONC909	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
22		CH ₂ CH ₂ -(4-N-benzil-pipenzina)	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
23		CH ₂ CHOHPh	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
24		(CH ₂) ₃ CO-4F-Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
32	ONC910	CH ₂ CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
33	ONC911	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
41	ONC210	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,5-di F-Ph)
51	ONC211	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-di Cl-Ph)
52	ONC212	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
53	ONC213	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-di F-Ph)
54	ONC214	CD ₂ C ₆ D ₅	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
43	ONC217	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F-Ph)
55	ONC218	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-CH ₃ , 4-F-Ph)

	56	ONC219	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-di Cl-Ph)
	57	ONC220	CH ₂ Ph	CH ₂ -((4-OCH ₃)-Ph)
5	34	ONC226	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-piridinilo)
	35	ONC222	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-isoxazolidinilo)
	36	ONC224	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ -(4-morfolinilo)
10	37	ONC223	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CH ₃ -Ph)
	38	ONC221	H	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
	73	ONC227	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
15	72	ONC225	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F, 4-CF ₃ -Ph)
	74	ONC228	CH ₂ -(4-F-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
	75	ONC229	CH ₂ -(OCH ₃ -Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
20	76	ONC230	(4-F-Ph)-4-oxobutilo	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
	77	ONC231	CH ₂ -3-piridilo	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
	78	ONC232	CH ₂ -4-metil-2-tiazolilo	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
25	79	ONC233	CH ₂ -2-pyrazinilo	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
	81	ONC234	CH ₂ -(3,4-di Cl-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
	82	ONC235	CH ₂ -(4-Cl-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
	83	ONC236	CH ₂ -3-tienilo	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
30	84	ONC237	CH ₂ CH(OH)Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)

Como se describe en el Ejemplo 12 a continuación, el compuesto (1) con un enlazador aminoalquilo (es decir, el compuesto (33)) se utilizó para identificar las proteínas que interactúan con el compuesto (1). Se ha encontrado que el compuesto (1) interactúa con las proteínas implicadas con metilación de ARNm de N6-metil-adenosina (m⁶A). Las proteínas que están involucrados con modificación epigenética de ARNm m⁶A incluyen aquellas en la Tabla 1. Estas proteínas incluyen aquellas que metilan ARNm (escritores de ARN), tales como METTL3, METTL14, WTAP, y KIAA1429; los que desmetilan ARNm de m⁶A (borradores de ARN), tales como FTO y ALKBH5; así como aquellos que reconocen específicamente ARN de m⁶A (lectores de ARN), tales como YTHDF3, YTHDF2, YTHDF1, YTHDC1,y YTHDC2.

40

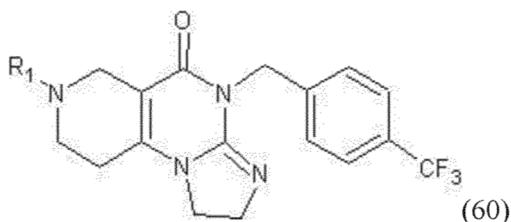
Tabla 1: proteínas de metilación de ARNm de m⁶A

		Lectores de ARN
45		YTHDF3
		YTHDF2
		YTHDF1
		YTHDC 1
50		YTHDC2
		Escritores de ARN
		METTL3
		METTL14
55		WTAP
		KIAA1429
		Borradores de ARN
60		FTO
		ALKBH5

V. COMPOSICIONES

En la presente memoria se divultan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (60):

65



10 en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en un bencilo sustituido o no sustituido, C₁₋₄ alquilfenilo, H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilfenilcetona, C₁₋₄ bencil-piperazina, C₁₋₄ alquiltienilo, C₁₋₄ alquiltridinilo, C₁₋₄ alquilisoxazolidinilo, C₁₋₄ alquilmorfolinilo, C₁₋₄ alquiltiazolilo y C₁₋₄alquiltriazinilo, en la que C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilfenilo, C₁₋₄ alquilfenilcetona, C₁₋₄ bencil-piperazina, C₁₋₄ alquiltienilo, C₁₋₄ alquiltridinilo, C₁₋₄ alquioxazolidinilo, C₁₋₄ alquilmorfolinilo, C₁₋₄ alquiltiazolilo y C₁₋₄ alquiltriazinilo están opcionalmente sustituidos con C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo perhalogenado o halógeno, y sus sales farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica de la presente invención comprende un compuesto de la invención, es decir, un compuesto de fórmula (60) en la que R₁ es un bencilo no sustituido.

20 En una realización, la composición farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. En una realización, la sal es una mono-sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. En una realización, la sal es una di-sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. En una realización, la sal es mono- o multi-sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, una di- sal o tri-sal) del mismo seleccionada del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, hidrogenosulfato, sulfatos, fosfatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, lactatos, bisulfatos, hidroxilo, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, malato, maleato, sulfonato fumarato, metilsulfonato, formiato, acetato, y carboxilo. En una realización, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo que consiste en p-tolueno-sulfonato, bencenosulfonato, citrato, metanosulfonato, oxalato, succinato, tartrato, fumarato y maleato. En una realización, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo que consiste en amonio, sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, litio, y/o con contraiones tales como metilamino, dimetilamino, dietilamino y trietilamino. En una realización, la sal es una di-sal de clorhidrato o una di-sal de bromhidrato del compuesto.

30 El compuesto (1) tiene la misma estructura química que se reveló mediante análisis estructural (por ejemplo, RMN, difracción de rayos X) de compuesto NSC 350625, disponible en el Repositorio del Programa Terapéutico de Desarrollo del Instituto Nacional del Cáncer.

35 En una realización, la composición farmacéutica incluye una di-sal (por ejemplo, una di-sal de clorhidrato) del compuesto de la invención (es decir, un compuesto de fórmula (60), en la que R₁ es un bencilo no sustituido) o un análogo del mismo. Las sales (por ejemplo, di-sales o tri-sales) de un análogo del compuesto (1) se pueden preparar a partir de un análogo del compuesto (60), que puede ser sintetizado como se describe en la presente memoria, o usando metodología de síntesis química convencional conocida por uno de habilidad ordinaria en la técnica.

45 En una realización, la composición farmacéutica incluye al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, incluyen, pero no se limitan a, los que se encuentran en *Handbook of Pharmaceutical Excipients (Manual de excipientes farmacéuticos)*, 7^a edición, editado por Raymond C. Rowe et al., American Pharmaceutical Association, Washington, EUA y Pharmaceutical Press, London; y ediciones previas. Los portadores ejemplares farmacéuticamente aceptables, procedimientos para fabricar composiciones farmacéuticas y varias formas de dosis, así como modos de administración, son bien conocidos en la materia, por ejemplo, como se detalla en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Formas de dosificación farmacéutica: comprimidos)*, editado por Larry L. Augsburger & Stephen W. Hoag., Londres: Informa Healthcare, 2008; y en L. V. Allen, Jr. et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Formas de dosificación farmacéutica y sistemas de administración de medicamentos de Ansel)*, 8^a Ed., Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; A. R. Gennaro, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy (La ciencia y la práctica de la farmacia)*, Lippincott Williams & Wilkins, 21^a ed., 2005, en particular el capítulo 89; y J. G. Hardman et al., *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (La base farmacológica de la terapéutica de Goodman y Gilman)*, McGraw-Hill Professional, 10^a ed., 2001.

50 En una realización, la composición farmacéutica es formulada para administración ocular. En una realización, las composiciones farmacéuticas se formulan para administración tópica. En una realización, las composiciones farmacéuticas se formulan como gotas, ungüentos o líquidos. En una realización, la composición farmacéutica incluye vehículos farmacéuticos convencionales tales como bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes o similares.

55 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una formulación para administración intravenosa. En una realización, la formulación intravenosa comprende un compuesto de la invención, o una sal

farmacéuticamente aceptable no de disuelta en un disolvente. En una realización, el disolvente comprende agua. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto o su sal en una concentración de aproximadamente 0,05, aproximadamente 0,25, aproximadamente 0,5, aproximadamente 2,5, aproximadamente 5, aproximadamente 25, o aproximadamente 50 mg/ml. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto o su sal en una concentración de desde aproximadamente 0,05, 0,5, o 5 mg/ml a aproximadamente 1, 10, o 100 mg/ml. En una realización, la formulación intravenosa incluye de aproximadamente 0,005% a 0,05%, o 0,5% a aproximadamente 0,1%, 1%, o 10% del compuesto o su sal. En una realización, la formulación intravenosa incluye aproximadamente 0,05%, 0,5%, o 5% del compuesto o su sal. En algunas realizaciones, la formulación intravenosa incluye una mayor o una menor concentración del compuesto o su sal.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

En algunas realizaciones, la formulación intravenosa tiene un pH de aproximadamente 3. En una realización, la formulación intravenosa se ajusta a pH 3 con un tampón fosfato. En una realización, la formulación intravenosa incluye dextrosa o cloruro de sodio. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto o su sal en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml y pH 3 y forma una solución estable. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto o su sal en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml y pH < 5 y forma una solución estable. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto o su sal y uno o más antioxidantes. En una realización, la formulación intravenosa incluye una mezcla de mono- y di-sal de clorhidrato del compuesto. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto o su sal como una solución al 1% en una concentración de aproximadamente 10 mg/ml. Por ejemplo, la formulación intravenosa es una solución que tiene un pH de aproximadamente 3,3. En una realización, el pH es inferior a 4,0.

En una realización, la composición farmacéutica incluye además un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, un portador farmacéuticamente aceptable adecuado incluye un aceite. En una realización, un vehículo farmacéuticamente aceptable y adecuado incluye agua estéril. En una realización, un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado incluye un vehículo acuoso. En algunas realizaciones, la formulación intravenosa incluye dextrosa y/o sodio.

En una realización, la formulación intravenosa comprende el compuesto de la invención o una di-sal de clorhidrato del mismo disuelto en agua a 25 mg/ml. En una realización, la formulación intravenosa se ajusta a pH 3 con tampón fosfato. En una realización, la formulación intravenosa incluye dextrosa o cloruro de sodio. En una realización, la formulación intravenosa incluye una mayor o una menor concentración de la di-sal de clorhidrato del compuesto de la invención. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto de la invención o una di-sal de clorhidrato del mismo en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto de la invención o una di-sal de clorhidrato del mismo en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml y pH 3 forma una solución estable. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto de la invención o una di-sal de clorhidrato del mismo en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml y pH < 5 y forma una solución estable. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto de la invención o una di-sal de clorhidrato del mismo y uno o más antioxidantes. En una realización, la formulación intravenosa incluye una mezcla de mono- y di-sal de clorhidrato del compuesto (1) o un análogo del mismo. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto de la invención o una di-sal de clorhidrato de la misma como una solución al 1% en una concentración de aproximadamente 10 mg/ml. Por ejemplo, la formulación intravenosa es una solución que tiene un pH de aproximadamente 3,3. En una realización, el pH es inferior a 4,0.

En una realización, la formulación intravenosa incluye de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% (o de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml) del compuesto de la invención o una di-sal del mismo. En una realización, la formulación intravenosa incluye de aproximadamente 5% (o alrededor de 50 mg/ml) del compuesto de la invención o una di-sal del mismo. En una realización, la velocidad de infusión intravenosa puede ser frenada para disminuir los efectos secundarios del compuesto de la invención o una di-sal del mismo.

En una realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,1-99% de una sal del compuesto de la invención; y un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un aceite o un agua estéril u otros vehículos acuosos. En una realización, la composición farmacéutica comprende una mono- o di-sal del compuesto de la invención en un intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% para las formas de dosificación oral.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye un antioxidante. Los antioxidantes adecuados incluyen: derivados del ácido ascórbico tales como ácido ascórbico, ácido eritórbico, ascorbato de sodio, derivados de tiol tales como tioglicerol, cisteína, acetilcisteína, cistina, ditioeritritol, ditiotreitol, glutatión, tocoferoles, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT) sales de ácido sulfuroso tales como sulfato sódico, bisulfito sódico, bisulfito sódico acetónico, metabisulfito sódico, sulfito sódico, formaldehído de sulfoxilato sódico y tiosulfato sódico, ácido nordihidroguaiarélico. Debe tenerse en cuenta que los antioxidantes usados para formulaciones acuosas incluyen típicamente sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, formaldehido sulfóxilo de sodio y ácido ascórbico y combinaciones de los mismos, mientras que los antioxidantes usados en

disoluciones oleosas, disolventes orgánicos incluyen hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA) y galato de propilo y combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, un antioxidante puede ser uno o más de un flavanoide, una isoflavona, monotioglicerol, L-cisteína, ácido tioglicólico, α-tocoferol, 6-palmitato de ácido ascórbico, ácido dihidrolipóico, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado BHA), vitamina E, galato de propilo, β-caroteno, ácido ascórbico. Los antioxidantes pueden usarse típicamente en aproximadamente 0,1% a 1,0% en peso, más típicamente aproximadamente 0,2%.

En una realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos otro agente terapéutico. Por ejemplo, el otro agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en análogos de hormonas y antihormonas, inhibidores de aromatasa, agonistas y antagonistas de LHRH, inhibidores de factores de crecimiento, anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento, inhibidores de la tirosina quinasa; antimetabolitos; antibióticos antitumorales; derivados del platino; agentes de alquilación; agentes antimitóticos; inhibidores tubulínicos; inhibidores de PARP, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la serina/treonina quinasa, inhibidores de la tirosina quinasa, inhibidores de la interacción de proteínas proteicas, inhibidores de RAF, inhibidores de MEK, inhibidores de ERK, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de receptor de ErbB, análogos de rapamicina, inhibidores de BTK, inhibidores de CRM1 (p.ej., KPT185), moduladores de P53 (por ejemplo, Nutlins), antiangiogénos (por ejemplo, axitinib, afibbercept, sorafenib y regorafenib), amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastina, interferón, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, Pamidronato y porfímero, 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxi-citidina, 2-metoxiestradiol, 2C4,3-alequina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamtotecina, 16-aza-epotilona B, A AP-5280, apaziquona, apomina, aranosa, arglabina, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, AVL8, A-2, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (Ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD AZ555, AZD-5355, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastin, AZD-2014, azacitidina, azaepotilona B, azonafida, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR B348, BMS-24550, BMS-24550, BMS-24550, BMS-BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, bleomicina A, bleomicina B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostalicina, busulfano, BYL-719, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxaltaplatino, CCI-779, CC-223, CEP-701, CEP-751, Cefixima CBT-1, ceftaltonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotrianiisoeno, cilengitide, Ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, inhibidores de COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP-37, Anticuerpos monoclonales CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinododoxorubicina, citarabina, D24851, decitabina, desoxorubicina, desoxirubicina, 35 desoxicopormicina, depsipeptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxaneto, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, Ekb-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitrucina, epothilone B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-6201, edatraxato, edotreotide, efaproxitral, eflornitina, Fosfatina, fitoxacina, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS -100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, 40 GDC-0 Gp100-gp100-gp100-gp100, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), inmunoglobulina GDC-0349, GSK-2126458, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetrón, herceptina, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiurea, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibrutinib, ibrutumomab, idatrexato, IDN-5109, 45 inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), immunol, indisolam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón pegilado alfa 2b, interleucina 2, INK 1117, 128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatino, irofulven, isohomohalichondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW- 2450, lebaplatino, leflunomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexitronam, LGD-1550, linezolid, luteiana taxafirina, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtocean, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, mechloroetamina, inhibidores de MEK, MEK-162, metiltestosterona, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGIV, 50 midostaurin, minodronic Ácido, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf en gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetylciesteína, 06-benciguanina, oblimersen, omeprazol, onophage, oncoVEXGM-CSF, ormiplatin, ortataxel, anticuerpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos 4-1BB, oxantrazol, estrógeno, 55 panitumumab, PEG-paclitaxel, paclitaxel estabilizado con albúmina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosina, perillylalcohol, pertuzumab, inhibidores PI3K, inhibidores PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-403 2/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatino, pivaloiloimétibutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido polifenico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamida, 60 quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, análogos de rebecamicina, inhibidores de tirosina quinasa receptora (RTK), regorafenib, revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-MAb, rinfabato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecan, R S-9788, sábarubicina, SAHA, sargamostim, satraplatino, SB 408075, SE-015/VE-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semusuário, seocalcitol, 65 SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, squalamina,

ácido suberanilohidroxámico, sutente, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS 103, tacedinalina, tarceva, tariquitar, tasisulam, taxo Tereo, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, propionato de testosterona, tesmilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, theralux, terarubicina, timalcina, timactacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofin, trabectedina, TransMID -107, ácido transretinico, traztumab, tremelimumab, tretinina, triacetyluridine, triapina, triciribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocicidina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, WX-UK1, WX-554, vectibix, 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, zoledronato, zosuquidar y combinaciones de los mismos.

En una realización, el otro agente terapéutico que comprende un análogo hormonal, una antihormona o ambos seleccionados del grupo que consiste en tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrante, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, Fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona, octreotida y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más agonistas y/o antagonistas de LHRH seleccionados del grupo que consiste en acetato de goserelina, acetato de luprolida, pamoato de triptorelina y combinaciones de los mismos y en el que los antagonistas de LHRH se seleccionan del grupo que consiste en Degarelix, Cetrorelix, Abarelix, Ozarelix, Degarelix, combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más inhibidores del factor de crecimiento seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento semejantes a insulina (IGF), factor de crecimiento epidérmico humano (HER) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más inhibidores del factor de crecimiento epidérmico humano seleccionado del grupo que consiste en HER2, HER3 y HER4. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más inhibidores de tirosina quinasa se selecciona del grupo que consiste en cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib y trastuzumab, y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más inhibidores de la aromatasa es seleccionado del grupo que consiste en anastrozol, letrozol, liarazole, vorozol, exemestano, atamestano y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más antimetabolitos que son antifolatos es seleccionado del grupo que consiste en metotrexato, raltitrexed y análogos de pirimidina. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más antimetabolitos que son análogos de pirimidina es seleccionado del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, capecitabina y gemcitabina. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más antimetabolitos que son análogos de purina y/o adenosina es seleccionado del grupo que consiste en mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina, fludarabina y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más antibióticos antitumorales es seleccionado del grupo que consiste en antraciclinas, doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más derivados de platino es seleccionado del grupo que consiste en cisplatino, oxaliplatin, carboplatino y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más agentes de alquilación es seleccionado entre el grupo que consiste en estramutina, meclorometamina, melfalán, clorambucilo, busulfano, dacarbazine, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende nitrosoureas es seleccionado del grupo que consiste en carmustina, lomustina, tiotepa, y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende agentes antimitóticos es seleccionado del grupo que consiste en alcaloides vinca y taxanos. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más taxanos es seleccionado del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más alcaloides vinca es del grupo que consiste en vinblastina, vindesina, vinorelbina, vincristina y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más inhibidores de topoisomerasa que son epipodofilotoxinas. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende una o más epipodofilotoxinas es seleccionado del grupo que consiste en etopósido y etopophos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantron y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más inhibidores de serina/treonina quinasa es seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de PDK1, inhibidores de B-Raf, inhibidores de mTOR, inhibidores de mTORC1, inhibidores de PI3K, inhibidores duales de mTOR/PI3K, inhibidores de STK 33, Inhibidores de AKT, inhibidores de PLK1, inhibidores de CDK, inhibidores de aurora quinasa y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más inhibidores de tirosina quinasa que son inhibidores de PTK2/FAK. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más inhibidores de la interacción de proteínas proteicas es seleccionado del grupo que consiste en IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más análogos de rapamicina es seleccionado del grupo que consiste en everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico que comprende uno o más agentes terapéuticos es seleccionado entre el grupo que consiste en amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastina, interferón, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfimerol y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente

terapéutico que comprende uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxi-citidina, 2-metoxiestradiol, 2C4,3-aletina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicampototecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleucina, alitretinoína, allovectina-7, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazole, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aranosa, arglabina, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, AVL8, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib) AR-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib) Avastin, AZD-2014, azacitidina, azaepotilona B, azonafida, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrato de bircodar, BCX-1777, BKM-120, bleocina, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-66 3513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib, tomovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, Calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxiftalatoplátnio, CCI-779, calcitriol, canertinib, canfortinabina, carboximeftalato de etilo, bleomicina A, bleomicina A, bleomicina B, brivanib, bryostatina-1, bortezomib, brostalcina, busulfano, BYL-719, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, Cefixima CBT-1, ceftaltonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotriániseno, cilengitide, ciclosporina, CDA-II, CDC-394 CKD-602, CKI-27, clofarabina, colquicina, combretastatina A4, inhibidores de COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, criptoficina CMT-3 52, CTP-37, anticuerpos monoclonales CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinododoxorrubicina, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorubicina, desoxirubicina, desoxicopormicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxaneto, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, d Efanotina, eflornitina, inhibidores de EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitrucina, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-6201, E-6201, Fosfatina, fitoxacina, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, inmunógeno G17DT, GMK, GPX-100, vacunas de gp100-péptido, GSK- 5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetrón, herceptina, hexametilmelamina, Homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiurea, caproato de hidroxiprogeserona, ibandronato, ibrutinib, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de GF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), inmunol, indisolam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-2b pegilado, interleucina-2, INK-1117, INK-128, 18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatino, irofulven, isohomohalicondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados, kahalida F, cetoconazol, KW-2170, KW-2450, lefunomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexitronam, LGD-1550, linezolid, lutetium, texafirina, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecan, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, mecaloetamina, inhibidores MEK, MEK-162, metiltestosteron, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodrónico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf en gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, O6-be enzilguaninina, oblimersen, omeprazol, oncopophage, oncoVEXGM-CSF, orniplatino, ortataxel, anticuerpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos 4-1BB, oxantrazole, estrógeno, panitumumab, patupilona, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticuerpos PD-1, paclitaxel-PEG, paclitaxel estabilizado con albúmina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemtrexed, pentrix, perifosina, perlalalcohol, pertuzumab, inhibidores de PI3K, inhibidores de PI3K/mTOR, PGXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX- 3603/RO- 5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatino, pivaloiloximetilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido polifénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, Ranpirnase, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, análogos de rebecamicina, inhibidores de tirosina quinasa receptora (RTK), revimida, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, Rizoxina, rhu-MAb, rinfabato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecano, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicina, SAHA, sargamostim, satraplatino, SB 408075, SE-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semusuario, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, escualamina, ácido suberanilohidroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporf, tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexina, tegafur, temozolamida, tesmilifene, testosterona, propionato de testosterona, tesmiflreno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, teralux, terarubicina, timfalina, timactacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocadesina, tomudex, toremofin, trabectedina, transMID-107, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetyluridine, triapina, triciribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, Urocidina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, WX-UK1, WX-554, vectibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronato, zosuquidar y combinaciones de los mismos.

En una realización, el otro agente terapéutico comprende un esteroide. Los esteroides incluyen, pero no se limitan a, dexametasona, prednisolona, metil prednisolona, prednisona, hidrocortisona, triamcinolona, betametasona y cortivazol. En una realización, el otro agente terapéutico comprende un anti-emético. Los antieméticos incluyen, pero no se limitan a, agonistas del receptor 5-HT3 (por ejemplo, dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón, palonosetrón, y mirtazapina), agonistas de la dopamina (por ejemplo, domperidona,

olanzapina, droperidol, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina, alizaprida, proclorperazina, y metoclopramida), antagonistas del receptor NK1 (por ejemplo, aprepitant y casopitant), antihistamínicos (tales como ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, doxilamina, meclizina, prometazina, hidroxizina), cannabinoides (por ejemplo, cannabis, dronabinol, nabilona, y sativex), benzodiazepinas (por ejemplo, midazolam y lorazepam), 5 anticolinérgicos (por ejemplo, hioscina), trimetobenzamida, jengibre, emetrol, propofol, menta, muscimol, y ajwain.

En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico comprende un agente anticancerígeno, que incluye un inhibidor mitótico. En una realización, el inhibidor mitótico incluye un taxano. En una realización, el inhibidor mitótico incluye un taxano seleccionado del grupo que consiste en paclitaxel y docetaxel.

En una realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y por lo menos un agente anticancerígeno, que incluye, sin limitación, uno o más de acivicina, aclarubicina, acodazol, acronina, adozelesina, aldesilicina, alitretinoína, alopurinol, altretamina, ambomicina, ametantrona, amifostina, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, trifosfato de arsénico, asparaginasa, asperina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bevacizumab, bicalutamida, bisantreno, bisnafida dimesilato, bizelesina, bleomicina, brequinar, bropirimina, busulfán, cactinomicina, calusterona, capecitabina, caracemida, carbopimer, carboplatino, carmustina, carabicina, carzelesina, cedefingol, celecoxib, cloramucil, cirolemicina, cisplatino, cladribina, mesilato de crisnatol, 15 ciclofosfamida, citarabina, dacarbazine, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, dexormaplatino, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorrubicina, droloxfeno, dromostanolona, duazomicina, edatrexato, eflomitina, elsamitrucina, enloplatinina, enromato, epipropidina, epirubicina, erbulozol, esorubicina, estramustina, etanidazol, etopósido, etoprina, fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fludarabina, 20 fluoruracilo, flurocitabina, fosquidona, fostriecina, fulvestrant, gemcitabina, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleuquina (IL-2 incluyendo interleuquina recombinante II o rIL2), interferón alfa-2a, interferón alfa-2, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-la, interferón gamma-1b, iproplatino, irinotecán, lanreotide, letrozol, leuprolida, liarazole, Lomustinol, lomustina, losoxantrona, masoprolol, maytansina, clorhidrato de mecloretamina, megestrol, acetato de melengestrol, melfalan, menogaril, mercaptoperina, metotrexato, metoprina, meturedopa, mitindomida, mitocarcin, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, 25 mitotano, mitoxantrona, ácido micofénlico, nelarabina, nocodazol, nogalamicina, ormnaplato, oxisurano, paclitaxel, pegaspargasa, peliomicina, pentamustina, peplomicina, perfosfamida, pipobrom, piposulfan, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfimer, porfiromicina, prednimustina, procarbazina, puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, semustina, simtrazeno, sparfosato, esparsomicina, 30 espirogermanio, espiromustina, espiroplatino, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, talisomicina, tamoxifeno, tecogalan, tegafur, teloxantrona, temoporfin, tenipósido, teroxirona, testolactona, tiamicrina, tioguanina, tiopepa, 35 tiazofurina, tirapazamina, topotecán, toremifeno, trestolona, triciribina, trimetrexato, triptorelin, tubulozol, uracilo mostaza, uredepa, vapreótido, vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, vinepidina, venilcinato, vinelurosina, vinorelbina, vinrosidina, vinzolidina, vorozol, zeniplatino, zinostatina, zoledronato, zorubicina y combinaciones de los mismos.

40 Los ejemplos de agentes anti-cáncer adecuados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en *Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics* (*La base farmacológica de la terapéutica de Goodman y Gilman*), 12a Ed., editado por Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman, McGraw Hill Professional, 2010.

45 En algunos ejemplos de realización, la composición farmacéutica incluye una sal (por ejemplo, una mono-o di-sal) del compuesto de la invención y al menos otro agente terapéutico, en el que el otro agente terapéutico comprende un agente anti-angiogénico. Por ejemplo, el agente antiangiogénico es bevacizumab. En una realización, el agente antiangiogénico se selecciona del grupo que consiste en afibercept, axitinib, angiostatina, endostatina, fragmento de prolactina de 16kDa, péptidos de laminina, péptidos de fibronectina, inhibidores de metaloproteínasas de tejido (TIMP 1, 2, 3, 4), activador de plasminógeno Inhibidores (PAI-1, -2), factor de necrosis tumoral α , (alta dosis, *in vitro*), TGF- β 1, interferones (IFN- α , - β , γ), ELR-CXC quimioquinas, IL-12; SDF-1; MIG; factor plaquetario 4 (PF-4); IP-10, trombospondina (TSP), SPARC, 2-metioxistradiol, proteína relacionada con proliferina, suramina, sorafenib, regorafenib, talidomida, cortisona, linomida, fumagilina (AGM-1470, TNP-470), tamoxifeno, retinoides, CM101, dexametasona, factor inhibidor de leucemia (LIF), inhibidor de hedgehog y combinaciones de los mismos.

Una combinación farmacéutica puede incluir primero y segundo agentes terapéuticos en cualquier proporción deseada, siempre que el efecto sinérgico o cooperativo continúe produciéndose. La combinación farmacéutica sinérgica contiene preferentemente el primer y segundo agentes terapéuticos en una proporción de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 9:1. En una realización, la combinación farmacéutica sinérgica condensa el primer y segundo agentes terapéuticos en una proporción de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 8:1, de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 7:1, de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 6:1, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, o de aproximadamente 1:2 a

aproximadamente 2:1. En una realización, la combinación farmacéutica sinérgica contiene el primer y segundo agentes terapéuticos en una proporción de aproximadamente 1:1.

En una realización, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en Allopurinol, Trióxido Arsénico, Azacitidina, Bortezomib, Bevacizumab, Capecitabina, Carboplatino, Celecoxib, Clorambucilo, Clofarabina, Citarabina, Dacarbacina, HCl de Daunorubicina, Docetaxel, HCl de Doxorubicina, Floxuridina, HCl de Glicitabina, Hidroxiurea, Ifosfamida, Mesilato de Imatinib, Ixabepilona, Lenalidomida, Megestrol acetato, Metotrexato, Mitotano, HCl de Mitoxantrona, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pralatrexato, Romidepsina, Sorafenib, Estreptozocina, Citrato de Tamoxifeno, HCl de Topotecan, Tretinoin, Vandetanib, Vismodegib, Vorinostat, y combinaciones de los mismos.

En una realización, el segundo agente terapéutico comprende una molécula pequeña inhibidora de multi-quinasa, por ejemplo, sorafenib o regorafenib. En una realización, el segundo agente terapéutico comprende un inhibidor de la la vía de *Hedgehog*, por ejemplo, vismodegib. En una realización, el segundo agente terapéutico incluye fármacos seleccionados de la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2: Clases de fármacos

	Clases de Fármacos	Ejemplos
20	Análogos de purina	Allopurinol, oxipurinol clofarabin y tisopurina
25	Análogos de pirimidina	5-fluorouracil, Floxuridina (FUDR), capecitabina, citarabina, 6-azauracil (6-AU), y gemicitabina (Gemzar)
30	Inhibidores de la proteasoma	bortezomib, carfilzomib, cediranib, disulfiram, epigallocatequina-3-galato, salinosporamida A, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, epoxomicina, y MG132.
35	Anti-angiogénicos	bevacizumab, afibbercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, cabozantinib, axitinib, ponatinib, regorafenib, ranibizumab, lapatinib y vandetanib.
40	Fármacos antineoplásicos a base de platino	cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, satraplatina, picoplatina, nedaplatina, y triplatina.
45	Inhibidores de COX-2	celecoxib, valdecoxib (Bextra), parecoxib (Dynastat), lumiracoxib, etoricoxib, y rofecoxib.
50	Mostazas de nitrógeno	Ciclofosfamida, clorambucil, uramustina, ifosfamida, melfalano, bendamustina y mustina.
55	Agentes alquilantes	Ciclofosfamida, mecloretamina o mustina (HN2) (nombre comercial Mustardgen), uramustina o mostaza de uracilo, melfalano, clorambucil, ifosfamida, bendamustina, carmustina, lomustina, estreptozocina y busulfán.
60	Antraciclinas	Daunorubicina (Daunomicina), Daunorubicina (liposomal), Doxorubicina (Adriamicina), Doxorubicina (liposomal), Epirubicina, Idarubicina, Valrubicina, y Mitoxantron.
65	Taxanos	Paclitaxel (Taxol), Docetaxel (Taxotere), y paclitaxel enlazada a albúmina (Abraxano).
	Inhibidor de síntesis de nucléotido	metotrexato, pralatrexato, hidroxiurea y 5-fluorodesoxiuridina, 3,4-deshidroxibencilamina.
	Inhibidores de Bcr-abl	imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib.
	Otros	Trióxido de arsénico, talidomida, revlimida y mitotano.

	Clases de Fármacos	Ejemplos
5	Inhibidor de topoisomerase	amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, doxorubicina, topotecan (Hicamtina), Irinotecam (CPT-11, Camptosar), Exatecan, Lurtotecan, ST 1481, CKD 602, ICRF-193 y genisteina..
10	Inhibidores de HDAC	Vorinostat (SAHA), Romidepsina (Istodax), Panobinostat (LBH589), ácido valproico (como valproato de Mg). Belinostat (PXD101), Mocetinostat (MGCD0103), Abexinostat (PCI-24781), Entinostat (MS-275), SB939, Resminostat (4SC-201), Givinostat, Quisinostat (JNJ-26481585), CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215, ME-344, sulforafano, Kevetrina, y ATRA.
15	Inhibidores multi-quinasa	sorafenib, regorafenib, y vandetanib.
20	Terapias hormonales	tamoxifen, toremifene, Arimidex (anastrozol), Aromasin (exemestano), Femara (letrozol), y Fulvestrant (Faslodex).
25	Inhibidores de señalización de Hedgehog	vismodegib, BMS-833923, IPI-926, LDE-225, PF-04449913, LEQ 506, y TAK-441.
30	Inhibidores de Punto de Control	Opdivo (nivolumab), Durvalumab (Medi4736), Keytruda (pembrolizumab, MK3475), BGB-A317, AMP-224, PDR001, REGN 281Atezolizumab (MPDL3280A), Pidilizumab (BMS-936559, CT-011, ONO-4538), Avelumab (MSB0010718 C), Yervoy (ipilimumab), tremelimumab
35	Inhibidores de BCL2	AT-101, inhibidor de Bcl-2/xL, Navitoclax (ABT-263), Venetoclax (ABT-199), Apogossypol, PTN1258, obatoclax, G3139
40		
45		En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico incluye fármacos que se dirigen a receptores de ligando inductores de apoptosis relacionados con el factor de necrosis tumoral (TRAIL). En una realización, el segundo agente terapéutico incluye un TRAIL recombinante o un anticuerpo agonista que activa uno o más receptores de TRAIL. En una realización, el segundo agente terapéutico incluye uno o más anticuerpos o TRAIL recombinantes que activan la señalización por DR4, DR5 o ambos. En una realización, el segundo agente terapéutico incluye uno o más de AMG-655, LBY-135, mapatumumab, lexatumumab, apomab, y rhApo2L/TRAIL. En una realización, el segundo agente terapéutico incluye un agente activo seleccionado de entre el grupo constituido por camptotecina, 5-FU, capecitabina, cisplatino, doxorubicina, irinotecan, paclitaxel, cisplatino, bortezomib, BH3I-2, rituximab, radiación, triterpenoides, sorafenib, gemcitabina, inhibidores de HDAC, carboplatino, T-101 (un derivado de gisipol), ABT-263, ABT-737, y GX-15-070 (obatoclax), vorinostat, cetuximab, panitumumab, bevacizumab, ganitumab, interferón gamma, sorafenib, antagonistas de XIAP, Bcl-2 antagonistas, y miméticos Smac.
50		
55		

VI. DOSIS

60 En una realización, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis que varía de aproximadamente 40, 50, 60, o 100 mg a aproximadamente 2000 mg; de aproximadamente 4, 5, 6, o 10 mg a aproximadamente 200 mg; o de aproximadamente 0,4, 0,5, 0,6, o 1 mg a aproximadamente 20 mg, cuando el peso se puede basar en el compuesto en su forma de base libre. En una realización, una composición farmacéutica que comprende el

compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1.000, 1.100, 1.200, 1.300, 1.400, 1.500, 1.600, 1.700, 1.800, 1.900, o 2.000 mg; de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, y 200 mg; o de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20 mg. En una realización, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1.000, 1.100, 1.200, 1.300, 1.400, 1.500, 1.600, 1.700, 1.800, 1.900, o 2.000 mg; de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, o 200 mg; o de aproximadamente 0,4 mg a aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20 mg. En una realización, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1.000, 1.100, 1.200, 1.300, 1.400, 1.500, 1.600, 1.700, 1.800, 1.900, o 2.000 mg; de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, o 200 mg; o de aproximadamente 0,6 mg a aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 mg. En una realización, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1.000, 1.100, 1.200, 1.300, 1.400, 1.500, 1.600, 1.700, 1.800, 1.900 mg, o 2.000 mg; de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, o 200 mg; o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 mg. En una realización, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1.000, 1.100, 1.200, 1.300, 1.400, 1.500, 1.600, 1.700, 1.800, 1.900, o 2.000 mg; de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, o 200 mg; o de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 mg, en base al compuesto en su forma de base libre. En una realización, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500, 600, 700, 800, 900, 1.000, 1.100, 1.200, 1.300, 1.400, 1.500, 1.600, 1.700, 1.800, 1.900, o 2.000 mg; de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, o 200 mg; o de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 mg basándose en el compuesto en su forma de base libre. En una realización, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de aproximadamente 60, 70, 80, 90, o 100 mg; desde aproximadamente 60 mg a aproximadamente 70, 80, 90, o 100 mg; desde aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80, 90 o 100 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 90 o 100 mg; desde aproximadamente 90 mg a aproximadamente 100 mg; desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 6, 7, 8, 9, o 10 mg; de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 7, 8, 9, o 10 mg; de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 8, 9 o 10 mg, de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 9 o 10 mg; de aproximadamente 9 mg a aproximadamente 10 mg; desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, o 1 mg; desde aproximadamente 0,6 mg a aproximadamente 0,7, 0,8, 0,9, o 1 mg; desde aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 0,8, 0,9 o 1 mg, de aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 0,9 o 1 mg; o de aproximadamente 0,9 mg a aproximadamente 1 mg.

En una realización, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis que varía de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg; 0,1 mg/kg a aproximadamente 4 mg/kg; o 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,40 mg/kg. En una realización, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 mg/kg a aproximadamente 10, 20, 30, o 40 mg/kg; de aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, o 19 mg/kg a aproximadamente 20, 30, o 40 mg/kg; de alrededor de 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, o 29 mg/kg a aproximadamente 30 o 40 mg/kg; de aproximadamente 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, o 39 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg; de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, o 0,9 mg/kg a aproximadamente 1, 2, 3, o 4 mg/kg; de aproximadamente 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, o 1,9 mg/kg a aproximadamente 2, 3, o 4 mg/kg; de aproximadamente 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, o 2,9 mg/kg a aproximadamente 3 o 4 mg/kg; o de aproximadamente 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, o 3,9 mg/kg a aproximadamente 4 mg/kg; de aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 mg/kg a aproximadamente 0,10, 0,20, 0,30, o 0,40 mg/kg; de aproximadamente 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, o 0,19 mg/kg a aproximadamente 0,20, 0,30, o 0,40 mg/kg; de aproximadamente 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, o 0,29 mg/kg a aproximadamente 0,30 o 0,40 mg/kg; o de aproximadamente 0,30, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38, o 0,39 mg/kg a aproximadamente 0,40 mg/kg; 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, o 0,29 mg/kg a aproximadamente 0,30 o 0,40 mg/kg; o de aproximadamente 0,30, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38, o 0,39 mg/kg a aproximadamente 0,40 mg/kg; 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, o 0,29 mg/kg a aproximadamente 0,30 o 0,40 mg/kg; o de aproximadamente 0,30, 0,31,

0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38, o 0,39 mg/kg a aproximadamente 0,40 mg/kg.

En una realización, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de aproximadamente 37,5 mg/m² a 5 aproximadamente 1500 mg/m²; desde aproximadamente 3,75 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m²; o de 10 aproximadamente 0,4 mg/m² a aproximadamente 15 mg/m². En una realización, una composición farmacéutica comprende el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que van desde aproximadamente 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 15 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, 1000, 1005, 1010, 1015, 1020, 1025, 1030, 1035, 1040, 1045, 1050, 1055, 1060, 1065, 1070, 1075, 1080, 1085, 1090, 1095, 1100, 1105, 1110, 1115, 1120, 1125, 1130, 1135, 1140, 1145, 1150, 1155, 1160, 1165, 1170, 1175, 1180, 1185, 1190, 1195, 1200, 1205, 1210, 1215, 1220, 1225, 1230, 1235, 1240, 1245, 1250, 1255, 1260, 1265, 1270, 1275, 1280, 1285, 1290, 1295, 1300, 1305, 1310, 1315, 1320, 1325, 1330, 1335, 1340, 1345, 1350, 1355, 1360, 1365, 1370, 1375, 1380, 1385, 1390, 1395, 1400, 1405, 1410, 1415, 1420, 1425, 1430, 1435, 1440, 1445, 1450, 1455, 1460, 1465, 1470, 1475, 1480, 1485, 1490, 1495 mg/m² a 20 aproximadamente 1500 mg/m²; de aproximadamente 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, o 25 149 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m²; o de aproximadamente 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, o 30 14,5 mg/m² a aproximadamente 15 mg/m².

VII. FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Las composiciones farmacéuticas adecuadas descritas en la presente memoria se pueden formular en una forma 35 de dosificación que puede ser administrada a un paciente. En una realización, la composición farmacéutica está en la forma de una unidad de dosificación oral o unidad de dosificación parenteral. En una realización, la composición farmacéutica está en forma de una unidad de dosificación oral. En algunas realizaciones, una unidad de dosificación oral se fracciona en varias dosis más pequeñas, que se administran a un sujeto durante un periodo de tiempo predeterminado con el fin de reducir la toxicidad del agente terapéutico que se administra. 40 En algunas realizaciones, una unidad de dosificación oral se administra por una tableta o cápsula que comprende una formulación de liberación controlada que puede incluir una pluralidad de partículas, gránulos, comprimidos, minitabletas o tabletas. En una realización, la composición farmacéutica está en forma de una unidad de dosificación parenteral. En una realización, la composición farmacéutica está en forma de una unidad de dosificación parenteral seleccionada del grupo que consiste de por vía intravenosa (IV), subcutánea (SC), e 45 intramuscular (M), rectal (PR) y transdérmica unidades de dosificación. En una realización, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en estériles soluciones, suspensiones, supositorios, tabletas y cápsulas. En una realización, la composición es una forma de dosificación oral seleccionada de entre el grupo consistente en un comprimido, comprimido oblongo, cápsula, pastilla, jarabe, líquido, suspensión y elixir. En una realización, la composición está en una forma de dosificación oral 50 seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, cápsulas de cubierta dura, cápsulas de gelatina blanda, perlas, gránulos, agregados, polvos, geles, sólidos y semisólidos.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas para su uso tal como descritas en la presente memoria incluyen composiciones dermatológicas adaptadas para la administración tópica cutánea. Por ejemplo, 55 las composiciones dermatológicas incluyen un medio cosméticamente o farmacéuticamente aceptable. Las composiciones dermatológicas para la administración tópica pueden incluir pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, sprays, líquidos y polvos. En algunas realizaciones, los vehículos farmacéuticos convencionales, acuosas, en polvo u oleosas bases, espesantes, potenciadores de la piel y similares pueden ser necesarios o deseables y por lo tanto pueden ser utilizados. Los ejemplos de potenciadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, éteres tales como dietilenglicol monoetil éter (disponible comercialmente como TRANSCUTOL®) y dietilenglicol monometil éter; tensioactivos tales como laurato de sodio, laurilsulfato de sodio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, Poloxamer (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80), y lecitina (patente estadounidense No. 4,783,450); alcoholes tales como etanol, propanol, octanol, alcohol bencílico, y similares; polietilenglicol y sus ésteres tales como monolaurato de polietilenglicol; amidas y otros compuestos nitrogenados tales como urea, dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), 2-pirrolidona, 1-

metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina; terpenos; alcanonas; y ácidos orgánicos, especialmente ácido cítrico y ácido succínico. AZONE® y sulfóxidos tales como DMSO y ClOMSO también se pueden usar, pero son menos preferidos.

- 5 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en formas de liberación sostenida, formas de liberación controlada, formas de liberación retardada y formas de liberación de respuesta.

VIII. TRATAMIENTOS MÉDICOS

10 Las composiciones descritas en la presente memoria tienen utilidad en el tratamiento de muchas enfermedades, incluyendo cáncer (por ejemplo, colorrectal, cerebro y glioblastoma). En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar enfermedades tales como melanoma ocular, tumor de células redondas desmoplásico, condrosarcoma, enfermedad leptomenígea, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, Cánceres relacionados, linfoma relacionado con el SIDA, cáncer anal o rectal, cáncer de apéndice, astrocitomas y tumor teratoide/rabdoide atípico. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar enfermedades tales como carcinoma de células basales, síndrome de nevo de células basales, síndrome de Gorlin-Nevus, cáncer de conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, osteosarcoma y histiocitoma fibroso maligno, Breast Cance, Tumores Bronquiales, Linfoma de Burkitt y Tumores de la Médula Espinal. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar enfermedades tales como el tumor carcinoide, el carcinoma de tumor primario desconocido, el tumor teratoide/rabdoide atípico del sistema nervioso central, la enfermedad leptomenígea, los tumores embrionarios del sistema nervioso central, el linfoma del sistema nervioso central, el cáncer de cuello uterino, Chordoma, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma y linfoma cutáneo de células T (incluyendo pero sin limitarse a, síndrome de Sezary y micosis fungoide (MF)). En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar enfermedades tales como tumores embrionarios del sistema nervioso central, cáncer de endometrio, ependymoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, familia de tumores de sarcoma de Ewing, tumor de células germinales extracranales, tumor de células germinales extragonadales, Cáncer Extrahepático del Conducto Biliar y Cáncer del Ojo. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar enfermedades tales como cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumor trofoblástico gestacional y glioma. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en leucemia de células peludas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), histiocitosis, linfoma de Hodgkin y cáncer hipofaríngeo. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar enfermedades tales como Sarcoma de Kaposi y Cáncer de Riñón (Célula Renal). En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar enfermedades tales como histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma no hodgkiniano y linfoma de sistema nervioso central primario. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar enfermedades tales como macroglobulinemia de Waldenström (linfoma linfoplasmocitario), histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, meduloblastoma, medulloepiteloma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer metastásico de cuello escamoso con ocultismo Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple, Cáncer de Boca, Mieloma Múltiple/Neoplasias de Células Plasmáticas, Micosis Fungoide, Síndromes Mielodisplásicos, Neoplasias Mielodisplásicas/Mieloproliferativas, Mieloma Múltiple y Trastornos Mieloproliferativos. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar el cáncer. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar enfermedades tales como cavidad nasal y cáncer de seno paranasal, cáncer nasofaríngeo y neuroblastoma. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar enfermedades tales como Cáncer Oral, Lip y Cáncer de Cavidad Oral, Cáncer Orofaríngeo, Osteosarcoma y Histiocitoma Fibroso Maligno de Hueso, Cáncer Ovárico, Tumor de Célula Germinal Ovarica, Cáncer Epitelial Ovárico y Tumor de potencial maligno bajo de ovario. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar enfermedades tales como cáncer de páncreas, papilomatosis, sinusitis paranasal y cáncer de cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer faríngeo, tumores parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia, pineoblastoma y neuroectodérmica primitiva supratentorial Tumores, Tumor Pituitario, Blastoma Pleuropulmonar, Embarazo y Cáncer de Mama, Linfoma Central del Sistema Nervioso Central y Cáncer de Próstata. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en Cáncer de Rectal, Cáncer de Célula Renal (Riñón), Pelvis Renal y Ureter, Carcinoma de Tracto Respiratorio que Involucra el Gen de NUT en el Cromosoma 15, Retinoblastoma, Y rabdomiosarcoma. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar cáncer de próstata de alto grado. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar cáncer de próstata de grado medio. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar cáncer de próstata de grado bajo. En una

realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar el cáncer de próstata resistente a la castración.

5 Los inventores han encontrado en modelos *in vitro*, en modelos animales, y en ensayos clínicos humanos que ONC201 (compuesto (1)) tiene actividad anti-cáncer amplia, baja toxicidad incluyendo pocos, si alguno, efectos adversos, baja genotoxicidad, y alta biodisponibilidad Incluyendo biodisponibilidad oral. Estas características permiten que ONC 201 y diversos análogos sean particularmente adecuados para pacientes pediátricos. Estas características también hacen que ONC 201 y diversos análogos sean particularmente adecuados para la terapia crónica, para pacientes de alto riesgo, y para asegurar respuestas duraderas o enfermedades estables o para 10 prevenir la recurrencia de la enfermedad.

En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar un cáncer pediátrico (por ejemplo, tumores pediátricos sólidos, sarcomas pediátricos, sarcomas pediátricos de Ewing, gliomas pediátricos, cánceres del sistema nervioso central pediátricos, leucemia pediátrica y de linfoma 15 pediátrico).

En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar un trastorno dérmico proliferativo tal como psoriasis. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de glándula salival, 20 sarcoma, síndrome de Sézary, cáncer de piel, cáncer ocular, carcinoma de piel, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, Carcinoma, cáncer de cuello escamoso con tumores primarios ocultos y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de 25 transición de la pelvis renal y uréter, y Tumor trofoblástico gestacional. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en Carcinoma de Sitio Primario Desconocido, Cáncer de Sitio Primario Desconocido, Cáncer Inusual de Infancia, Cáncer de Célula Transicional de la Pelvis Renal y Ureter, Uretral Cáncer y Sarcoma Uterino. En una realización, 30 las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar cáncer seleccionado del grupo que consiste en Cáncer Vaginal y Cáncer Vulvar. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en Tumor de Wilms y Cáncer de Mujeres.

35 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria se utilizan como terapia de primera línea (a veces llamada terapia primaria). En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria se utilizan como terapia de segunda línea. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria se utilizan como una terapia de tercera línea. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria se usan como terapia de rescate. El término terapia de rescate tal como se utiliza en la presente memoria significa un agente terapéutico que puede tomarse con cualquier 40 régimen después de que el régimen de tratamiento inicial de un sujeto ha fracasado o después de que la condición del sujeto no haya respondido a un tratamiento inicial. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria se utilizan como terapia de rescate. En una realización de la terapia de rescate, las composiciones se usan como un agente de rescate para contrarrestar la acción de un tratamiento inicial. En una realización de la terapia de rescate, las composiciones se usan como agente de rescate que se administra a 45 un sujeto que ha desarrollado resistencia a un tratamiento estándar o inicial. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria se utilizan como terapia neoadyuvante. En una realización, la terapia neoadyuvante comprende la administración de uno o más de los agentes terapéuticos descritos en la presente memoria a un sujeto antes de un tratamiento principal o de primera línea. En una realización, la terapia neoadyuvante reduce el tamaño o extensión del cáncer que se está tratando antes de administrar un tratamiento 50 principal o de primera línea al sujeto sometido a tratamiento. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria se utilizan como terapia adyuvante. En una realización, la terapia adyuvante comprende la administración de uno o más agentes terapéuticos descritos en la presente memoria a un sujeto, en el que el uno o más agentes terapéuticos que modifican el efecto de otros agentes terapéuticos que ya se administran al sujeto o se administran simultáneamente al sujeto o posteriormente administrado al sujeto.

55 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria presentan una probabilidad reducida de interacciones fármaco-fármaco. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se elimina del cuerpo del paciente antes de que pueda interactuar con otro agente farmacéuticamente activo.

60 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria presentan niveles de toxicidad que facilitan las combinaciones con otros agentes farmacéuticos.

Las composiciones descritas en la presente memoria no se limitan a una especie animal particular. En una realización, un sujeto tratado usando las composiciones descritas en la presente memoria, puede ser mamífero o no mamífero. En una realización, un mamífero sujeto de mamífero incluye, pero no se limita a, un ser humano;

Un primate no humano; Un roedor tal como un ratón, una rata o un cobayo; Una mascota domesticada como un gato o un perro; Un caballo, una vaca, un cerdo, una oveja, una cabra o un conejo. En una realización, un sujeto no mamífero incluye, pero no se limita a, un pájaro tal como un pato, ganso, pollo o pavo. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En una realización, los sujetos pueden ser de género y cualquier edad. La composición y los procedimientos también se pueden usar para prevenir el cáncer. La composición también puede usarse para estimular el sistema inmunológico.

Lss composiciones descritas en la presente memoria descriptiva no están limitados a una edad particular del sujeto. En una realización, un sujeto tratado usando las composiciones descritas en la presente memoria puede tener más de 50 años, mayores de 55 años, mayores de 60 años o mayores de 65 años. En una realización, un sujeto tratado usando las composiciones descritas en la presente memoria puede tener menos de 50 años, menores de 55 años, menores de 60 años o menores de 65 años.

En una realización, un sujeto tratado usando las composiciones descritas en la presente memoria puede ser un paciente pediátrico. En una realización, el paciente pediátrico es menor de 18 años, menor de 17 años, menor de 16 años, menor de 15 años, menor de 14 años, menor de 13 años, menor de 12 años, menor de 11 años, menor de 10 años, menor de 9 años, menor de 8 años, menor de 7 años, menor de 6 años, menor de 5 años, menor de 4 años, menor de 3 años, menor de 2 años, menor de 1 año. En una realización, el paciente pediátrico es menor de 12 meses, menor de 11 meses, menor de 10 meses, menor de 9 meses, menor de 8 meses, menor de 7 meses, menor de 6 meses, menor de 5 meses de edad, menor de 4 meses de edad, menor de 3 meses de edad, menor de 2 meses de edad, menor de 1 mes de edad. En una realización, el paciente pediátrico menor de 4 semanas de edad, menor de 3 semanas de edad, menor de 2 semanas de edad, menor de 1 semanas de edad. En una realización, el paciente pediátrico es menor de 7 días, menor de 6 días, menor de 5 días, menor de 4 días, menor de 3 días, menor de 2 días o menor de 1 día. En una realización, el paciente pediátrico es un recién nacido. En una realización, el paciente pediátrico nace prematuramente. En una realización, el paciente pediátrico es un recién nacido.

En una realización, el paciente tiene menos de 45 kg de peso, menos de 40 kg de peso, menos de 35 kg de peso, menos de 30 kg de peso, menos de 25 kg de peso, menos de 20 kg de peso, menos Peso inferior a 14 kg, peso inferior a 10 kg, peso inferior a 5 kg, peso inferior a 4 kg, peso inferior a 3 kg, peso inferior o igual a 2 kg o inferior a 1 kg de peso.

En una realización, el sujeto ha recibido al menos un agente terapéutico previo. En una realización, el sujeto ha recibido al menos dos, al menos tres, o al menos cuatro agentes terapéuticos previos. En una realización el agente terapéutico previo es ibrutinib, bortezomib, carfilzomib, temozolomida, bevacizumab, ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, vincristina, prednisona, citarabina, cisplatino, rituximab, 5-fluorouracilo, oxaliplatin, leucovorina o lenalidomida.

En una realización, el sujeto ha sido tratado con radiación. En una realización, el sujeto ha sido tratado con cirugía. En una realización, el sujeto ha sido tratado con terapia de células T adoptiva.

En algunas realizaciones, el cáncer ya no responde al tratamiento con ibrutinib, bortezomib, carfilzomib, temozolomida, bevacizumab, ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, vincristina, prednisona, citarabina, cisplatino, rituximab, 5-fluorouracilo, oxaliplatin, leucovorina, lenalidomida, radiación, cirugía, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria tienen una relación de respuesta a la dosis en células de cáncer que es diferente de la relación de respuesta a la dosis de las mismas composiciones en células normales. La Figura 1, por ejemplo, ilustra la relación de respuesta a dosis de compuesto (1) sobre la proliferación y la muerte celular en células normales y tumorales. La Figura 1 muestra la viabilidad celular después del tratamiento con el compuesto (1) a las concentraciones indicadas durante 72 horas. Los tumores probados incluyeron una línea celular de cáncer de colon humano (HCT116), una línea celular de tumor de mama (MDA-MB-231) y una línea celular de glioblastoma primario humano (U87). Y las células normales probadas incluyeron fibroblastos de prepucio humanos (HFF), células de fibroblastos de pulmón fetal humano (MRC-5) y una línea celular de fibroblastos de pulmón humano (WI-38). La doxorrubicina se usó como un control positivo a 1 µg/ml en los fibroblastos normales. Como se muestra en la Figura 1, la viabilidad celular de las células normales examinados es de al menos aproximadamente 75% a aproximadamente 1-5 mg/ml de concentración de compuesto (1), mientras que la viabilidad de las células tumorales es significativamente menor (por ejemplo, en o por debajo del 50%) a la misma concentración del compuesto (1). Además, como la concentración del compuesto (1) aumenta más allá de aproximadamente 5 mg/ml viabilidad de las células tumorales cae por debajo de 25%, mientras que la viabilidad de las células normales se mantiene en aproximadamente 75%.

La Figura 2 ilustra ensayos de viabilidad celular en fibroblastos de pulmón fetal humano (MRC-5) en células tras el tratamiento 72 horas con el compuesto (1) (5 µM) o DMSO y el periodo de recuperación indicado en medio

completo libre de drogas después del tratamiento. Los puntos de tiempo se dan como tiempo después de la extracción del compuesto (1) después del tratamiento de 72 horas. Como se muestra en la Figura 2, la recuperación de células se observó con el compuesto (1), pero no con DMSO.

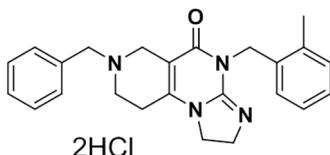
- 5 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria tienen utilidad para tratar el cáncer en un sujeto. En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria tienen utilidad para tratar el cáncer en un sujeto humano. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento.
- 10

En una realización, el tratamiento comprende administrar a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento: (i) un primer agente terapéutico que incluye un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con (ii) un segundo agente terapéutico, en el que el primer y el segundo agentes terapéuticos se administran simultánea o secuencialmente. El segundo agente terapéutico puede ser cualquier agente terapéutico adecuado, incluyendo cualquier agente farmacéuticamente activo descrito en la presente memoria.

15

20 Se divulga que una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (1) incluye por debajo de la di-sal de clorhidrato:

25



30 Se entiende que una di-sal de clorhidrato del compuesto de la invención, o una di-sal alternativa de los mismos evidentes a partir de la enseñanza de esta descripción, puede ser sustituida por el compuesto (1) o un análogo del mismo en una composición o régimen de dosificación descrito en la presente memoria.

35 En algunas realizaciones, el tratamiento comprende la administración de una combinación farmacéutica sinérgica, ya sea simultánea o secuencialmente, a un sujeto en necesidad de tal tratamiento, en el que la combinación farmacéutica sinérgica que comprende (i) un primer agente terapéutico que comprende el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un segundo agente terapéutico. En una realización, el tratamiento comprende administrar a un sujeto con necesidad de tal tratamiento, simultáneamente o secuencialmente, cantidades terapéuticamente sinérgicas efectivas del primer agente terapéutico en combinación con el segundo agente terapéutico. En una realización, el tratamiento comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento, una cantidad eficaz del primer agente terapéutico en combinación con una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico, en el que la combinación proporciona un efecto sinérgico en el tratamiento *in vivo* de un cáncer sensible a la combinación, y en el que el primer y el segundo agentes terapéuticos se administran simultánea o secuencialmente. En una realización, el tratamiento comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento, una cantidad eficaz del primer agente terapéutico en combinación con una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico, en el que la combinación proporciona un efecto sinérgico en el tratamiento *in vivo* de una enfermedad residual mínima sensible a la combinación, y en el que el primer y segundo agentes terapéuticos se administran simultánea o secuencialmente.

40

45

50

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico puede administrarse antes del primer agente terapéutico.

55 En una realización, el tratamiento se dirige a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en tumores sólidos, tumores líquidos, linfomas, leucemias o mielomas.

En una realización, el tratamiento se dirige a un tumor sólido, en el que el tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, tumor de células germinales extracraneales; tumor de células germinales extragonadicas; tumor de células germinales; tumor trofoblástico gestacional; cáncer de ovario, tumor de células germinales ováricas, Cáncer epitelial ovárico y Tumor de ovario de bajo potencial maligno; Cáncer de Pene, Cáncer de Próstata; Embarazo y Cáncer de Mama; Cáncer de próstata de alto grado; Cáncer de próstata de grado medio; Cáncer de próstata de bajo grado; Cáncer de próstata resistente a la castración; Cáncer de mama; Cáncer de las vías biliares; Cáncer de conducto biliar extrahepático; Cáncer de la vesícula biliar; Cáncer Hepatocelular (Hígado); Cáncer de riñón (células renales); Cáncer de hígado, cáncer de células renales (riñón), pelvis renal y uréter; Carcinoma de células basales; Síndrome del nevo de células basales, síndrome de Gorlin-Nevus, melanoma, carcinoma de células de Merkel, papilomatosis, síndrome de

60

65

- neoplasia endocrina múltiple; Cáncer de páncreas, Cáncer de paratiroides, melanoma ocular; Cáncer de Ojos; Retinoblastoma; Histiocitoma fibroso maligno; Ewing Sarcoma Familia de Tumores; Tumor de células redondas desmoplásicas; Condrosarcoma, sarcoma de Kaposi, rhabdomiosarcoma; Tumores de la Médula Espinal, Enfermedad Leptomenígea, Tumores Embrionales del Sistema Nervioso Central, Cordoma, Tumores Embrionales del Sistema Nervioso Central, Ependimoblastoma, Ependimoma, Neuroblastoma; Tumores parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia, Pineoblastoma; Carcinoma Adrenocortical; Cáncer óseo, Osteosarcoma; Histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma; Osteosarcoma e Histiocitoma Fibroso Maligno de Hueso; Tumor carcinoide, Carcinoma de tumor primario desconocido, Tumores bronquiales, Cáncer de pulmón, Blastoma pleuropulmonar; Carcinoma del tracto respiratorio que implica el gen NUT en el cromosoma 15, Astrocitomas, Tumor teratoide/rabdoide atípico; Tumor teratoide/rabdoide atípico del sistema nervioso central, craneofaringioma, glioma, cáncer cerebral, meduloblastoma, medulopeptelioma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales; Tumor hipofisario; Cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), cáncer de vejiga, cáncer anal o rectal, cáncer de apéndice, cáncer de esófago, cáncer de hipofaringe; Cáncer de Laringe y Cáncer de Cavidad Oral, Cáncer de Cuello Squamous Metastásico con Cerebro Occidental Primario, Cáncer de Boca, Cáncer de Cavidad Nasal y Cáncer de Seno Paranasal, Cáncer de Rinofaringeo, Cáncer Oral, Cáncer de Labio y Cavidad Oral, Cáncer de Orofaringe, Cáncer de Seno Paranasal y Cavidad Nasal, Cáncer; Cáncer de cabeza y cuello y mesotelioma.
- 5 En una realización, el tratamiento se dirige a un linfoma seleccionado del grupo que consiste en: linfoma difuso de células B grandes, linfoma relacionado con SIDA, linfoma cutáneo de células T, síndrome de Sezary, micosis fungoides (MF); Histiocitosis; Linfoma de Burkitt y linfoma del sistema nervioso central; Linfoma no Hodgkin y linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenström; Mícosis Fungoides; Linfoma primario del sistema nervioso central; Linfoma linfoplasmocitario y linfoma primario del sistema nervioso central.
- 10 15, Astrocitomas, Tumor teratoide/rabdoide atípico; Tumor teratoide/rabdoide atípico del sistema nervioso central, craneofaringioma, glioma, cáncer cerebral, meduloblastoma, medulopeptelioma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales; Tumor hipofisario; Cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), cáncer de vejiga, cáncer anal o rectal, cáncer de apéndice, cáncer de esófago, cáncer de hipofaringe; Cáncer de Laringe y Cáncer de Cavidad Oral, Cáncer de Cuello Squamous Metastásico con Cerebro Occidental Primario, Cáncer de Boca, Cáncer de Cavidad Nasal y Cáncer de Seno Paranasal, Cáncer de Rinofaringeo, Cáncer Oral, Cáncer de Labio y Cavidad Oral, Cáncer de Orofaringe, Cáncer de Seno Paranasal y Cavidad Nasal, Cáncer; Cáncer de cabeza y cuello y mesotelioma.
- 15 En una realización, el tratamiento se dirige a un linfoma no Hodgkin (NHL) seleccionado del grupo que consiste en: linfoma de células de manto, linfoma de células B grandes difusas, linfoma folicular, linfoma de zona marginal, linfoma linfocítico pequeño, NHL linfoplasmático, macroglobulinemia de Waldenstrom, y linfomas cutáneos.
- 20 En una realización, el tratamiento se dirige a un linfoma no Hodgkin (NHL) seleccionado del grupo que consiste en: linfoma de células de manto, linfoma de células B grandes difusas, linfoma folicular, linfoma de zona marginal, linfoma linfocítico pequeño, NHL linfoplasmático, macroglobulinemia de Waldenstrom, y linfomas cutáneos.
- 25 En una realización, el tratamiento se dirige a un linfoma no Hodgkin (NHL) seleccionado del grupo que consiste en: linfoma de células de manto, linfoma de células B grandes difusas, linfoma folicular, linfoma de zona marginal, linfoma linfocítico pequeño, NHL linfoplasmático, macroglobulinemia de Waldenstrom, y linfomas cutáneos.
- 30 En una realización, el tratamiento se dirige a una leucemia seleccionada del grupo que consiste en: Leucemia Linfoblástica Aguda (ALL), Leucemia Linfocítica Crónica (CLL), Trastornos Mieloproliferativos Crónicos; Leucemia de células peludas; Leucemia mieloide aguda (LMA); Leucemia mielógena crónica (CML); e histiocitosis de células de Langerhans.
- 35 En una realización, el tratamiento se dirige a una leucemia aguda seleccionada del grupo que consiste en: leucemia linfotíctica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásico y enfermedad mieloproliferativa.
- 40 En una realización, el tratamiento se dirige a un mieloma seleccionado del grupo que consiste en: mieloma IgA; Mieloma IgG; Mieloma IgM; Mieloma IgD; Mieloma IgE; Mieloma de cadena ligera; Mieloma no secretor; Mieloma Múltiple/Neoplasias de Células Plasmáticas, Mieloma Múltiple, Síndromes Mielodisplásicos, Neoplasias Mielodisplásicas/Mieloproliferativas y Trastornos Mieloproliferativos.
- 45 En una realización, el tratamiento se dirige a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con SIDA, linfoma relacionado con SIDA, cáncer anal o rectal, cáncer de apéndice, astrocitomas y atípicos Tumor Teratoide/Rabdoide.
- 50 En una realización, el tratamiento se dirige a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Carcinoma Basocelular, Síndrome del Nevo Basocelular, Síndrome de Gorlin-Nevus, Cáncer de Conducto Biliar, Cáncer de Vejiga, Cáncer Óseo, Osteosarcoma e Histiocitoma Fibroso Maligno, Breast Cancer, Tumores Bronquiales, Linfoma de Burkitt y Tumores de la Médula Espinal.
- 55 En una realización, el tratamiento se dirige a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Tumor carcinoide, carcinoma de tumor primario desconocido, tumor teratoide/rabdoide atípico del sistema nervioso central, tumores embrionarios del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central, cáncer de cuello uterino, cordoma, Leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma y linfoma cutáneo de células T (incluyendo pero no limitado a, síndrome de Sezary y micosis fungoide).
- 60 En una realización, el tratamiento se dirige a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Tumores Embrionarios del Sistema Nervioso Central, Cáncer Endometrial, Ependimoblastoma, Ependimoma, Cáncer Esofágico, Familia Sarcoma Ewing de Tumores, Tumor Desmoplásico de Células Redondas, Condrosarcoma, Célula Germinal Extracranial Tumor, Tumor de Células Germinales Extragonadales, Cáncer de Conducto Biliar

Extrahepático y Cáncer de Ojos, incluyendo Melanoma Intraocular y Retinoblastoma.

En una realización, el tratamiento se dirige a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumor trofoblástico gestacional y glioma.

En una realización, el tratamiento se dirige a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Leucemia de células peludas, Cáncer de cabeza y cuello, Cáncer hepatocelular (hígado), Histiocitosis, Linfoma de Hodgkin y Cáncer hipofaríngeo.

En una realización, el tratamiento se dirige a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en Sarcoma de Kaposi y Cáncer de Riñón (Célula Renal).

En una realización, el tratamiento se dirige a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas, Linfoma no Hodgkin y linfoma primario del sistema nervioso central.

En una realización, el tratamiento se dirige a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: macroglobulinemia de Waldenström (linfoma linfoplasmocitario), histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, meduloblastoma, medulopatelioma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer metastásico de cuello escamoso con ocultismo, Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple, Cáncer de Boca, Mieloma Múltiple/Neoplasias de Células Plasmáticas, Micosis Fungoide, Síndromes Mielodisplásicos, Neoplasias Mielodisplásicas/Mieloproliferativas, Mieloma Múltiple y Trastornos Mieloproliferativos.

En una realización, el tratamiento es útil para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Cáncer de Cavidad Nasal y de Seno Paranasal, Cáncer Nasofaríngeo y Neuroblastoma.

En una realización, el tratamiento es útil para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: cáncer oral, cáncer de labios y cavidad oral, cáncer de orofaríngeo, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer ovárico, tumor de células germinales ováricas, Cáncer de epitelio ovárico, y tumores ováricos de bajo potencial maligno.

En una realización, el tratamiento es útil para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Cáncer de Páncreas, Papilomatosis, Sinus Paranasal y Cáncer de Cavidad Nasal, Cáncer de Paratiroides, Cáncer de Pene, Cáncer de Faringino, Tumores Parenquimatosos Pineales de Diferenciación Intermedia, Pineoblastoma y Tumores Neuroectodérmicos Supratentoriales Primitivos, Tumor Hipofisario, Blastoma Pleuropulmonar, Cáncer del Embarazo y del Seno, Linfoma Central del Sistema Nervioso Central y Cáncer de Próstata.

En una realización, el tratamiento es útil para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en Cáncer Rectal, Cáncer de Célula Renal (Riñón), Pelvis Renal y Uretra, Carcinoma de Tracto Respiratorio que Involucra el Gen de NUT en el Cromosoma 15, Retinoblastoma y Rabdomiosarcoma.

En una realización, el tratamiento es útil para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: cáncer de glándula salival, sarcoma, síndrome de Sézary, cáncer de piel, carcinoma de piel, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello escamoso con tumores primarios ocultos y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales.

En una realización, el tratamiento es útil para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y uréter, y tumor trofoblástico gestacional.

En una realización, el tratamiento es útil para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Carcinoma de sitio primario desconocido, cáncer de sitio primario desconocido, cánceres inusuales de infancia, cáncer de células de transición de la pelvis renal y uretra, cáncer uretral, y sarcoma uterino.

En una realización, el tratamiento es útil para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Cáncer Vaginal y Cáncer Vulvar.

En una realización, el tratamiento es útil para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Tumor de Wilms y Cáncer de Mujeres.

En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer comprende la prevención del crecimiento tumoral en un sujeto con cáncer. En algunas realizaciones, el tratamiento de cáncer comprende la prevención de la formación de metástasis de cáncer en un sujeto con cáncer. En algunas realizaciones, el tratamiento de cáncer comprende

un tratamiento dirigido de enfermedad residual mínima en un sujeto de cáncer conocido por tener la enfermedad residual mínima en un cáncer o un sujeto en riesgo de tener una enfermedad residual mínima.

- 5 Esto puede ser indicado después del tratamiento del tumor primario por cirugía y/o después de que se ha iniciado o se ha determinado que la quimioterapia (radioterapia) es eficaz. Las células tumorales diseminadas pueden estar en estado latente y a menudo no pueden ser atacadas por quimioterapia (radioterapia). Sin embargo, las células tumorales latentes tienen un potencial para formar metástasis si se convierten en metástasis de las células debido a un estímulo de crecimiento después de un estado inactivo más largo.
- 10 Como se usa en la presente memoria, "enfermedad residual mínima" indica un pequeño número de células cancerosas que quedan en un sujeto durante el tratamiento o después del tratamiento cuando el sujeto está en remisión (no presenta síntomas o signos de la enfermedad). Los tratamientos descritos en la presente memoria se aplican preferentemente a una forma de las enfermedades enumeradas en la presente memoria, incluyendo las formas adultas y de la infancia de estas enfermedades.
- 15 En una realización, el tratamiento es útil para tratar una enfermedad autoinmune. Las enfermedades autoinmunes incluyen, pero no se limitan a alopecia areata, antifosfolípido, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, diabetes tipo 1, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino, miopatías inflamatorias, 20 esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, y vitiligo.
- 25 En una realización, el tratamiento es útil para tratar trastornos autoinmunes e inflamatorios del sistema nervioso periférico tales como la esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig), basado en diversas causas tales como trastornos metabólicos que incluyen diabetes, B12 y ácido fólico deficiencias de vitaminas, quimioterapia medicamentos y medicamentos utilizados para su uso en el tratamiento de VIH, venenos que causan daño nervioso periférico, cánceres que se desarrollan neuropatías periféricas, así como síndromes paraneoplásicos, abuso de alcohol, la enfermedad renal crónica, lesiones que causan compresión sobre los nervios y otras lesiones, infecciones, tales como la enfermedad de Lyme, síndrome de Guillain Barré, 30 enfermedad del tejido conectivo, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, ciertas condiciones inflamatorias tales como la sarcoidosis, enfermedad celíaca, enfermedades hereditarias tales como síndrome del diente de Charcot Marie, ataxia de Friedreich, e/o idiopática en el que no se encuentra ninguna causa específica sino mecanismos autoinmunes y/o inflamatorios son la causa de inicio.
- 35 En una realización, el tratamiento es útil para tratar trastornos autoinmunes e inflamatorios con manifestaciones oculares. Tales manifestaciones oculares incluyen, pero no se limitan a, ocular penfigoide cicatricial, úlcera corneal de Mooren, varias formas de uveítis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, policondritis recidivante, granulomatosis de Wegener, esclerodermia, enfermedad de Behcet, enfermedad de Reiter, inflamatoria intestinal enfermedad (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y la espondilitis anquilosante, 40 la retinitis pigmentosa, la degeneración macular, la queratoconjuntivitis seca, escleritis, episcleritis, queratitis, ulceración de la córnea periférica y entidades menos comunes, tales como coroiditis, vasculitis retinal, nódulos episclerales, desprendimientos de retina, y/o edema macular.
- 45 En una realización, el tratamiento es útil para el tratamiento del rechazo agudo del alioinjerto en pacientes con trasplante. En una realización, el tratamiento es útil para tratar el accidente cerebrovascular isquémico. En una realización, el tratamiento es útil para tratar enfermedades inflamatorias incluyendo, pero no limitado a, artritis, psoriasis, asma, y colitis.
- 50 En una realización, un agente terapéutico incluye una mono-sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención. En una realización, un agente terapéutico incluye una di-sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención. Como se describe en la presente memoria, algunos de los análogos pueden ser tri-sals en una realización, un agente terapéutico incluye el compuesto de la invención en la forma de un mono-farmacéuticamente aceptable o di-sal seleccionada del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, hidrogenosulfato, sulfatos, fosfatos, fumaratos, succinatos, oxalatos y los lactatos, bisulfatos, hidroxilo, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, malato, maleato, sulfonato fumarato, metilsulfonato, formiato, acetato, y carboxilato. En una realización, un agente terapéutico incluye el compuesto de la invención en la forma de una mono- o di-sal farmacéuticamente aceptable seleccionada a partir de p-tolueno-sulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, oxalato, succinato, tartrato, citrato, fumarato y maleato. En una realización, 55 un agente terapéutico incluye el compuesto de la invención en forma de un mono- farmacéuticamente aceptable o di-sal que tiene un contrío seleccionado del grupo que consiste en amonio, sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, litio, y/o con contraiones tales como metilamino, dimetilamino, dietilamino, trietilamino contra-iones, y combinaciones de los mismos. En una realización, un agente terapéutico incluye compuesto descrito en la presente memoria en forma de un haluro de di-sal, tal como una di-sal de clorhidrato o una di-sal de bromhidrato.
- 60 65 En algunas realizaciones de los tratamientos médicos, el segundo agente terapéutico incluye un agente anti-

cáncer. En algunas realizaciones del tratamiento, se selecciona el segundo agente terapéutico, sin limitación, de acivicin, aclarubicina, acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, alitretinoína, alopurinol, altretamina, ambomicina, ametantrona, amifostina, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, trióxido de arsénico, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bevacizumab, bicalutamida, bisantreno, bisnafida dimesilato, bizelesina, bleomicina, brequinar, bropirimina, busulfan, cactinomicina, calusterona, capecitabina, caracemida, carbétimo, carboplatino, carmustina, carubicina, carzelesina, cedefingol, celecoxib, clorambucil, cirolemicina, cisplatino, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, decitabina, dexormaplatino, dezaguanina, dezaguanina mesilato, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, droloxiteno, dromostanolona, duazomicina, edatrexato, eflornitina, elsamitruicina, enloplatin, enpromato, epipropidina, epirubicina, erbulozol, esorubicina, estramustina, etanidazol, etopósido, etoprina, fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flurocitabina, fosquidona, fostriecina, fulvestrant, gemcitabina, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleucina II (IL-2, incluyendo la interleuquina II recombinante o rIL2), interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-la, interferón gamma-lb, iproplatino, irinotecan, lanreotida, letrozol, leuprolida, liarozol, lometrexol, lomustina, losoxantrona, masoprolcol, maitansina, hydrochlride mecloretamina, megestrol, acetato de melengestrol, melfalán, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metoprina, meturedepa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, mitoxantrona, ácido micofenólico, nelarabina, nocodazol, nogalamicina, ormnaplatin, oxisurano, paclitaxel, pegaspargasa, peliomicina, pentamustina, peplomicina, perfosfamida, pipobromano, piposulfano, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfímero, porfiromicina, prednimustina, procarbazina, puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, semustina, simtraceno, esparfosato, esparsomicina, espirogermanio, espiromustina, espiroplatino, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, talisomicina, tamoxifeno, tecogalano, tegafur, teloxantrona, temoporftina, tenipósido, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, topotecan, toremifeno, trestolona, triciribina, trimetrexato, triptorelin, tubulozol, mostaza de uracilo, uredepa, vapreotida, verteporfina, vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, vinepidina, vinglicinato, vinleurosina, vinorelbina, vinrosidina, vinzolidina, vorozol, zeniplatino, zinostatina, zoledronato, zorubicina y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones de los tratamientos médicos, el segundo agente terapéutico se selecciona, sin limitación, a partir de análogos de hormonas y antihormonas, inhibidores de la aromatasa, agonistas y antagonistas de LHRH, inhibidores de factores de crecimiento, anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento, inhibidores de tirosina quinasa; antimetabolitos; antibióticos antitumorales; derivados de platino; agentes de alquilación; agentes antimitóticos; tubulina inhibidores; inhibidores de PARP, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de serina/treonina quinasa, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de interacción de proteínas, inhibidores de MEK, inhibidores de ERK, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de los receptores ErbB, análogos de rapamicina, amifostina, anagrelid, clodronat, filgrastin, interferón, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfímero, 2-chlorodesoxyadenosine, 2-fluorodesoxy-citidina, 2-metoxiestradiol, 2C4,3 -letina, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-etyl-10-hidroxicamptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105 972, A 204 197, abiraterona, aldesleucina, alitretinoína, Allovectin-7, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquone, apomine, aranose, arglabin, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, PE auristatina, AVLB, AZ10992, ABX- EGF, AMG-479 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703 988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703 026 (primasertib), Avastin, AZD-2014, azacitidina, azaepothilone B, azonafide, BAY-43-9006, BAY 80 a 6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, biricodar dicitrato, BCX-1777, BKM-120, bleocin, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836,845, BI 2536, BI 6727, BI 836,845, BI 847,325, BI 853520, BUB-022, ácido bleomycinic, bleomicina A, bleomicina B, Brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostalicina, busulfán, BYL-719, CA-4 profármaco, CA-4, Capcell, calcitriol, canertinib, canfosfamide, capecitabina, carboxyphthalatoplatin, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceftalonin, ceftriaxona, celecoxib, celmoleukin, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotrianiene, cilengitide, ciclosporina, CDA -II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabin, colchicina, combretastatina A4, inhibidores de la cuna, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptofigicina 52, CTP-37, CTLA-4 anticuerpos monoclonales, CP-461, CV-247, cyanomorpholinodoxorubicin, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorubicina, desoxirubicina, desoxicofomicina, depsipeptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecan, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazole, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotida, efaproxiral eflornitina, inhibidores de EGFR, EKB -569, EKB-509, enzastaurina, Enzalutamida, elsamitruicina, epotilona B, eraptuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etinilcitidina, etinilestradiol, exatecan, mesilato exatecan, exemestano, exisulind, fenretinida, fitigumumab, floxuridina, fólico ácido, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC- 0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT inmunógeno, GMK, GPX-100, vacunas gp100-péptido, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, graniestrón, herceptina, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiurea, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109,

inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, alfa- interferón IMC-A12 (cixutumumab), Immunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b pegilado 2b, la interleucina-2, TINTA-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatino, irofulveno, isohomohalichondrin-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados, Kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatino, leflunomida, lenograstim, leuprolide, leuporelin, lexidronam, LGD-1550, linezolid, texafirina de lutecio, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurotecán, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, mecloroetamina, inhibidores de MEK, MEK-162, metiltestosterona, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodrónico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf en gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelin, N-acetilcisteína, O6-bencilguanina, oblimersen, omeprazol, Oncophage, oncoVEXGM-CSF, ormiplatino, ortaxel, anticuerpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos 4-1BB, oxantrazole, el estrógeno, panitumumab, patupilone, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, PD-1 anticuerpos, PEG-paclitaxel, albúmina estabilizada de paclitaxel, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pentrix, perifosina, perlalcohol, pertuzumab, inhibidores de PI3K pemtrexed, PI3K inhibidores de PHT-427, P-04/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatina, pivaloiloximetilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido polyprenic, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetron, ranpirnase, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, los análogos de rebecamicina, tirosina quinasa del receptor de inhibidores (RTK), revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-MAb, rinfabato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecan, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicina, SAHA, sargamostim, satraplatino, SB 408075, Se-015/VE-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustin, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, escualamina, ácido suberanilohidroxámico, SUTENT, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinaline, talaporf, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexin, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifene, testosterona, propionato de testosterona, tesmilifene, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, theralux, therarubicin, timalfasina, thymectacin, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesine, tomudex, toremofin, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, Triapina, triciribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, lapatinib/tiverb, Urocidina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, Virulizin, WX-UK1, WX-554, panitumumab, xeloda, 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, zoledronat, zosuquidar, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones de los tratamientos médicos, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, de medroxiprogesterona, octreotida, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, se selecciona el segundo agente terapéutico, sin limitación, de entre el grupo que consiste en agonistas de LHRH y antagonistas de LHRH. En algunas realizaciones, un agonista de LHRH se selecciona del grupo que consiste en acetato de goserelina, acetato de leuprorelin, pamoato de triptorelin y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico incluye un antagonista de LHRH se selecciona del grupo que consiste en Degarelix, Cetorelix, Abarelix, Ozarelix, Degarelix combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un inhibidor de un factor de crecimiento. En algunas realizaciones, se selecciona el inhibidor de un factor de crecimiento, sin limitación, del grupo que consiste de inhibidores de: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento de insulina (IGF), factor de crecimiento epidérmico humano (HER), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), y combinaciones de los mismos. Del grupo que consiste de inhibidores de: derivado de plaquetas factor de crecimiento (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento de insulina (IGF), el crecimiento epidérmico humano factor de (HER), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), y combinaciones de los mismos. Del grupo que consiste de inhibidores de: derivado de plaquetas factor de crecimiento (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento de insulina (IGF), el crecimiento epidérmico humano factor de (HER), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el factor de crecimiento epidérmico humano (HER) se selecciona del grupo que consiste en HER2, HER3, y HER4.

En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un inhibidor de la tirosina quinasa. En algunas realizaciones del tratamiento, se selecciona el inhibidor de la tirosina quinasa, sin limitación, del grupo que consiste de cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib y trastuzumab, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un inhibidor de aromatasa. En algunas realizaciones del tratamiento, el inhibidor de la aromatasa se selecciona del grupo que consiste en anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un antimetabolito. En algunas realizaciones del tratamiento, el antimetabolito comprende un antifolato. En algunas realizaciones del tratamiento, el antifolato se selecciona del grupo que consiste en metotrexato, raltitrexed, análogos de pirimidina, y sus combinaciones. En algunas realizaciones del tratamiento, el antimetabolito es un análogo de pirimidina. En 5-
 5 algunas realizaciones del tratamiento, el análogo de pirimidina se selecciona del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, y combinación de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el antimetabolito es un análogo de purina o un análogo de adenosina. En algunas realizaciones del tratamiento, el análogo de purina analógica o adenosina se selecciona del grupo que consiste en mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina, fludarabina, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del
 10 tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un antibiótico antitumoral. En algunas realizaciones del tratamiento, el antibiótico antitumoral se selecciona entre el grupo que consiste en antraciclinas, doxorubicina, daunorrubicina, epirrubicina e idarrubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un derivado de platino. En algunas realizaciones del tratamiento, el derivado de platino se selecciona del grupo
 15 que consiste en cisplatino, oxaliplatin, carboplatino y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un agente de alquilación. En algunas realizaciones del tratamiento, el agente de alquilación se selecciona de entre el grupo que consiste de estramustina, mecloretamina, melfalán, clorambucilo, busulfán, dacarbazine, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye una nitrosourea. En algunas realizaciones del tratamiento, la nitrosourea se selecciona del grupo que consiste en carmustina, lomustina, tiotepa, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un agente antimitótico. En algunas realizaciones del tratamiento, el agente antimitótico se selecciona del grupo que consiste en alcaloides de la vinca y taxanos. En algunas realizaciones del tratamiento, el taxano se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, los alcaloides de la vinca se seleccionan del grupo que consiste en vinblastina, vindesina, vinorelbina, vincristina, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un inhibidor de la topoisomerasa. En algunas realizaciones del tratamiento, el inhibidor de la topoisomerasa es una epipodofilotoxina. En algunas realizaciones del tratamiento, el inhibidor de la topoisomerasa, que es una epipodofilotoxina seleccionado del grupo que consiste en etopósido, Etopophos, tenipósido, amsacrin, topotecan, irinotecan, mitoxantrona,y sus combinaciones. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un inhibidor de serina/treonina quinasa. En algunas realizaciones del tratamiento, el inhibidor de serina/treonina quinasa se selecciona del grupo que consiste en PDK 1, inhibidores de B-Raf, inhibidores de mTOR, inhibidores de mTORC1, inhibidores de PI3K, dual mTOR/inhibidores de PI3K, STK 33 inhibidores, AKT inhibidores, inhibidores de PLK 1, los inhibidores de CDK, inhibidores de Aurora quinasa, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un inhibidor de la tirosina quinasa. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un inhibidor de PTK2/FAK. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un inhibidor de interacción de proteínas. En algunas realizaciones del tratamiento, el inhibidor de interacción de proteínas se
 30 selecciona del grupo que consiste de IAP, MCL-1, MDM2/MDMX y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un análogo de rapamicina. En algunas realizaciones del tratamiento, el análogo de rapamicina se selecciona del grupo que consiste en everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste de amifostina, anagrelid, clodronat, filgrastim, interferón, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfímero, y combinaciones en esto. En algunas realizaciones del tratamiento,el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en 2-chlorodesoxiadenosine, 2-fluorodesoxi-citidina, 2-metoxiestradiol, 2C4,3 - aletina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etyl-10-hidroxicampototecina, 16 aza-epotilona B, A 105 972, A 204 197, abiraterona, aldesleucina, altretamina, alcovidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-
 40 5280, apaziquone, apomine, aranose, arglabin, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, AVL8, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/AZD-8330, AR -12, AR-42, AS-703 988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703 026 (primasertib), Avastin, AZD-2014, azacitidina, azaepothilone B, azonafide, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, biricodar dicitrato,BCX-1777, BKM-120, bleocin, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836,845, BI 2536, BI 6727, BI 836,845, BI 847,325, BI 853520, BUB-022, ácido bleomycinic, bleomicina A, bleomicina B, Brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostalcina, busulfán, BYL-719, CA-4 profármaco, CA-4, Capcell, calcitriol, canertinib, canfosfamide, capecitabina, carboxiphtalatoplatin, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, TCC- 1 cefixima, ceftalonin, ceftriaxona, celecoxib, celmoleukin, cemadotina, CH4987655/Ro-4987655, clorotrianiiseno, cilengitide, ciclosporina, CDA-II, CDC-394,, CKI-27, clofarabin, colchicina, combretastatina A4, inhibidores de COT CKD-602, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP-37, los anticuerpos monoclonales CTLA-4, CP-461, CV-247,cyanomorpholinodoxorubicin, citarabina, D 24851, decitabina, deoxorubicin, deoxirubicin, desoxicofomicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, drazoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecan, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazole, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotida, efaproxiral,
 55 60

eflornitina, inhibidores de EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, Enzalutamida, elsamitrucina, epotilona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etinilcitidina, etinilestradiol, exatecan, mesilato exatecan, exemestano, exisulind, fenretinida, fitigatumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC -0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT inmunógeno, GMK, GPX-100, vacunas gp100-péptido, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetrón, herceptina, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiurea, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), Immunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón pegilado alfa-2b, interleucina-2, TINTA-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatino, irofulveno, isohomohalichondrin-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX -2, JSF-154, J-107088, los estrógenos conjugados, Kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatino, leflunomida, lenograstim, leuprolide, leuporelin, lexidronam, LGD-1550, linezolid, texafirina de lutecio, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurotecán, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, mecloroetamina, inhibidores de MEK, MEK-162, metiltestosterona, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX -447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodrónico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf en gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelin, N-acetilcisteína, O6-bencilguanina, oblimersen, omeprazol, Oncophage, oncoVEXGM-CSF, ormiplatino, Orataxel, anticuerpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), 4 anticuerpos -1BB, oxantrazole, estrógeno, panitumumab, patupilone, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, los anticuerpos PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel albúmina estabilizada, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib,, Pentrix, perifosine, perillylalcohol, pertuzumab, inhibidores de PI3K pemetrexed, PI3K/mTOR inhibidores, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatin, pivaloyloximetilbutyrate, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetron, ranpirnase, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, los análogos de rebecamicina, tirosina quinasa del receptor de inhibidores (RTK), revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-MAb, rinfabato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazone, rubitecan, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicin, SAHA, sargramostim, satraplatino, SB 408075, SE-015/VE-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustin, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR -13668, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, escualamina, ácido suberanilohidroxámico, SUTENT, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinaline, talaporf en, Tarceva, tarquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexin, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmamilene, testosterona, propionato de testosterona, tesmamilene, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, theralux, therarubicin, timalfasina, thymectacin, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesine, tomudex, toremofin, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, Triapina, triciribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, lapatinib/Tyverb, Urocidin, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, Virulizin, WX-UK1, WX-554, panitumumab, xeloda, 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, zoledronat, zosuquidar, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico comprende un esteroide. Los esteroides incluyen, pero no se limitan a, dexametasona, prednisolona, metil prednisolona, prednisona, hidrocortisona, triamcinolona, betametasona, y cortivazol. En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico comprende un anti-emético. Los antieméticos incluyen, pero no se limitan a, agonistas de los receptores 5-HT3 (tales como dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón, palonosetrón, y la mirtazapina), agonistas de la dopamina (tales como domperidona, olanzapina, droperidol, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina, alizaprida, proclorperazina, y metoclopramida), antagonistas del receptor de NK1 (por ejemplo, aprepitant y casopitant), antihistamínicos (tales como ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, doxilamina, meclizina, prometazina, hidroxizina), cannabinoides (tales como cannabis, dronabinol, nabilona, y Sativex), benzodiazepinas (tales como midazolam y lorazepam), anticolinérgicos (tales como hioscina), trimetobenzamida, jengibre, emetrol, propofol, menta, muscimol, y ajwain.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a un sujeto por cualquier vía de administración adecuada. En una realización, la composición farmacéutica se administra a un sujeto por vía oral, parenteral, transdérmica o transmucosa. En una realización, la composición farmacéutica se administra a un sujeto por vía parenteral. En una realización, la composición farmacéutica se administra a un sujeto a través de una vía parenteral de administración seleccionado del grupo que consiste de por vía intravenosa (IV), subcutánea (SC), e intramuscular (IM). En una realización, la composición farmacéutica se administra a un sujeto a través de una vía de administración seleccionada de rectal y transdérmica. En una realización, la composición farmacéutica se administra a un sujeto en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en soluciones estériles, suspensiones, supositorios, tabletas y cápsulas. En una realización, la composición farmacéutica se administra a un sujeto en una forma de dosificación oral seleccionada de entre el grupo consistente en un comprimido, comprimido oblongo, cápsula, pastilla, jarabe, líquido, suspensión y elixir. En una realización, la composición farmacéutica se administra a un sujeto en una forma de dosificación oral seleccionada de entre el grupo que

consiste en comprimidos, cápsulas de cubierta dura, blanda cápsulas de gelatina, perlas, gránulos, agregados, polvos, geles, sólidos y semisólidos. la composición farmacéutica se administra a un sujeto en una forma de dosificación oral seleccionada de entre el grupo que consiste en comprimidos, cápsulas de cubierta dura, blanda cápsulas de gelatina, perlas, gránulos, agregados, polvos, geles, sólidos y semisólidos. la composición farmacéutica se administra a un sujeto en una forma de dosificación oral seleccionada de entre el grupo que consiste en comprimidos, cápsulas de cubierta dura, blanda cápsulas de gelatina, perlas, gránulos, agregados, polvos, geles, sólidos y semisólidos.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un sujeto como una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en formas de liberación sostenida, formas de liberación controlada, las formas de liberación retardada y las formas de liberación de respuesta.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un sujeto una vez al día. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un sujeto accordind a un régimen de dosificación infrecuente (por ejemplo, administrado una vez por semana o menos frecuentemente). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación frecuente (por ejemplo, administrado más de una vez por semana). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un sujeto una vez por semana. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un sujeto una vez cada cuatro semanas. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un sujeto dos veces a la semana. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un sujeto una vez cada dos semanas. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un sujeto una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un sujeto en un ciclo repetido de una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas o combinaciones de los mismos.

En una realización, el tratamiento comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento: (i) un primer agente terapéutico que incluye un compuesto que comprende (1), el compuesto (10) un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con (ii) un segundo agente terapéutico, en el que el primer agente terapéutico y el segundo agente terapéutico se administran simultánea o secuencialmente; y además comprende someter a ensayo la expresión de un gen de respuesta al estrés retículo endoplasmático (ER) en una muestra biológica. En algunas realizaciones, el gen de respuesta al estrés retículo endoplásmico se selecciona del grupo que incluye, pero no se limita a, C/EBP-proteína homóloga (CHOP), la activación de factor de transcripción 3 (ATF3) y ambos CHOP y ATF3. En algunas realizaciones, el gen de respuesta al estrés retículo endoplásmico se selecciona del grupo que incluye, pero no se limita a, ATF3, la activación de factor de transcripción 4 (ATF4) CHOP, IRE1, la proteína de unión de inmunoglobulina (BIP), iniciación de la traducción eucariótica factor de 2A (elf2a), la unión X-box proteína 1 (Xbp1). La muestra biológica puede ser tumor, las células mononucleares de sangre periférica, o biopsia de piel. La muestra biológica puede ser obtenida antes, durante, o después de la administración del fármaco. En algunas realizaciones, el tratamiento además comprende ajustar una dosis de la primera agente terapéutico para lograr la inducción de aproximadamente 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 225%, 250%, 275 %, 300%, 325%, 350%, 375%, 400%, 425%, 450%, 475%, 500%, 525%, 550%, 575%, 600%, o mayor que 600% de uno o más ER gen de estrés. En algunas realizaciones, el tratamiento además comprende ajustar una dosis de la primera agente terapéutico para lograr la inducción de aproximadamente 50% a aproximadamente 100%, aproximadamente 100% a aproximadamente 150%, aproximadamente 150% a aproximadamente 200%, aproximadamente 200% a aproximadamente 250%, aproximadamente 250% a aproximadamente 300%, aproximadamente 300% a aproximadamente 350%, aproximadamente 350% a aproximadamente 400%, aproximadamente 400% a aproximadamente 450%, aproximadamente 450% a aproximadamente 500%, aproximadamente 500% a aproximadamente 550%, aproximadamente 550% a aproximadamente 600%, o mayor que 600% de uno o más genes de estrés ER. En algunas realizaciones, el tratamiento además comprende ajustar una dosis del primer agente terapéutico para lograr la inducción de aproximadamente 50% a aproximadamente 100%, aproximadamente 100% a aproximadamente 200%, aproximadamente 200% a aproximadamente 300%, aproximadamente 300% a aproximadamente 400%, aproximadamente 400% a aproximadamente 500%, aproximadamente 500% a aproximadamente 600%, o mayor que 600% de los genes de estrés ER.

En una realización, el tratamiento comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento: (i) un primer agente terapéutico que incluye un compuesto que comprende (1) o el compuesto (10), un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con (ii) un segundo agente terapéutico, en el que el primer agente terapéutico y el segundo agente terapéutico se administran simultánea o secuencialmente; y además comprende someter a ensayo la expresión de la actividad proteasomal en una muestra biológica. En algunas realizaciones la actividad proteasomal puede ser similar a la quimotrisina, similar a la tripsina, y/o similar a la actividad de caspasa. En algunas realizaciones, la muestra biológica puede ser de tumor, las células mononucleares de sangre periférica, o células de la piel. La muestra biológica puede ser obtenida antes, durante o después de la administración del fármaco. En algunas realizaciones, el tratamiento además comprende ajustar la dosis para alcanzar una inhibición de aproximadamente el 20%, aproximadamente

el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, o aproximadamente el 100% de la actividad proteasomal.

5 En algunas realizaciones, el tratamiento además comprende el ajuste de la dosis para lograr la inhibición de al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, o al menos el 95% de la actividad proteasomal. En algunas realizaciones, el tratamiento además comprende ajustar la dosis para alcanzar una inhibición de aproximadamente 20% a aproximadamente 30%, 10 aproximadamente 30% a aproximadamente 40%, aproximadamente 40% a aproximadamente 50%, aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, aproximadamente 60% a aproximadamente 70%, aproximadamente 70% a aproximadamente 80%, aproximadamente 80% a aproximadamente 90%, o mayor del 90% de la actividad proteasomal.

15 En la presente memoria se divultan procedimientos de tratamiento, que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una combinación de un primer agente terapéutico que incluye un compuesto de la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una di-sal o tri-sal) y un segundo agente terapéutico, comprendiendo el procedimiento:

20 (i) administrar al sujeto el primer agente terapéutico;
 (ii) esperar hasta que haya transcurrido un tiempo de espera predeterminado después del tiempo de administración del primer agente terapéutico al sujeto; y/o hasta que se resuelvan o resuelvan los eventos adversos; y
 25 (iii) administrar el segundo agente terapéutico al sujeto, en el que el tiempo de espera predeterminado se elige para obtener un efecto terapéutico retrasado del primer agente terapéutico sin un mayor riesgo de posibles efectos tóxicos combinados del primer y segundo agentes terapéuticos. En algunas realizaciones del procedimiento de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado se determina basándose en la velocidad de eliminación del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo. En algunas realizaciones, el tiempo de espera predeterminado se determina mediante una evaluación 30 cuantitativa de la función renal y los parámetros de la función renal. En algunas realizaciones, el tiempo de espera predeterminado se determina mediante un ensayo para la determinación de la función renal, en el que el ensayo se selecciona del grupo que consiste en el nivel de suero del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo; tasa de eliminación del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo; depuración urinaria de 24 horas del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo.
 35

En una realización del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es sustancialmente igual al tiempo requerido para el aclaramiento sistémico del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo del cuerpo del sujeto. En una realización del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es sustancialmente igual al tiempo requerido para la depuración renal del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo del cuerpo del sujeto. En una realización del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es sustancialmente igual al tiempo requerido para el aclaramiento hepático del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo del cuerpo del sujeto. En una realización del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es sustancialmente igual al tiempo requerido para el aclaramiento total del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo del cuerpo del sujeto. En una realización del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 4 horas. En otras formas de realización, el tiempo de espera es de 1 día. En algunas realizaciones, el tiempo de espera es hasta C_{max} del compuesto del primer agente terapéutico ha pasado. En otras realizaciones, el tiempo de espera es después de que la mayoría de los eventos adversos se resuelven o están resolviendo. En una realización del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, 45 aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, o aproximadamente 7 días. En una realización del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es un intervalo de aproximadamente 1-7 días, aproximadamente 1-6 días, aproximadamente 1-5 días, aproximadamente 1-4 días, aproximadamente 1-3 días, o 50 aproximadamente 1 a 2 días. En una realización, el tiempo de espera es de hasta 3 semanas. Los precedentes 55 se consideran "períodos de tiempo terapéuticos".

Cuando el orden de administración se invierte, el momento de la administración del primer agente terapéutico puede ser después de que la C_{max} del segundo agente terapéutico (es decir, el primer fármaco administrada) ha pasado. En una realización, la administración del primer agente terapéutico puede ser después de que la mayor parte de o sustancialmente todo el primer fármaco administrado ha sido eliminado del cuerpo o los efectos de toxicidad para el primer fármaco administrado se han resuelto o se están resolviendo.

En algunas realizaciones, el tratamiento además comprende la monitorización de los niveles del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo en el sujeto usando un perfil farmacocinético. En algunas de tales realizaciones, los niveles de monitorización del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del

5 mismo en el sujeto usando el perfil farmacocinético comprenden construir un perfil farmacocinético del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo para el sujeto usando concentraciones del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo en al menos dos muestras obtenidas del sujeto en puntos temporales adecuados para construir un perfil farmacocinético. En algunas realizaciones del tratamiento, que incluye niveles de monitorización del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo en el sujeto usando perfiles farmacocinéticos, se recolectan muestras del sujeto en el punto de atención o punto de uso por muestreo o auto-muestreo en dispositivos de punto de atención o dispositivos de punto de uso o en matrices adecuadas para el almacenamiento de las muestras antes de la cuantificación en un laboratorio. En algunas realizaciones del tratamiento, cada uno de los dispositivos de punto de atención o dispositivos de punto de uso es capaz de cuantificar el compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo. En algunas realizaciones del tratamiento, que incluyen niveles de monitorización del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo en el sujeto, se recogen una o más muestras del sujeto en el punto de atención o punto de uso por un dispositivo de biopsia para Análisis en el punto de atención o dispositivos de punto de uso o para el almacenamiento antes del análisis por un laboratorio. En algunas 10 realizaciones del tratamiento, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 3-8 horas después de la administración del primer agente terapéutico al sujeto. En algunas realizaciones del tratamiento, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 3 a 24 horas después de la administración del primer agente terapéutico al sujeto. En algunas realizaciones del tratamiento, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 8 a 24 horas después de la administración del primer agente terapéutico del mismo al sujeto. En 15 algunas realizaciones del tratamiento, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 2 días después de la administración del primer agente terapéutico al sujeto. En algunas realizaciones del tratamiento, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 3 días después de la administración del primer agente terapéutico al sujeto. En algunas realizaciones del tratamiento, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 4 días después de la administración del primer agente terapéutico al sujeto. En algunas 20 realizaciones del tratamiento, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 1 a 7 días después de la administración del primer agente terapéutico.

25 En algunas realizaciones del tratamiento, el perfil farmacocinético incluye parámetros farmacocinéticos adecuados para guiar la dosificación del primer agente terapéutico para el sujeto que se está tratando. En algunas realizaciones del tratamiento, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración al sujeto varía de aproximadamente 1.000 ng/dl a 1.500 ng/dl durante un período de tiempo terapéutico. En algunas realizaciones, la C_{max} es menor que 1.500 ng/dl y superior a 85 ng/dl para un período de tiempo terapéutico. En algunas 30 realizaciones del tratamiento, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración al sujeto varía de aproximadamente 1.000 ng/ml a 1.500 ng/ml durante un período de tiempo terapéutico. En algunas realizaciones, la C_{max} es menor que 1.500 ng/ml y mayor que 85 ng/ml para un período de tiempo terapéutico.

35 En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración al sujeto es una C_{max} de aproximadamente 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, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 o 1490 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl; de aproximadamente 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 40 117, 118, 119, 120, 121, 122, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, o 149 ng/dl a aproximadamente 150 ng/dl; o de aproximadamente 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 o 14,5 ng/dl a aproximadamente 15 ng/dl.

45 En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración es una C_{max} de aproximadamente 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, o 1490 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml; de aproximadamente 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, 50 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, o 149 ng/ml a aproximadamente 150 ng/ml; o de aproximadamente 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 o 14,5 ng/ml a aproximadamente 15 ng/ml.

55 En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración se selecciona de entre aproximadamente 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 o 1490 ng/dl. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración se selecciona de aproximadamente 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 o 149 ng/dl. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración se selecciona de entre 5 aproximadamente el 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 o 14,5 ng/dl.

En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración se selecciona de entre aproximadamente 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 o 1490 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración se selecciona de entre alrededor de 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, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 o 149 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}) del sujeto después de su administración se selecciona de entre alrededor de 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 o 14,5 ng/ml.

20 En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración se selecciona de entre aproximadamente 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, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 455, 465, 475, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 25 835, 845, 855, 865, 875, 885, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1265, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1265, 1275, 1285, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485, 1495 o 1500 ng/dl. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración se selecciona de entre aproximadamente 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, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 68, 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, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 30 138, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 o 149 ng/dl. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración se selecciona de entre alrededor de 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 o 14,5 ng/dl.

En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración se selecciona de entre aproximadamente 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, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 455, 465, 475, 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, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1265, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1265, 1275, 1285, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485, 1495 o 1500 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración se selecciona de entre aproximadamente 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, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 68, 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, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 o 149 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración se selecciona de entre alrededor de 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 o 14,5 ng/ml.

En algunas realizaciones del tratamiento, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración al sujeto varía de aproximadamente 85 ng/dl a 1500 ng/dl; de aproximadamente 8,5 ng/dl a 150 ng/dl; o de aproximadamente 0,85 ng/dl a 15 ng/dl. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración se selecciona de entre aproximadamente 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, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 455, 465, 475, 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, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1265, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1265, 1275, 1285, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485 o 1495 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl; de aproximadamente 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, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 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, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 o 149 ng/dl a aproximadamente 150 ng/dl; o de aproximadamente 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 o 14,5 ng/dl a aproximadamente 15 ng/dl.

En algunas realizaciones del tratamiento, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración varía de aproximadamente 85 ng/ml a 1500 ng/ml; de aproximadamente 8,5 ng/ml a 150 ng/ml; o de aproximadamente 0,85 ng/ml a 15 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre entera, plasma, o suero) ("C_{max}") del sujeto después de su administración se selecciona de entre aproximadamente 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, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 455, 465, 475, 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, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1265, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1265, 1275, 1285, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485 o 1495 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml; de aproximadamente 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, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 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, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 o 149 ng/ml a aproximadamente 150 ng/ml; o de aproximadamente 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 o 14,5 ng/ml a aproximadamente 15 ng/ml.

En algunas realizaciones del tratamiento, la exposición total del fármaco a lo largo del tiempo, medida como el área bajo la curva ("AUC") de un gráfico de la concentración del fármaco en la sangre (sangre total, plasma o suero) del sujeto La administración del fármaco contra el tiempo después de la administración del fármaco varía entre aproximadamente 150 ng hr/ml y aproximadamente 8000 ng hr/ml; de aproximadamente 15 ng hr/ml a aproximadamente 800 ng hr/ml; o de aproximadamente 1,5 ng hr/ml a aproximadamente 80 ng hr/ml. En algunas realizaciones, el AUC es menor que 8.000 ng hr/ml y es mayor o igual que 150 ng hr/ml. En algunas realizaciones, el AUC es menor que 800 ng hr/ml y es mayor o igual a 15 ng hr/ml. En algunas realizaciones, el AUC es menor que 80 ng hr/ml y es mayor o igual que 1,5 ng hr/ml.

En algunas realizaciones, la exposición total del fármaco a lo largo del tiempo es un AUC de aproximadamente 100 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml; de aproximadamente 10 ng hr/ml hasta aproximadamente 800 ng hr/ml; o de aproximadamente 1 ng hr/ml a aproximadamente 80 ng hr/ml. En algunas realizaciones, la exposición total del fármaco a lo largo del tiempo es un AUC de aproximadamente 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 o 7800 ng h/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml. En algunas realizaciones, la exposición total del fármaco a lo largo del tiempo es un AUC de aproximadamente 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 o 780 ng h/ml a aproximadamente 800 ng hr/ml. En algunas realizaciones, la exposición total del fármaco a lo largo del tiempo es un AUC de aproximadamente 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 o 78 ng/ml a aproximadamente 80 ng hr/ml.

En algunas realizaciones, la exposición total del fármaco a lo largo del tiempo es un AUC de aproximadamente 100 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 10 ng hr/ml a aproximadamente 800 ng hr/ml; o de aproximadamente 1 ng hr/ml a aproximadamente 80 ng hr/ml. En algunas realizaciones, la exposición total del fármaco a lo largo del tiempo es un AUC de aproximadamente 150 ng hr/ml a aproximadamente 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, o 200 ng hr/ml. En algunas realizaciones, la exposición total del fármaco a lo largo del tiempo es un AUC de aproximadamente 15 ng hr/ml a aproximadamente 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; o 20 ng hr/ml. En algunas realizaciones, la exposición total del fármaco a lo largo del tiempo es

un AUC de aproximadamente 1,5 ng hr/ml a aproximadamente 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, o 2 ng hr/ml. En algunas realizaciones, la exposición total del fármaco a lo largo del tiempo es un AUC de aproximadamente 100 ng hr/ml a aproximadamente 200 ng hr/ml; de aproximadamente 10 ng hr/ml hasta aproximadamente 20 ng hr/ml; o de aproximadamente 1 ng hr/ml a aproximadamente 2 ng hr/ml.

En algunas realizaciones, la exposición total del fármaco a lo largo del tiempo es una AUC seleccionada entre aproximadamente 100, 150, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000, 3200, 3400, 3600, 3800, 4000, 4200, 4400, 46000, 4800, 5000, 5200, 5400, 5600, 5800, 6000, 6200, 6400, 6600, 6800, 7000, 7200, 7400, 7600, 7800, y 8000 ng hr/ml. En algunas realizaciones, la exposición total del fármaco a lo largo del tiempo es un AUC seleccionado entre aproximadamente 10, 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 4600, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760, 780 y 800 ng hr/ml. En algunas realizaciones, la exposición total del fármaco a lo largo del tiempo es un AUC seleccionado de entre aproximadamente 1, 15, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 40, 42, 44, 460, 48, 50, 52, 54, y 80 ng hr/ml.

En otro aspecto, en la presente memoria se proporcionan composiciones para su uso en el tratamiento de un estado de enfermedad en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, que comprende una combinación de un primer agente terapéutico y un segundo agente terapéutico, en las que:

- (i) el primer agente terapéutico incluye un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (ii) monitorear los niveles del compuesto del primer agente terapéutico o de un metabolito del mismo en el sujeto usando un perfil farmacocinético; y
- (iii) administrar el segundo agente terapéutico condicional al nivel del primer agente terapéutico en el sujeto. En algunas realizaciones, la etapa de monitorización incluye construir un perfil farmacocinético del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo para el sujeto usando concentraciones del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo en una pluralidad de muestras obtenidas del sujeto en puntos de tiempo adecuados para construir un perfil farmacocinético. En algunas realizaciones, al menos dos muestras se recolectan en el punto de atención o en el punto de uso por muestreo o auto-muestreo en dispositivos de punto de atención o dispositivos de punto de uso o en matrices adecuadas para el almacenamiento de las muestras antes de la cuantificación del compuesto o un metabolito del mismo por un laboratorio. En algunas realizaciones, cada dispositivo de punto de atención o dispositivo de punto de uso es capaz de cuantificar el compuesto o un metabolito del mismo. En algunas realizaciones, el perfil farmacocinético incluye parámetros farmacocinéticos adecuados para guiar la dosificación del compuesto o una sal del mismo para el sujeto. En algunas realizaciones, las muestras incluyen de 2 a 12 muestras. En algunas realizaciones, las muestras se recolectan durante un periodo de tiempo de hasta 8 horas, hasta 24 horas, hasta 48 horas, o hasta 72 horas. En algunas realizaciones, los parámetros farmacocinéticos incluyen al menos un parámetro seleccionado del grupo que consiste en AUC, AUC_{inf}, T_{max}, C_{max}, el tiempo superior al umbral, la concentración en estado estacionario, la tasa de absorción, tasa de aclaramiento, la tasa de distribución, la terminal de T-1/2 o parámetros extraídos de la farmacocinética (PK) no compartimental o análisis de PK compartimental, incluyendo análisis de PK compartimental basado en modelos fisiológicos. En algunas realizaciones, el tratamiento además comprende generar un informe que incluye el perfil farmacocinético del sujeto. En algunas realizaciones, el informe incluye una recomendación con respecto a la dosificación basado en el perfil farmacocinético del sujeto. En algunas realizaciones, una reducción en la dosis del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está indicada para reducir el riesgo de toxicidad en base a uno o más parámetros farmacocinéticos. En algunas realizaciones, la reducción de la dosis del compuesto o sal del mismo está indicada sobre la base de tiempo superior al umbral, en el que el umbral es la concentración de fármaco por encima de la cual se produce toxicidad, o uno o más de AUC, AUC_{inf}, el tiempo medio de permanencia del volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}), volumen de distribución durante la fase terminal (V_t) o combinación de un grupo de variables farmacocinéticas para describir adecuadamente el perfil farmacocinético. En algunas realizaciones, se indica un ajuste de dosis del compuesto o sal del mismo para aumentar la eficacia basándose en uno o más parámetros farmacocinéticos. En algunas realizaciones, un aumento en la dosis del compuesto o sal del mismo se indica en base a uno o más de AUC, AUC_{inf}, MRT, exponenciales que definen el perfil farmacocinético, el volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}), el volumen de distribución durante la fase terminal (V_t) o la combinación de un grupo de variables farmacocinéticas para describir adecuadamente el perfil farmacocinético. En algunas realizaciones, la dosis del compuesto o sal del mismo se ajusta dentro de un 5% a un 25% de un valor objetivo deseado. En algunas realizaciones, cada una de las muestras se aplica al dispositivo de punto de cuidado o al dispositivo de punto de uso para determinar la concentración del compuesto o un metabolito del mismo, en el que el dispositivo de punto de cuidado o de punto de uso comprende una tira de flujo lateral que tiene una construcción y composición tal que una aplicación de una o más de las muestras a la tira de flujo lateral hace que una fracción del fármaco de la muestra se una a un componente de la tira de flujo lateral tal que

se produzca una señal detectable proporcional a la concentración del fármaco en la muestra aplicada. En algunas realizaciones, las muestras se aplican a matrices adecuadas para el almacenamiento de las muestras antes de su cuantificación por un laboratorio. En algunas realizaciones, las muestras se almacenan como manchas de sangre secas. En algunas realizaciones, las concentraciones de fármaco se miden mediante ELISA, LC MS MS, LC UV o LCMS. En algunas realizaciones, los parámetros farmacocinéticos incluyen al menos uno de la concentración de estado estacionario, la absorción, y el terminal $T_{1/2}$. En algunas realizaciones, al menos una de las muestras es sangre entera.

IX. ENFOQUES TERAPÉUTICOS MULTIMODALES

- En un aspecto, en la presente se proporcionan enfoques terapéuticos multimodales en los que un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es para uso en el tratamiento de un sujeto en necesidad de tal tratamiento, suplementado por administración de otras realizaciones terapéuticas. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con terapia de radiación o después de la radiación es determinado como que no fue sido eficaz. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con terapia de radiación, en el que el producto farmacéutico composición que comprende el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la terapia de radiación se administran al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con terapia de radiación en una disposición secuencial. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo simultáneamente con terapia de radiación. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal es para su uso en el tratamiento del cáncer. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un sujeto con cáncer en necesidad de tal tratamiento e irradiar las células cancerígenas con un haz de radiación. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal utiliza la técnica de radioterapia conformada (CRT) para suministrar un histograma de volumen de dosis (DVH) prescrito a un sujeto con cáncer. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal utiliza la técnica de terapia de radiación de intensidad modulada (IMRT) para suministrar radiación a células cancerosas. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal utiliza técnicas que compensan el movimiento de tumores en el sujeto durante el tratamiento (por ejemplo, cuando se deben administrar dosis de radiación a un tumor torácico que se mueve a medida que el paciente respira). Por ejemplo, el enfoque terapéutico multimodal utiliza técnicas de exploración de Tomografía Computarizada Cuádruple (TC 4D) para ajustar el campo de radiación administrado para compensar el movimiento del tumor durante el ciclo de respiración.
- Cualquier procedimiento adecuado de radiación, incluyendo radiación gamma que se da fraccionada, IMRT (terapia de radiación de intensidad modulada), cuchilla gamma, terapia de protones y braquiterapia puede usarse con el enfoque terapéutico multimodal. La terapia de radiación y un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser para uso en el tratamiento de tumores cerebrales tales como glioblastoma o enfermedad que ha metastatizado al cerebro del cáncer de pulmón. El enfoque terapéutico multimodal para uso en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer rectal, cáncer de mama, sarcoma, cáncer de próstata, neoplasias ginecológicas y linfoma. El cuchillo gamma se usa con frecuencia para tratar las metástasis cerebrales. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal incluye el uso de terapia de protones para tratar el cáncer, incluyendo tumores cerebrales, cáncer de próstata y cualquier órgano vital próximo del tumor, donde es muy importante minimizar la toxicidad del tejido normal cercano.
- En una realización, el enfoque terapéutico multimodal incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de un sujeto con cáncer en necesidad de tal tratamiento en combinación con terapia celular adoptiva (por ejemplo, CAR-T (JCAR 14, 15, 16, 17, KTE-C19, o CTL019); otra célula T (AFM13), o NK (CDNO-109 o NK-92)) o bien simultáneamente o en combinación.
- En una realización, el enfoque terapéutico multimodal elimina la enfermedad mínima residual sin añadir la toxicidad resultante del tratamiento por un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal mejora el pronóstico y/o reduce los efectos secundarios adversos asociados con un estado de enfermedad o afección en un sujeto sometido a tratamiento.

X. DERIVADOS ADICIONALES Y ANÁLOGOS Y SALES DEL COMPUESTO (1) Y COMPUESTOS RELACIONADOS

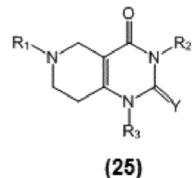
- En un aspecto, en la presente memoria se divultan análogos y sales relacionadas del compuesto (1) y los

procesos de fabricación del mismo. Los expertos en la técnica entenderán que los mismos principios y conceptos generales descritos anteriormente en relación con los compuestos (1), (10) y sales de los mismos, incluidos los principios y conceptos relacionados con las composiciones farmacéuticas, se aplican con igual fuerza a derivados y análogos y sales del compuesto (1) y sales de los mismos.

5

En una realización de la divulgación, los análogos tienen la estructura del compuesto (25):

10



15

en el que Y representa NR₄ o O, y en el que R₁, R₂, R₃, y R₄ representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquiltio, alcanoil, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilosulfinilo, arilosulfinilo, alquilosulfonilo, arilosulfonilo, heteroarilo, acilo, y radicales heterociclo. En algunas realizaciones, R₁, R₂, R₃, y R₄ son opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, algunos o todos los hidrógenos en R₁, R₂, R₃, y R₄ se pueden sustituir con deuterio. En otras realizaciones, los análogos tienen la estructura del compuesto (25), en el que R₁, R₂, R₃, y R₄ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alquilfenilocetona, C₁₋₄bencil-piperazina, y C₁₋₄alquiltienilo en el que C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alquilfenilocetona, y C₁₋₄bencil-piperazina son opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, hidroxil, o halo. En todavía otras realizaciones, los análogos tienen la estructura del compuesto (25), en el que R₁, R₂, R₃, y R₄ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-(2-tienilo), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-bencil-piperazina), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph.

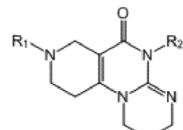
20

25

30

En una realización de la divulgación, los análogos tienen la estructura del compuesto (26):

35



40

45

50

en el que R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquiltio, alcanoil, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilosulfinilo, arilosulfinilo, alquilosulfonilo, arilosulfonilo, heteroarilo, acilo, y radicales heterociclo. En algunas realizaciones, R₁ y R₂ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alquilfenilocetona, C₁₋₄bencil-piperazina, y C₁₋₄alquiltienilo, en el que C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alquilfenilocetona, y C₁₋₄bencil-piperazina son opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-(2-tienilo), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-bencil-piperazina), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph. En algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-(2-tienilo), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-bencil-piperazina), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph.

En algunas realizaciones, R₁ es un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo bencilo: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, o -OC_pX_{2p+1}, en el que p es un entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno incluyendo un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, más preferentemente flúor o cloro. En algunas realizaciones, R₂ es un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo bencilo: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, o -OC_pX_{2p+1}, en el que p es un entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno.

En algunas realizaciones, R₁ es un hidrógeno. En algunas realizaciones, R₁ es un ariloalquilo sustituido o no sustituido tal como un grupo bencilo o feniletilo. En algunas realizaciones, el ariloalquilo se sustituye con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo.

65

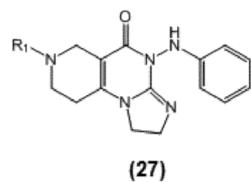
En algunas realizaciones, R₂ es un ariloalquilo sustituido o no sustituido tal como un grupo bencilo o feniletilo. En algunas realizaciones, el ariloalquilo se sustituye con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. En algunas realizaciones, el ariloalquilo es sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. En algunas realizaciones, R₂ es un heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo morfolinoalquilo o piperazinilalquilo. En algunas realizaciones, R₂ es un heteroariloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo isoxazolidinilmetilo o piridilmetilo. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo o heteroariloalquilo se sustituye con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo o heteroariloalquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃.

5

10

En una realización de la divulgación, los análogos tienen la estructura del compuesto (27):

15



20

25

en el que R₁ representa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, arilooxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquiltio, alcanoil, mercapto, alquiltio, arilitio, alquilosulfinilo, arilosulfinilo, alquilosulfonilo, arilosulfonilo, heteroarilo, acilo, y radicales heterociclo. En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alquilfenilocetona, C₁₋₄bencil-piperazina, y C₁₋₄alquiltienilo, en el que C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alquilfenilocetona, y C₁₋₄bencil-piperazina son opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-tienilo), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-bencil-piperazina), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph, CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph.

30

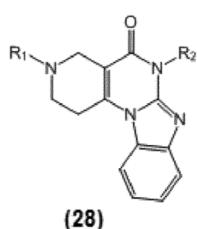
35

En algunas realizaciones, R₁ es un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo de bencilo: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, o -OC_pX_{2p+1}, en el que p es un entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno incluyendo un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo, más preferentemente flúor o cloro. En algunas realizaciones, R₁ es un hidrógeno. En algunas realizaciones, R₁ es un ariloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. En algunas realizaciones, el ariloalquilo se sustituye con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo.

40

En una realización de la divulgación, los análogos tienen la estructura del compuesto (28):

45



50

55

en el que R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, arilooxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquiltio, alcanoil, mercapto, alquiltio, arilitio, alquilosulfinilo, arilosulfinilo, alquilosulfonilo, arilosulfonilo, heteroarilo, acilo, y radicales heterociclo. En algunas realizaciones, R₁ y R₂ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alquilfenilocetona, C₁₋₄bencil-piperazina, y C₁₋₄alquiltienilo, en el que C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alquilfenilocetona, y C₁₋₄bencil-piperazina son opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-tienilo), CH₂CH₂Ph, CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph, CH₂CHOHPh, CH₂CH₂(4-N-bencil-piperazina), y (CH₂)₃CO-4F-Ph. En algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-tienilo), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-bencil-piperazina), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph, CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph. En algunas realizaciones, cuando R₁ representa CH₂Ph, R₂ no representa CH₂-(2-CH₃)-Ph.

60

65

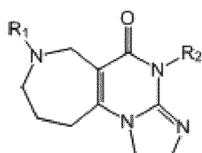
En algunas realizaciones, R₁ es un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo de bencilo: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃)₂, -CH(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, o -OC_pX_{2p+1}, en el que p es un entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno incluyendo un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo, más preferentemente flúor o cloro. En algunas realizaciones, R₂ es un bencilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo de bencilo: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃)₂, -CH(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, o -OC_pX_{2p+1}, en el que p es un entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno.

10 En algunas realizaciones, R₁ es un hidrógeno. En algunas realizaciones, R₁ es un ariloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. En algunas realizaciones, el ariloalquilo se sustituye con C₁-4alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, perhalogenado C₁₋₄alquilo, o halo.

15 En algunas realizaciones, R₂ es un ariloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. En algunas realizaciones, el ariloalquilo se sustituye con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, perhalogenado C₁₋₄alquilo, o halo. En algunas realizaciones, el ariloalquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. En algunas realizaciones, R₂ es un heterocicloalquiloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo morfolinoalquilo o piperazinilalquilo. En algunas realizaciones, R₂ es un heteroariloalquilo sustituido o no susituido, tal como un grupo isoxazolidinilmetilo o piridilmethyl. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo o heteroariloalquilo es sustituido con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, C₁₋₄alquilo, o halo perhalogenado. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo o heteroariloalquilo es sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃.

20 En una realización de la divulgación, los análogos tienen la estructura del compuesto (29):

25



(29)

30 35 en el que R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquínilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquiltio, alcanoil, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilosulfinilo, arilosulfinilo, alquilosulfonilo, arilosulfonilo, heteroarilo, acilo, y radicales heterociclo. En algunas realizaciones, R₁ y R₂ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alquifenilocetona, C₁₋₄bencil-piperazina, y C₁₋₄alquiltienilo, en el que C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alquifenilocetona, y C₁₋₄bencil-piperazina son opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-tienilo), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-bencil-piperazina), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph. En algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-tienilo), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-bencil-piperazina), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph. En algunas realizaciones, cuando R₁ representa CH₂Ph, R₂ no representa CH₂-(2-CH₃)-Ph.

40

45 50 En algunas realizaciones, R₁ es un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo de bencilo: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃)₂, -CH(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, o -OC_pX_{2p+1}, en el que p es un entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno incluyendo referencias a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro o bromo, más preferentemente flúor o cloro. En algunas realizaciones, R₂ es un bencilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo de bencilo: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃)₂, -CH(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, o -OC_pX_{2p+1}, en el que p es un entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno.

55

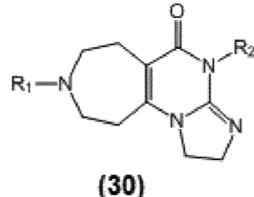
60 65 En algunas realizaciones, R₁ es un hidrógeno. En algunas realizaciones, R₁ es un ariloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. En algunas realizaciones, el ariloalquilo se sustituye con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo.

70

En algunas realizaciones, R₂ es un ariloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. En algunas realizaciones, el ariloalquilo se sustituye con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, perhalogenado C₁₋₄alquilo, o halo. En algunas realizaciones, el ariloalquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. En algunas realizaciones, R₂ es un heterocicloalquiloalquilo sustituido

o no sustituido, tal como un grupo morfolinoalquilo o piperazinilalquilo. En algunas realizaciones, R₂ es un heteroariloalquilo sustituido o no susituido, tal como un grupo isoxazolidinilmetilo o piridilmetilo. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo o heteroariloalquilo es sustituido con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, perhalogenado C₁₋₄alquilo, o halo. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo o heteroariloalquilo es sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃.

En una realización de la divulgación, los análogos tienen la estructura del compuesto (30):



en el que R₁ y R₂ representa independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, arilooxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquiltio, alcanoil, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilosulfinito, arilosulfinito, alquilosulfonilo, arilosulfonilo, heteroarilo, acilo, y radicales heterociclo. En algunas realizaciones, R₁ y R₂ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alquilfenilocetona, C₁₋₄bencil-piperazina, y C₁₋₄alquiltienilo, en el que C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alquilfenilocetona, y C₁₋₄bencil-piperazina son opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, perhalogenado C₁₋₄alquilo, o halo. En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-tienilo), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-bencil-piperazina), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph, CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph. En algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-tienilo), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-bencil-piperazina), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph, CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph. En algunas realizaciones, cuando R₁ representa CH₂Ph, R₂ no representa CH₂-(2-CH₃)-Ph.

30

En algunas realizaciones, R₁ es un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo de bencilo: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(XC₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, o -OC_pX_{2p+1}, en el que p es un entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno incluyendo referencias a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro o bromo, más preferentemente flúor o cloro. En algunas realizaciones, R₂ es un bencilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo de bencilo: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(XC₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, o -OC_pX_{2p+1}, en el que p es un entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno.

40

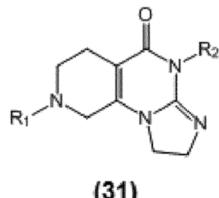
En algunas realizaciones, R₁ es un hidrógeno. En algunas realizaciones, R₁ es un ariloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. En algunas realizaciones, el ariloalquilo se sustituye con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo.

45

En algunas realizaciones, R₂ es un ariloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. En algunas realizaciones, el ariloalquilo se sustituye con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, perhalogenado C₁₋₄alquilo, o halo. En algunas realizaciones, el ariloalquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. En algunas realizaciones, R₂ es un heterocicloalquiloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo morfolinoalquilo o piperazinilalquilo. En algunas realizaciones, R₂ es un heteroariloalquilo sustituido o no susituido, tal como un grupo isoxazolidinilmetilo o piridilmetilo. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo o heteroariloalquilo es sustituido con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, perhalogenado C₁₋₄alquilo, o halo. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo o heteroariloalquilo es sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃.

55

En una realización de la divulgación, los análogos tienen la estructura del compuesto (31):



en el que R₁ y R₂ representa independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, arilooxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquiltio, alcanoil, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilosulfinilo, arilosulfinilo, alquilosulfonilo, arilosulfonilo, heteroarilo, acilo, y radicales heterociclo. En algunas realizaciones, R₁ y R₂ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alquilfenilocetona, C₁₋₄bencil-piperazina, y C₁₋₄alquiltienilo, en el que C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alquilfenilocetona, y C₁₋₄bencil-piperazina son opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-(2-tienilo), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-bencil-piperazina), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph. En algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-(2-tienilo), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-bencil-piperazina), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph. En algunas realizaciones, cuando R₁ representa CH₂Ph, R₂ no representa CH₂-((2-CH₃)-Ph).

En algunas realizaciones, R₁ es un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo de bencilo: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, o -OC_pX_{2p+1}, en el que p es un entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno incluyendo referencias a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro o bromo, más preferentemente flúor o cloro. En algunas realizaciones, R₂ es un bencilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo de bencilo: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, o -OC_pX_{2p+1}, en el que p es un entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno.

En algunas realizaciones, R₁ es un hidrógeno. En algunas realizaciones, R₁ es un ariloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. En algunas realizaciones, el ariloalquilo se sustituye con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo.

En algunas realizaciones, R₂ es un ariloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. En algunas realizaciones, el ariloalquilo se sustituye con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, perhalogenado C₁₋₄alquilo, o halo. En algunas realizaciones, el ariloalquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. En algunas realizaciones, R₂ es un heterocicloalquiloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo morfolinoalquilo o piperazinilalquilo. En algunas realizaciones, R₂ es un heteroariloalquilo sustituido o no susituido, tal como un grupo isoxazolidinilmetilo o piridilmétido. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo o heteroariloalquilo es sustituido con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxil, perhalogenado C₁₋₄alquilo, o halo. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo o heteroariloalquilo es sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃.

XI. EJEMPLOS

Debe entenderse que la descripción y los ejemplos específicos proporcionados a continuación están destinados únicamente a fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente descripción. Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar las realizaciones descritas y no deben interpretarse como limitaciones de las mismas. Los compuestos adicionales, distintos de los descritos a continuación, se pueden preparar utilizando los siguientes esquemas de reacción descritos anteriormente o las variaciones o modificaciones apropiadas de los mismos.

Ejemplo 1. Síntesis de hidroyoduro de 2-clorobencilamino-2-imidazolina

A una solución agitada de hidroyoduro de 2-metiltio-2-imidazolina (244 mg, 1,00 mMol) en dioxano seco (2,0 ml) se le añadió 2-clorobencilamina (141 mg, 1,0 mMol). La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a 70 °C bajo una atmósfera de argón. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró en un embudo sinterizado, se lavó con dioxano frío (2 ml) y se secó al vacío. Se obtuvo el compuesto sólido de color blanco 4 • HI (R₂= 2-clorobencil) (242 mg, 72%) y se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 2. Síntesis de 2-clorobencilamino-2-imidazolina

A una solución agitada de hidroyoduro de 2-clorobencilamino-2-imidazolina (242 mg, 0,72 mmol) en agua (3 ml), se añadió hidróxido de sodio 1,0 N (2 ml) a 7 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 7 °C bajo argón. Después se añadió cloruro de metileno (5 ml) y la mezcla se agitó durante otros 5 min. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (2 x 2,5 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. La base libre resultante (150 mg, 100%) se obtuvo como un líquido viscoso y se usó para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional. MS (ESI) 210 (M+H).

Ejemplo 3. Síntesis de metil-1-bencil 4-oxo-3-piperidina carboxilato (Compuesto (6)).

A un clorhidrato de metil-1-bencil-4-oxo-3-piperidina carboxilato de metilo (5,7 g, 20 mMol) en acetato de etilo (50 ml), se añadió trietilamina (6 ml) a 7 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 7 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), lavada con agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se evaporó. El residuo resultante base libre (5, R₁ = bencilo) como un aceite viscoso se usó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional MS (ESI) 248 (M+H).

Ejemplo 4. Síntesis de ONC902 (Compuesto (14))

10 A una solución de 2-clorobencilmámino-2-imidazolina (150 mg, 0,72 mmol), metil 1-bencil carboxilato de 4-oxo-3-piperidina (5, R₁ = bencilo) (195 mg, 0,79 mmol) en 1-butanol (2 ml) se añadió PPTS (10 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de esto, la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 125 °C a 130 °C durante 2 h. Los disolventes se retiraron a vacío, se extrajeron con acetato de etilo (10 ml), se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se evaporó. La base libre en bruto se purificó mediante HPLC RP (acetonitrilo al 10% - 40%/agua) para dar la sal de ONF902TFA en forma de un sólido blanco (228 mg, 50% de rendimiento) MS (ESI) 407 (M+H).

15 El mismo proceso se utilizó empezando con diferentes bencilmáminas para preparar varios análogos, por ejemplo, ONC903, 904, 905, 906, 912, 210, 211, 212, 213, 214, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225 y 226.

Ejemplo 5. Síntesis de ONC907 (Compuesto (19))

20 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (3,5 g, 88 mMol) en tolueno seco (50 ml), se añadió carbonato de dimetilo (4,32 g, 48,0 mMol) gota a gota en 0,5 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Despues de la adición de unas gotas de metanol, se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (4,8 g, 24 mMol) disuelta en tolueno seco (20 ml) mientras se agitaba a 80 °C 1h. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a la misma temperatura y después se enfrió a 0 °C (baño de hielo) y se ajustó a pH 6-6,5 con ácido acético. La mezcla fría resultante se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH 8 con solución de hidróxido sódico al 5%. La capa de tolueno se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno (20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhídrico y se concentró a presión reducida. El compuesto se secó a vacío para dar carboxilato de metil-1-terc-butoxicarbonil-4-oxo-3-piperidina (5,0 g, 80%). El compuesto obtenido se llevó a la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

25 35 A una solución de 2-metilbencilmámino-2-imidazolina (190 mg, 1 mMol), carboxilato de metilo de 1-terc-butoxicarbonil-4-oxo-3-piperidina (315 mg, 1,1 mMol) en 1-butanol (2 ml) se añadió PPTS (10,0 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de esto, la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 125 °C a 130 °C durante 2 h. Los disolventes se retiraron a vacío, se extrajeron con acetato de etilo (10 ml), se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, anhídrico se filtró y se evaporó. La base libre cruda se escindió con ácido trifluoroacético al 10% en díclorometano, se purificó mediante HPLC RP (acetonitrilo al 10% -40%/agua) para dar sal de TFA ONC907 (262 mg, 50%) en forma de un sólido blanco MS (ESI) 297 (M+H).

Ejemplo 6. Síntesis de ONC909 (Compuesto (21))

40 45 Se calentó una mezcla de ONC907 (100 mg, 0,2 mMol), bromuro de feniletilo (55,0 mg, 0,28 mMol) y carbonato de potasio (150 mg, 1,0 mMol) en N, N-dimetilformamida (3 ml) a 70 °C durante 12 h . Los disolventes se retiraron a vacío, se extrajeron con acetato de etilo (10 ml), se lavaron con agua (5 ml). La capa orgánica se secó sobre anhídrico Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La base libre en bruto se purificó mediante HPLC RP (acetonitrilo al 10% -40%/agua) para dar sal de TFA ONC909 (62 mg, 50%) en forma de un sólido blanco MS (ESI) 401 (M+H).

50 55 Se prepararon los compuestos 227, 228, 229, y 230 (más los compuestos enumerados en la tabla X como en la preparación usando el procedimiento análogo de los Ejemplos 1 y 5 partiendo de un compuesto diferente Bencilmámina).

El compuesto ONC911 se preparó a partir de ONC910 por tratamiento con TFA.

60 El compuesto (72) se preparó haciendo reaccionar el compuesto NH precursor preparado en analogía con el Ejemplo 5 y tratándolo con óxido de estireno.

Ejemplo 7. Síntesis de ONC908 (Compuesto (20))

65 A una solución de 2-metilbencilmámino-2-imidazolina (190,0 mg, 1,0 mmol), 1-metil 4-oxo-3-piperidincarboxilato de metilo (185,0 mg, 1,0 mmol) en 1-butanol (2,0 ml) se añadió PPTS (10,0 mg) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 48 h. Después de esto, la mezcla de reacción se calentó a refluro a 125 °C a 130 °C durante 2 h. Los disolventes se retiraron a vacío, se trajeron con acetato de etilo (10 ml), se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se evaporó. La base libre en bruto se purificó mediante HPLC 10% -40% de acetonitrilo y agua para dar 5 ONC908 (270,0 mg, 50%) de sal TFA como un sólido blanco MS (ESI) 311 (M+H).

Ejemplo 8. Síntesis de ONC201 (Compuesto (1))

A una solución agitada de 800 ml de NaHCO₃ saturado en un matraz de fondo redondo de 2 l, se le añadió el compuesto (3) (239,7 g, 0,845 mol, 1,6 equiv) en porciones. Se añadió n-butanol (500 ml) a la mezcla resultante y la mezcla se agitó durante 30 min y se transfirió a un embudo separado. La fase orgánica, que contiene el compuesto (4), se separó y se transfirió a un 2 L-matraz de tres bocas de fondo redondo equipado con agitación mecánica, entrada de N₂, un termopar, un condensador y una trampa de Dean-Stark. El compuesto (5) (100 g, 0,528 mol, 1 equiv.) y piridinio p-toluenosulfonato (PPTS) (6,63 g 0,026 mol, 5% en moles) se añadieron al contenido del matraz. La mezcla resultante se calentó a refluro durante 6 horas. El agua en la mezcla de reacción se separó en la trampa de Dean-Stark según sea necesario. Temperatura de refluro aumentó de 93 °C a 118 °C. El progreso de la reacción se controló por HPLC. Cuando el área de pico del compuesto (1) en HPLC se mantuvo constante con el tiempo de reacción, se detuvo la reacción.

Ejemplo 9. Síntesis de di-sal de ONC201 (Compuesto (1)•2HCl)

Sin aislamiento del compuesto (1), la mezcla de reacción del Ejemplo 8 se lavó con 500 ml de agua y se diluyó con éter metil terc-butílico (MTBE) (800 ml). La fase orgánica se lavó con agua (500 ml x 2) y se transfirió a un 3 L-matraz de tres bocas de fondo redondo equipado con agitación mecánica, entrada de N₂, un termopar, un condensador y una trampa Dean-Stark. Mientras se agitaba la mezcla de reacción, se añadió gota a gota HCl 1 N en solución de dioxano-MTBE (HCl 4 N en dioxano: 300 ml, 1,2 mol, 2,27 equiv., MTBE: 1200 ml) hasta que no se precipitó más sólido de la mezcla de reacción tras la adición de HCl. La mezcla de reacción se calentó a refluro a 60-65 °C durante 2 horas. El agua se separó en la trampa Dean-Stark según sea necesario. Tras enfriar a temperatura ambiente, el precipitado sólido se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con n-butanol-MTBE (1: 2, 600 ml) y MTBE (600 ml), respectivamente. El sólido se secó en el horno de vacío a 65 °C durante la noche (16 horas) para proporcionar 200 g de sólido amarillo.

A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 L equipado con agitación mecánica, entrada de N₂, un termopar y un condensador, se añadió el sólido anterior (200 g), seguido de etanol (1000 ml). La mezcla se calentó a refluro a 78 °C durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el sólido se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con etanol (200 ml x 3). El sólido húmedo se secó en el horno de vacío a 85 °C durante 3 días hasta que el disolvente residual cumplió con las especificaciones. Se obtuvieron 120 g del compuesto (2) como un sólido blanco con un rendimiento de 49%, con una pureza de HPLC del 99,7%.

Ejemplo 10. Actividad de los análogos del Compuesto (1)

Se prepararon un número de análogos ejemplares del compuesto (1) en base a las síntesis descritas aquí. Para cada uno de estos compuestos, se midió la viabilidad de las células cancerosas humanas a las 72 horas después del tratamiento con el compuesto. El cambio de potencia (relativo a ONC201) se determinó y se presenta en la tabla siguiente.

POTENCIA RELATIVA DE LOS ANÁLOGOS DEL COMPUESTO (1)

No.	Identificador	R ₁	R ₂	Potencia Relativa*
1	ONC201	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	N/A
14	ONC902	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-Cl-Ph)	B
15	ONC903	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-tienil)	C
16	ONC904	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	B
17	ONC905	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ (4-N-bencil-piperazina)	C
18	ONC906	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-di F-Ph)	A
19	ONC907	H	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	C
20	ONC908	CH ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B

	21	ONC909	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
5	32	ONC910	(CH ₂) ₃ -NH-BOC	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
	33	ONC911	(CH ₂) ₃ -NH ₂	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
10	41	ONC210	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,5-di F-Ph)	A
	51	ONC211	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-di Cl-Ph)	A
	52	ONC212	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	A
15		ONC213	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-di F-Ph)	A
	54	ONC214	CD ₂ C ₆ D ₅	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
	43	ONC217	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-F-Ph)	B
20	55	ONC218	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-CH ₃ , 4-F-Ph)	A
	56	ONC219	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-di Cl-Ph)	A
	57	ONC220	CH ₂ Ph	CH ₂ -((4-OCH ₃)-Ph)	A
25			CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-piridinilo)	
	35		CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-isoxazolidinilo)	B
	36		CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ -(4-morfolinilo)	A
	38		H	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	A
30	72		CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F, 4-CF ₃ -Ph)	A

* Relativo a la potencia de ONC201; **A** indica un aumento de potencia > 2 veces de ONC201; **B** Indica la potencia que está dentro de 2 veces de ONC201; y **C** indica una disminución de potencia > 2 veces de ONC201.

Además, una dosis única del compuesto (**52**) mediante administración oral o intraperitoneal a ratones portadores de xenoinjertos de cáncer de colon humano resultó en una reducción significativa del volumen del tumor en comparación con las cohortes de control tratados con vehículo. Compuesto (**52**) tiene una amplia ventana terapéutica, ya que es bien tolerado en dosis al menos hasta 225 mg/kg en ratones.

Ejemplo 11. Regímenes de dosificación

El compuesto (**1**) es administrado a ratones portadores de tumores, de acuerdo con uno de los siguientes regímenes de dosificación que utilizan un ciclo recurrente 7 días.

- 1) Día 1: 200 mg/kg por vía oral;
- 2) Día 1/Día 4: 100 mg/kg por vía oral por dosis;
- 3) Día 1/Día 2: 100 mg/kg por vía oral por dosis; o
- 4) Día 1: Dos dosis divididas a 6 horas de diferencia a 100 mg/kg por vía oral por dosis.

Se evalúa y se compara la eficacia de los regímenes de dosificación.

Ejemplo 12. Determinación Preliminar de Interacciones con el Compuesto (**1**)

Se determinó el espectro preliminar del compuesto (**1**) en la línea celular de carcinoma de colon humano HCT116.

Brevemente, el compuesto (**33**) (**ONC911**) se inmovilizó a diferentes densidades de inmovilización a perlas de sefarosa. Para el análisis por espectrometría de masas cuantitativa, se cultivaron células de carcinoma de colon humano HCT116 en medios con diferentes formas de aminoácidos marcados isotópicamente (SILAC = marcaje isotópico estable por aminoácidos en cultivo celular). Los proteomas correspondientes se pueden distinguir por la diferencia de masa introducida. Los experimentos de unión se realizaron por duplicado con un cambio parcial de etiquetas para excluir los artefactos de marcado. Las proteínas unidas se eluyeron completamente de las matrices de afinidad, se separaron por SDS-PAGE y se sometieron a digestión tríptica. Los péptidos recuperados se analizaron mediante LC-MS/MS en un espectrómetro de masas LTQ Orbitrap Velos (Thermo Fisher). Los datos crudos generados por LC-MS/MS fueron procesados por MaxQuant para obtener datos cuantitativos de abundancia de proteínas.

Las proteínas cuantificadas se analizaron para el enriquecimiento de las proteínas en comparación con la matriz de control y la competencia de la proteína unida mediante incubación con el compuesto (1). Se esperaría un patrón de unión y desplazamiento de una proteína diana específica.

5 Resultados

En primer lugar, se cultivaron células HCT116 y se marcó metabólicamente mediante SILAC. Se logró una codificación SILAC eficiente con velocidades de incorporación de las variantes isotópicas de arginina y lisina superiores al 95%. Se prepararon células suficientes para experimentos posteriores. Los extractos celulares se generaron mediante lisis celular mediada por detergente. Además, los núcleos de células restantes se extrajeron mediante lisis en presencia de NaCl 400 mM con el fin de incluir proteínas nucleares. Se combinaron los extractos citosólicos y nucleares.

El compuesto enlazador (33) (**ONC911**) se inmovilizó a través de su grupo amino a perlas de sefarosa. Se prepararon perlas con cuatro densidades de inmovilización diferentes de 6 mM, 3 mM, 1 mM y 0,3 mM. Estas matrices se utilizaron para enriquecer las proteínas a partir de extractos HCT116 y para investigar el desplazamiento de las proteínas unidas por 50 µM de compuesto (1).

En total, se identificaron 3600 proteínas. Se observó el enriquecimiento específico de las proteínas por el compuesto inmovilizado (33) (**ONC911**) para todas las densidades de acoplamiento y repeticiones.

El número de candidatos aumentó con la densidad de inmovilización. La Tabla 3 resume los candidatos objetivo del compuesto (1). En la mayor densidad de acoplamiento (6 mM) de enriquecimiento por la matriz de afinidad y el desplazamiento constante durante dos repeticiones por el compuesto (1) se observó para 14 proteínas. A una densidad de acoplamiento de 3 mM se identificaron dos potenciales candidatos diana, ambos de los cuales se compartieron con la alta densidad de acoplamiento. En las densidades de acoplamiento inferiores (1 y 0,3 mM), dos y una proteína se comportaron consistentemente como objetivos, respectivamente.

Además, varias proteínas mostraron enriquecimiento por la matriz de afinidad y el desplazamiento por el compuesto (1), pero no se observó desplazamiento en sólo una de las dos réplicas por densidad de acoplamiento. Dichas proteínas se designan como "OK (con revestimiento)" en la Tabla 3.

En resumen, el compuesto inmovilizado (33) (**ONC911**) parece ser funcional y es capaz de enriquecer específicamente las proteínas a partir de un lisado celular. Adicionalmente, se observó distinta competencia con 50 µM del compuesto (1).

Tabla 3:

ID de Uniprot	Nombres de las Proteínas	Nombres de los Genes	Clasificación objetivo 0,3 mM	Clasificación objetivo 1 mM	Clasificación objetivo 3 mM	Clasificación objetivo 6 mM
Q7Z739	Proteína 3 de la familia que contiene el dominio YTH	YTHDF3	OK (con val. atípicos)	OK (con val. atípicos)	OK	OK
P35637	FUS de proteína de unión a ARN	FUS	OK (con val. atípicos)		OK	OK
P52597	Ribonucleoproteína F nuclear heterogénea	HNRNPFF		OK (con val. atípicos)	OK (con val. atípicos)	OK
Q96D17	Proteína de 40 kDa de ribonucleoproteína nuclear pequeña U5	SNRNP40	OK (con val. atípicos)		OK (con val. atípicos)	OK
P08621	Ribonucleoproteína nuclear pequeña U1 70 kDa	SNRNP70			OK (con val. atípicos)	OK
Q9NZR1	Tropomodulina-2	TM0D2				OK
Q01082	Cadena beta de espectrina, no eritrocítica 1	SPTBN1				OK
Q9Y5A9	Proteína 2 de la familia que contiene el dominio YTH	YTHDF2				OK

	Q13813	Cadena beta de espectrina, no eritrocítica 1	SPTAN1				OK
5	A1L390	Dominio de homología de pleckstrina	PLEKHG3				OK
	P09234	que contiene el miembro 3 de la familia G	SNRPC				OK
10	Q86XK2	U1 ribonucleoproteína C de núcleo pequeño	FBXO11				OK
	015427	Transportador de monocarboxilato 4	SLC16A3				OK
15	P09012	U1 ribonucleoproteína A nuclear pequeña	SNRPA				OK
20	Q9Y520	Proteína PRRC2C	PRRC2C	OK (con val. atípicos)	OK		
	Q9GZS1	Subunidad RPA49 de ARN polimerasa I dirigida por ADN	P0LR1E		OK		
25	P61962	Factor 7 asociado con DDB1 y CUL4	DCAF7	OK			
	O43172	U4/U6 ribonucleoproteína nuclear pequeña Prp4	PRPF4	OK (con val. atípicos)			
30	P62314	Ribonucleoproteína nuclear pequeña Sm D1	SNRPD1			OK (con val. atípicos)	OK (con val. atípicos)
	Q13523	Homólogo de quinasa PRP4 de proteína de serina/treonina	PRPF4B			OK (con val. atípicos)	OK (con val. atípicos)
35	P52701	Proteína de reparación de desajustes de ADN Msh6	MSH6				OK (con val. atípicos)
	Q02880	ADN topoisomerasa 2-alfa	TOP2B				OK (con val. atípicos)
40	P11388	Inosina-5-monofosfato deshidrogenasa 2	TOP2A				OK (con val. atípicos)
	P12268	Proteína 1 similar a Muscleblind	IMPDH2				OK (con val. atípicos)
45	Q9NR56	Proteína 1 que contiene repeticiones WD rica en glutamato	MBNL1				OK (con val. atípicos)
	Q9BQ67	Ribonucleoproteína B nuclear pequeña U2	GRWD1				OK (con val. atípicos)
50	P08579	Interactor mitótico y sustrato de PLK1	SNRPB2				OK (con val. atípicos)
	Q8IVT2	Supervivencia del factor de empalme 30 relacionado con las neuronas motoras	MISP				OK (con val. atípicos)
55	075940	Desmoplakina	SMNDC1				OK (con val. atípicos)
	P15924	Similar a la proteína 2 asociada a ubiquitina	DSP				OK (con val. atípicos)
60	Q14157	Proteína 1 que contiene repeat WD	WDR1				OK (con val. atípicos)

	075083	Glucógeno fosforilasa, forma hepática	PYGL				OK (con val. atípicos)
5	P06737						OK (con val. atípicos)

ID de Uniprot: Mejor identificador de Uniprot; Nombre de la proteína: Nombre de la proteína según Uniprot.

10 Clasificación objetivo: Evaluación de la proteína respectiva a la densidad de acoplamiento indicada del compuesto ONC216. "OK" indica que la proteína respectiva fue consistentemente enriquecida y compitió en 2 experimentos de replicación independientes. "OK (con revestimiento)" indica el enriquecimiento por la matriz de afinidad y el desplazamiento por el Compuesto (1), pero no se observó desplazamiento en sólo una de las dos repeticiones.

15 Ejemplo 13. Antagonismo de GPCR del Compuesto (1)

ONC201 se evaluó en un ensayo funcional de células completas de una actividad del receptor acoplado a proteína β-Arrestina G (GPCR) que mide directamente la actividad del receptor de dopamina detectando la interacción de β-Arrestina con el GPCR activado que puede servir como reportero. Para cada receptor de dopamina (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4 y DRD5), las líneas celulares que sobreexpresan las construcciones informadoras se expandieron a partir de las existencias de congelador. Las células se sembraron en un volumen total de 20 µl en microplacas de 384 pocillos con paredes blancas y se incubaron a 37 °C antes del ensayo. Con antagonista, seguido de reto agonista a la concentración CE₈₀. Se llevó a cabo la dilución intermedia de muestras de muestras para generar una muestra de 5 x en tampón de ensayo. Se añadieron 3,5 µl de muestra 5x a las células y se incubaron a 37 °C o a temperatura ambiente durante 30 minutos. La concentración del vehículo fue del 1%. 5 µl de 6 × agonista CE₈₀ en tampón de ensayo se añadió a las células y se incubó a 37 °C o a temperatura ambiente durante 90 ó 180 minutos antes de la lectura del ensayo. El % de antagonismo se calculó usando la siguiente fórmula % de Antagonismo = 100% x (1-(media de RLU de la muestra de prueba-media de RLU de control del vehículo) / (media de RLU de CE₈₀ de control-media de RLU de control del vehículo).

Ejemplo 14. Evaluación de las Interacciones del Compuesto (1) con Eflujo y proteínas transportadoras

35 La capacidad de ONC201 para interferir con la actividad de la proteína transportadora se evalúa para determinar los regímenes de dosificación para ONC201 en combinación con sustratos en proteínas transportadoras. El momento o el nivel de dosis de ONC201 en combinación con otro agente terapéutico pueden modificarse basándose en estos resultados del ensayo. Las proteínas transportadoras incluyen OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 y MATE2-f (SLC).

40 La capacidad de ONC201 para interferir con las proteínas de eflujo se evaluó para determinar si ONC201 podría inhibir la capacidad de estas proteínas para el eflujo de sustratos de moléculas pequeñas. La inhibición de estas proteínas de eflujo podría aumentar la eficacia de los sustratos de proteína de eflujo al combinarse con ONC201 para aumentar sus concentraciones intracelulares o alterar su biodistribución. Las proteínas de eflux incluyen MDR1 y BCRP.

50 La interacción de ONC201 con el humano MDR1 y BCRP transportador se investigó *in vitro* utilizando MDR1 y BCRP sobre-expresión de Madin-Darby de riñón canino (MDCKII-MDR1 y MDCKII-BCRP) y las células parentales (MDCKII). La permeabilidad bidireccional de respectivos sustratos sonda en monocapas MDCKII-MDR1 y BCRP y MDCKII se realizó para investigar si ONC201 es un inhibidor para MDR1 y BCRP. Digoxina y prazosina fueron utilizados como los sustratos de sonda para MDR1 y BCRP, respectivamente.

55 Los resultados del ensayo de inhibición se resumen en la Tabla 4 a continuación. ONC201 es un inhibidor de MDR1 y BCRP a 200 micromolares. La combinación de ONC201 con sustratos de MDR1 o BCRP puede aumentar la eficacia del sustrato aumentando las concentraciones intracelulares del sustrato o alterando su biodistribución.

Tabla 4:

5	Transportador (Sustrato de Sonda)	Inhibidor	Permeabilidad aparente del sustrato de sonda (10^{-6} cm/s) en el Sistema de Prueba de Transportador Correspondientes		Proporción de Eflujo	% de Inhibición (Proporción de Eflujo)
			A-B	B-A		
10	MDR1 (Digoxina)	Ninguno	1.61	25.3	15.72	0.0
		200 μ M ONC201	4.69	11.16	2.38	90.6
		10 μ M Valspodar (PC)	4.31	6.36	1.48	96.8
15	BCRP (Prazosina)	Ninguno	2.37	71.37	30.10	0.0
		200 μ M ONC201	9.54	60.53	6.34	81.6
		1 μ M Ko134 (PC)	24.70	34.31	1.39	98.7

AB: apical a basolateral; BA: basolateral a apical; PC: control positivo

Ejemplo 15. Evaluación del potencial inhibidor del Compuesto (1) para enzimas P450

20

Se evaluó el potencial de ONC201 para inducir las enzimas del citocromo P450 (CYP) humano con atención a las tres principales enzimas metabolizadoras de fármacos inducibles, es decir, CYP 1A2, 2B6 y 3A4, utilizando hepatocitos humanos criopreservados.

25

Los resultados experimentales de inducción de CYP de ONC201 se resumen en la Tabla 5 a continuación. ONC201 no indujo P450 a un efecto que fuera $\geq 20\%$ de los controles positivos en este ensayo. Por lo tanto, se puede utilizar en combinación con otros fármacos sin modificar la actividad de las enzimas CYP.

Tabla 5: Inducción de ARNm de CYP en hepatocitos humanos criopreservados con diversos tratamientos

30

CYP	Donante	Pliegue de inducción de ARNm ^a con Diferentes Tratamientos				
		ONC201 2 μ M	ONC201 20 μ M	ONC201 200 μ M	NC ^b	PC ^c
35	CDP	1.56	0.21	0.03	1.16	28.71
	1A2	2.85	0.50	0.18	1.31	35.53
	EJW	1.91	0.26	0.02	1.34	31.06
40	CDP	1.46	1.01	1.41	1.16	8.56
	2B6	3.69	2.56	1.81	1.37	14.38
	EJW	2.46	1.39	0.34	1.27	8.98
45	CDP	2.09	3.13	1.27	1.03	44.18
	3A4	3.79	2.91	0.84	1.37	62.38
	EJW	3.39	8.42	0.51	0.93	85.90

^a Los valores de pliegue de inducción de ARNm de CYP se calcularon utilizando un procedimiento $\Delta\Delta C_T$ estándar con el gen 18S como la expresión de genes de referencia y gen objetivo (CYP) de los hepatocitos tratados con control de vehículo como la línea de base.

^b NC: control negativo-flumazenil (25 μ M) fue utilizado como tratamiento de control negativo

^c PC: Control positivo-omeprazol (50 μ M), fenobarbital (750 μ M) y rifampicina (25 μ M) se utilizaron como tratamiento de control positivo para CYP 1A2, 2B6 y 3A4, respectivamente.

Los datos se calculan a partir de las mediciones triplicadas.

60

Los potenciales inhibidores de ONC201 contra siete (7) del citocromo humano P450 (CYP), es decir, CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4, fueron investigados *in vitro* en microsomas de hígado humano agrupados (HLM) usando ocho (8) reacciones del sustrato marcador específico de isoforma CYP. Se trataron de destilación de fenacetina O mediada por CYP1A2, hidroxilación de bupropión mediada por CYP2B6, desmetilación de amodiaquina N mediada por CYP2C8, hidroxilación de diclofenaco 4' mediada por CYP2C9, hidroxilación de S mfenitoína 4' mediada por CYP2C19, hidroxilación de bufuralol 1 mediada por CYP2D6, hidroxilación de midazolam 1 mediado por CYP3A4 y 6 \$ β \$ hidroxilación de testosterona.

Las isoenzimas CYP inhibidas de ONC201 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) con valores de IC_{50} que van desde 34,9 hasta 428,6 μM (4 a 48 veces por encima de C_{max} de 9 μM ; 40-480 veces por encima de la concentración plasmática media a 24 horas de 0,9 μM) y la inhibición no era significativamente dependiente del tiempo (véase la Tabla 6). Estos resultados indican que ONC201 puede administrarse con la mayoría de los otros fármacos sin preocupaciones de seguridad relacionadas con las interacciones fármaco-fármaco.

Tabla 6:

CYP	Sustrato de Marcador (Conc.)	Reacción Catalizada de Isoforma	Inhibición Directa IC_{50}^a (μM)	Inhibición Dependiente del Tiempo IC_{50}^a (μM)
1A2	Fenacetina (50 μM)	O-desetilación	428.6	>500 ^b
2B6	Bupropion (50 μM)	hidroxilación	51.3	97.7
2C8	Amodiaquina (2 μM)	N-desetilación	34.9	31.4
2C9	Diclofenaco (5 μM)	4'-hidroxilación	103.2	107.3
2C19	S-mefenitoína (20 μM)	4'-hidroxilación	85.3	82.8
2D6	Bufuralol (10 μM)	1'- hidroxilación	82.7	174.4
3A4	Midazolam (2.5 μM)	1'- hidroxilación	73.3	85.8
3A4	Testosterona (50 μM)	6 β - hidroxilación	49.3	24.0

^a Los valores de IC_{50} para ONC201 se determinaron ajustando los datos normalizados a modelo de regresión no lineal inhibidora sigmoidal utilizando GraphPad Prism [®].

^b > 500: ninguna inhibición > 50% dentro del intervalo de concentración ensayado (1,5-500 μM).

Ejemplo 16 Ensayo clínico humano de ONC201 oral en pacientes con tumores sólidos refractarios.

ONC201 induce apoptosis en células tumorales, pero no normales, en dosis que activan altos niveles de muerte celular en células cancerosas humanas. El perfil de seguridad de ONC201 en estudios de seguridad con GLP en ratas y perros fue consistente con la citotoxicidad preferencial de ONC201 en el tumor sobre células normales *in vitro*. Así, los perfiles *in vivo in vitro* e *in vivo* de ONC201 indican una amplia ventana terapéutica que es altamente deseable para la terapéutica del cáncer. Un horario de cada 21 días fue seleccionado para los estudios clínicos basados en los resultados preclínicos que indican sufrieron PD en los tumores y después de los experimentos preliminares iniciales sugieren que la dosificación más frecuente no parece aumentar sustancialmente la eficacia *in vivo*.

Sobre la base de la convincente eficacia y perfil de seguridad de ONC201, así como la novedosa participación de las vías de señalización que son importantes para muchos cánceres, la introducción clínica de ONC201 en pacientes con cánceres avanzados se llevó a cabo. El objetivo primario de este estudio de dosis-escalada en fase I fue determinar la dosis de fase II recomendada (RP2D) de ONC201 administrada oralmente en pacientes con cáncer avanzado, así como evaluar la seguridad y tolerabilidad del fármaco. Los objetivos secundarios incluyeron evaluaciones de la farmacocinética, la farmacodinámica y la actividad antitumoral preliminar de ONC201.

Brevemente, este estudio de fase I de etiqueta abierta trató a 10 pacientes durante el aumento de la dosis con tumores sólidos avanzados histológicamente confirmados. 10 pacientes adicionales se han acumulado en una fase de expansión continua para aumentar la experiencia de la seguridad. Los pacientes recibieron ONC201 por vía oral cada 3 semanas a dosis de 125 a 625 mg usando un diseño de titulación acelerada.

El RP2D se definió como 625 mg que consigue una C_{max} de 1,5 a 7,5 mg/ml (~3,9 a 19,4 mM). Las concentraciones plasmáticas saturadas a 375 mg, lo que sugiere que la escalada de dosis por encima de 625 mg no estaba justificada. No se produjeron efectos adversos relacionados con el medicamento de grado > 1. Durante la fase de aumento de la dosis, el número medio de ciclos (21 días) fue de 3,1. La fase de expansión con 10 pacientes confirmó la seguridad de ONC201 en RP2D. El análisis de PK reveló una semivida de 9,6 horas y un AUC de 25 h. $\mu g/l$. Se observó una inducción prolongada de la queratina 18 segmentada con caspasa sérica y se observó la inducción de TRAIL. Ocho de 10 pacientes tenían una enfermedad estable y un paciente con

adenocarcinoma de próstata experimentó una enfermedad estable prolongada, permaneciendo en el estudio durante 27 semanas. Un paciente adicional con cáncer endometrial experimentó una respuesta mixta.

ONC201 es extremadamente bien tolerado, posee un perfil PK favorable con absorción saturable de concentraciones plasmáticas micromolares, y muestra signos de actividad clínica cuando se administra por vía oral a 625 mg cada 3 semanas.

PACIENTES Y PROCEDIMIENTOS

10 Ética

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Robert Wood Johnson/Instituto de Cáncer Rutgers de Nueva Jersey (CINJ), de conformidad con la Declaración de Helsinki y la Conferencia Internacional de Armonización para las Buenas Guías de Práctica Clínica y fue aprobado por los comités reguladores pertinentes y la Junta de Revisión Institucional De CINJ. Los pacientes proporcionaron su consentimiento informado por escrito para su participación en el estudio.

Población de pacientes

Los pacientes de 18 años de edad o mayores con tumores sólidos avanzados que no tenían tratamiento estándar o eran resistentes a los tratamientos estándar, estado ECOG desempeño de ≥ 1 , y la enfermedad evaluable mediante criterios RECIST 1,1 fueron elegibles. Si los pacientes habían recibido radioterapia, tenían que tener una lesión medible fuera de la zona irradiada. Los pacientes tenían que haber terminado toda la quimioterapia citotóxica previa al menos 4 semanas, los agentes alquilantes al menos 6 semanas, los agentes molecularmente dirigidos al menos 28 días y la radioterapia al menos 14 días antes de la primera dosis. Todos los eventos adversos relacionados con el tratamiento anterior Grado ≤ 2 excepto la alopecia y la neuropatía tuvieron que ser resueltos. Los pacientes tuvieron que presentar una función normal de la médula ósea y órganos según los siguientes parámetros: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,500/\text{mcL}$; Plaquetas $\geq 100,000/\text{mcL}$; Hemoglobina $\geq 9,0 \text{ mg/dL}$ sin transfusión en 2 semanas anteriores; Bilirrubina total dentro del intervalo normal (para pacientes con metástasis hepáticas, bilirrubina sérica $\leq 1,5 \times \text{LSN}$); AST (SGOT)/ALT (SGPT) $\leq 2,5$ veces el límite superior de la normalidad; y medidos o aclaramiento de creatinina $\geq 40 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ para pacientes con niveles de creatinina encima de lo normal estimado. Los criterios de exclusión incluyeron metástasis encefálicas sintomáticas o metástasis cerebrales asintomáticas tratadas con esteroides, tratamiento previo con bevacizumab, reacciones alérgicas previas a compuestos similares a ONC201, enfermedades intercurrentes no controladas, terapia retroviral combinada para el VIH, enfermedad cardíaca activa/antecedentes de disfunción cardíaca, accidente cerebrovascular o convulsiones. Los últimos 3 meses, deterioro de la función gastrointestinal que puede alterar la absorción de ONC201, el embarazo y el tratamiento con factor de crecimiento estimulante de colonias hematopoyéticas ≤ 2 semanas antes de comenzar el tratamiento.

40 Diseño del Estudio y Evaluación de la Toxicidad

El diseño fue una prueba de fase I de dosis-escalada abierta de monoactivo ONC201 en pacientes con tumores refractarios avanzados que habían agotado o rechazado opciones de tratamiento estándar para sus indicaciones respectivas. Las cápsulas (125 mg) de ONC201 fueron proporcionadas por Oncoceutics Inc (Philadelphia, PA). ONC201 se administró por vía oral una vez cada ciclo de 21 días usando un diseño acelerado de escalada de dosis. La dosis inicial oral fue de 125 mg (10% del nivel de eventos adversos no observados en ratas y perros). El estudio se realizó con un solo diseño de escalada de dosis paciente acelerado que fue diseñado para parar si cualquier paciente experimentó un evento adverso de grado ≥ 2 que fue al menos posiblemente relacionados con ONC201. En este caso se habría utilizado un diseño tradicional de escalado de dosis de 3 + 3. La escalada de dosis podría continuar después de que la cohorte previamente dosificada completó un ciclo de tratamiento y cumplió con los criterios para continuar con el siguiente nivel de dosis. La inscripción a cada dosis posterior requirió que todos los pacientes inscritos en el nivel de dosis anterior completaran la dosis del ciclo 1 y se evaluaron 21 días después para evaluar la seguridad. Los niveles de dosis pasaron de 125 mg a 250 mg, 375 mg, 500 mg y finalmente a 625 mg.

Después de la determinación del RP2D, se inició una fase de expansión de hasta 22 pacientes para inscribir a pacientes adicionales en el RP2D para aumentar la robustez de los datos de seguridad generados por el ensayo.

Todas las toxicidades se evaluaron basándose en los Criterios Terminológicos Comunes para los Eventos Adversos, versión 4. El DLT se definió como un evento adverso relacionado con el fármaco o un resultado anormal del laboratorio que ocurrió en el primer ciclo de tratamiento que cumplía cualquiera de los siguientes criterios: Toxicidad hematológica; \geq Nivel 3 de náuseas, vómitos o diarrea que ha persistido durante > 72 horas a pesar de la terapia antiemética o antidiarreica óptima; Grado 3-4 AST/ALT en combinación con una elevación de grado 2 en bilirrubina; Neutropenia de grado 4 con duración = 7 días; Neutropenia de grado 4 y fiebre de $> 38,5 ^\circ\text{C}$; Neutropenia grado 3 con $>$ grado 3 de infección; Trombocitopenia de cualquier grado si se asocia con

hemorragia clínicamente significativa; Trombocitopenia de grado 4; o grado 4 y se evaluó como no relacionado con la enfermedad, progresión de la enfermedad, enfermedad intercurrente o medicamentos concomitantes; Y está determinado por el investigador como "posiblemente relacionado", "probablemente relacionado" o "definitivamente relacionado" con la administración de ONC201.

5

Evaluaciones de seguridad

Se evaluaron las evaluaciones de seguridad incluyendo el recuento sanguíneo completo, la química del suero y la toxicidad al inicio del estudio, seguido por semanalmente durante los primeros 2 ciclos y luego cada 3 10 semanas después. La monitorización con electrocardiogramas se realizó justo antes de la administración de ONC201, seguida de 15 minutos, 1 hora y 2 horas, después de la administración del fármaco. Los eventos adversos se clasificaron usando el CTCAE versión 4,0. Las respuestas tumorales se evaluaron utilizando RECIST cada 2 ciclos.

15

Análisis farmacocinéticos

Las muestras de plasma para PK se recogieron al inicio, 30 minutos, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 24 horas, 48 horas y 168 horas después de la primera dosis de ONC201 y antes de las dosis antes del tratamiento en los 20 ciclos 2-6. La PK se analizó mediante LC-MS/MS usando un procedimiento GLP validado para detectar ONC201 en plasma humano. El análisis de PK se realizó usando PHOENIX® WINNONLIN® Versión 6,3 (PHARSIGHT®, St. Louis, Missouri).

Análisis estadístico

25 Se utilizaron estadísticas descriptivas para el análisis de la seguridad y los datos de respuesta tumoral.

Análisis farmacodinámicos

30 Las muestras de sangre para PD se recogieron a las 6 horas, los días 2, 3, 8 y 15 después del tratamiento con ONC201 para el ciclo 1 y la predosis el día de la administración del fármaco para los ciclos 2 y 3. Los niveles séricos de citocatina cíndida 18 (CK18) Se evaluaron utilizando el ensayo M30 y los niveles séricos de citoqueratina total 18 (CK18) se evaluaron utilizando el ensayo M65 (Perviva AB, Suecia). Las evaluaciones de otros marcadores tumorales específicos también se evaluaron por estándar de atención.

35

Sensibilidad In Vitro de Tipo de Tumor

La actividad in vitro de ONC201 se evaluó en 1020 líneas celulares genéticamente anotadas de la colección 40 *Genomic of Drug Sensitivity in Cancer* (<http://www.cancerrxgene.org>). Los valores de Cl_{50} se determinaron mediante ensayos de viabilidad celular a las 72 horas post-tratamiento como se informó anteriormente. Los estimados valores de Cl_{50} se promediaron a través de múltiples líneas celulares para cada tipo de tumor. Los tipos de tumores se clasificaron en tres grupos diferentes que representaban terciles de promedio de los valores de Cl_{50} . Estos grupos se denominan "alto", "bajo" y "medio" en la Tabla 11 basándose en su clasificación de tercil dentro del espectro de sensibilidad de ONC201.

45

RESULTADOS

Características del Paciente

Durante la fase de aumento de la dosis, 10 pacientes evaluables fueron incluidos en este estudio. Las 50 características del paciente se enumeran en la Tabla 7. Después de la finalización de la fase de escalado de la dosis, 10 pacientes adicionales fueron matriculados en una fase de expansión en curso (Tabla 8).

55

60

65

Tabla 7. Datos demográficos del paciente y experiencia de seguridad con ONC201 administrado cada tres semanas en la fase de aumento de dosis.

Pac. No.	Tipo de Tumor	Edad	Género	Peso	ONC201	Eventos Adversos	
		(años)		(Kg)	(mg)	Grado 1	Grado 2-4
1	NSCLC	80	F	47.3	125	Fiebre (Posiblemente relacionado)	0
2	Adenocarcinoma del apéndice	47	M	77.8	250	0	0
3	Cáncer uterino	72	F	48	375	0	0
4	Cáncer Renal	62	M	123	500	0	0
5	Cáncer de Mama	55	F	87	625	0	0
6	Adenocarcinoma de la Próstata	69	M	92.4	625	0	0
7	Cáncer de pulmón de células pequeñas	70	M	55	625	0	0
8	Adenocarcinoma del colon	71	M	73.5	625	0	0
9	Sarcoma de células escamosas	74	F	95.2	625	0	0
10	Ovárico	68	F	61	625	0	0
		Media		69.5	75.7		

Tabla 8. Datos demográficos de los pacientes y experiencia de seguridad en la fase de expansión con ONC201 RP2D (625 mg cada tres semanas).

Pac. No.	Tipo de Tumor	Edad	Género	Peso	No. de Dosis	Eventos Adversos	
		(años)		(Kg)		Grado 1	Grado 2-4
11	Cáncer Uterino	67	F	72.7	5*	0	0
12	Cáncer Uterino	56	F	47.7	5*	0	
13	Cáncer ovárico	64	F	49.3	2	Vomiting (possibly related)	0
14	Cáncer de Vejiga	75	F	60.6	4*	0	0
15	Tumor desmoplástico de células redondas pequeñas (DSRCT)	26	M	49.3	2	0	0
16	Cáncer de colon	48	M	84.5	2	0	0
17	Adenocarcinoma de la Próstata	69	M	82.2	3*	0	0
18	Cáncer ovárico	56	F	62.7	2	0	0
19	Adenocarcinoma de la Próstata	67	M	118.2	3*	0	0
20	Cáncer Uterino	60	F	82.7	2*	0	0
		Media		62	67.7	3	

* Indica que el paciente sigue en estudio.

Procedimiento de Aumento de Dosis, Determinación de RP2D y Seguridad

Las cohortes de dosis se enumeran en la Tabla 9. La dosis de 625 mg fue la más alta alcanzada y se determinó que era el RP2D. El único evento adverso durante la fase de aumento de la dosis que posiblemente se atribuyó a ONC201 fue una fiebre de bajo grado en un paciente. Uno de los pacientes inscritos en la cohorte de dosis más alta fue reemplazado debido a la progresión rápida de la enfermedad en el ciclo 1.

El único efecto adverso entre los 10 pacientes que participaron en la fase de expansión que puede atribuirse posiblemente a ONC201 fue vómito en un paciente. Ambos de estos acontecimientos adversos fueron de grado 1 y se revirtieron rápidamente. Los estudios de laboratorio y exámenes físicos no revelaron anomalías relacionadas con los fármacos. Del mismo modo, las evaluaciones cardiovaseculares no revelaron efectos relacionados con los fármacos.

Tabla 9: Aumento de dosis y cohortes de expansión con ONC201 dosificado cada 3 semanas

Cohorte	Dosis de ONC201(mg)	Número de Pacientes
1	125	1
2	250	1
3	375	1
4	500	1
5	625	6
Expansión	625	10
Total		20

Farmacocinética

El plasma recolectado en puntos de tiempo de serie se utilizó para analizar los niveles sistémicos de exposición de ONC201 en pacientes (Figura 5). Parámetros PK se determinaron para todos los pacientes y se resumen en la cohorte de dosis superior (Tabla 10). Mientras que la escalada de dosis involucró cohortes de pacientes individuales, la exposición sistémica a ONC201, según lo determinado por AUC y C_{max} , apareció para saturar a una dosis de 375 mg (Figura 6). Para la cohorte de dosis superior, la media C_{max} era de 3312 (SD 2133) ng/ml, que se produjo en promedio 1,8 horas después de la administración. La media V_z era 381 (SD 164) L, en consonancia con un gran volumen distributivo. AUC media fue de 26,3 (SD 10,8) h. μ g/ml, y la media de CL/F era 27,19 (SD 10,95) L/h. La media $t_{1/2}$ era 9,62 (SD 1,76) horas.

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos medios de ONC201 determinados en pacientes que recibieron 625 mg de ONC201 cada tres semanas.

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	T_{lag} (h)	AUC_{last} (h.ng/L)	λ_z (h ⁻¹)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (h.ng/m)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Media	3312	1.79	0.05	25515	0.074	9.62	26344	381	27.19
SD	2133	1.30	0.12	10677	0.013	1.76	10763	164	10.95
Min	1530	0.37	0.00	13490	0.055	7.71	13868	156	14.03
Media	2725	1.91	0.00	24265	0.072	9.60	25620	404	24.83
Max	7470	3.95	0.30	43830	0.090	12.55	44555	616	45.07
CV%	64.4	72.4	244.9	41.8	17.4	18.3	40.9	42.9	40.3
Media Geo.	2894	1.34	.	23777	0.073	9.49	24601	348	25.41
%CV Geo.	58.0	113.5	.	42.9	18.0	18.0	42.4	52.9	42.4

En general, CL/F se observó a ser variable, pero consistente en todos los grupos de dosis. No hubo relaciones aparentes entre fármaco CL/F y sexo del paciente y la edad. Se observaron tendencias notables y poco profundas con el peso del paciente y BSA. Un aumento general de CL/F se observó como el peso y BSA aumentó. Aunque se observó una ligera tendencia al alza, no había una fuerte correlación entre la CL/F y CL_{CR}.

- 5 Las correlaciones más fuertes se observaron con la estimación distributiva volumen (V_z) y el peso del paciente y BSA. Un aumento pronunciado en V_z se observó con el aumento de peso del paciente. Un aumento mayor de 2 veces en V_z se predice a partir de esta tendencia con un aumento de peso de 50 a 100 kg. Se observó una tendencia similar entre V_z y BSA. El efecto del peso del paciente se exploró adicionalmente en los parámetros de exposición normalizados de la dosis. Se observaron tendencias de disminución de la exposición con el aumento de peso en parcelas de C_{max} /dosis y el AUC/dosis en comparación con el peso del paciente. Peso normalizado CL/F se representó gráficamente frente a la dosis, mostrando una tendencia similar a un-normalizada CL/F, pero con significativamente menos variabilidad entre pacientes en el grupo de dosis de 625 mg.
- 10
- 15 **Respuestas de los Pacientes**

La Tabla 11 enumera los resultados de pacientes para los 10 pacientes evaluables inscritos en la fase de aumento de la dosis. De los 10 pacientes evaluables que completaron al menos 2 ciclos, 4 pacientes completaron al menos 4 ciclos, y 1 paciente recibió 8 ciclos y permanece en terapia. En promedio, los pacientes recibieron 3,1 dosis de ONC201. Entre los 10 pacientes que participaron en la fase de expansión, 6 pacientes permanecen en terapia.

Tabla 11. Respuestas clínicas y farmacodinámica en la fase de aumento de dosis.

No. Pac.	Tipo de Tumor	ONC201		Mejor respuesta global*	Tiempo en estudio (semanas)	Inducción de M30 (>50%)	Sensibilidad <i>In Vitro</i> de Tipo de Tumor
		Fuerza	No. de Dosis				
		(mg)					
1	NSCLC	125	4	SD	12	No	Med
2	Cáncer de apéndice	250	4	SD	12	No	N/A
3	Cáncer Uterino	375	2	MR	6	Si	Med
4	Cáncer Renal	500	2	SD	6	No	Med
5	Cáncer de Mama	625	2	SD	6	Si	Bajo
6	Adenocarcinoma de Próstata	625	9	SD	27	Si	Alto
7	Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas	625	2	SD	6	Si	Alto
8	Adenocarcinoma de Colon	625	4	SD	12	Si	Alto
9	Sarcoma de Células Fibrosas	625	2	SD	6	No	Bajo
10	Ovario	625	1	PD	3	No	Med

* MR=respuesta mixta, SD-enfermedad estable, PD-enfermedad progresiva. La categorización de sensibilidad *in vitro* del tipo de tumor se describe en la sección de procedimientos.

Los resultados clínicos y de laboratorio indican que el fármaco posee actividad biológica en los pacientes tratados. Paciente No. 3, un paciente de 72 años de edad con cáncer de endometrio avanzado de células claras tuvo una respuesta mixta con múltiples nodos decrecientes de > 30%, junto con el desarrollo de nuevos nodos. Paciente No. 4, un varón de 62 años de edad con cáncer renal y metástasis ósea con debilitante dolor en la clavícula experimentaron alivio de su dolor clavicular. Paciente No. 6, un paciente de 69 años de edad con adenocarcinoma de próstata experimentó enfermedad estable prolongada y estaba en estudio durante 27 semanas. Paciente No. 8, un paciente de cáncer de colon de edad de 71 años tenía la enfermedad estable durante 12 semanas con 4 dosis de ONC201.

Farmacodinámica

Dada la heterogeneidad de los tipos de tumores en los pacientes inscritos, un biomarcador no ampliamente utilizado estaba disponible para ensayo uniformemente todas las muestras de pacientes. En particular, el suero de ensayo M30 es capaz de detectar una forma caspasa-escindida de citoqueratina-18 que se produce durante la apoptosis, que es útil en un estudio heterogéneo de tumores sólidos porque los tumores más sólidos expresan citoqueratina-18. El sándwich ELISA M30 se ha utilizado ampliamente en ensayos clínicos como biomarcadores de la muerte celular inducida por una variedad de agentes quimioterapéuticos para el cáncer diferente en un espectro de tumores sólidos diferentes. Además del suero de ensayo M30, el ensayo sandwich ELISA M65, que también ha sido utilizado en estudios clínicos para detectar aumentos en citoqueratina total 18 que pueden ocurrir con necrosis del tumor y la progresión de la enfermedad, se utilizó para diferenciar la apoptosis tumoral de necrosis.

Como era de esperar, el paciente con una rápida progresión clínica que estaba en estudio para un ciclo de incrementos expuesto en el M65, pero no en el ensayo M30. En contraste, el paciente que ha permanecido en el estudio a través de 8 ciclos exhibió incrementos en el M30, pero no en el M65, ensayo. Cuatro de los pacientes que participaron en la fase de aumento de la dosis del estudio tenían una inducción en el ensayo M30 después de una dosis única de ONC201, más a menudo en el día 21 post-tratamiento (Figura 7). Para tratar de comprender adicionalmente la relevancia de la observada el heterogénea inducción M30, la sensibilidad in vitro de los tipos de tumores determinados en una gran colección de líneas celulares de la genómica de la sensibilidad al fármaco en el programa de Cáncer (GDSC) se comparó con los del estudio pacientes (Figura 8). Curiosamente estos pacientes que experimentaron la inducción en M30 fueron también los 3 pacientes con tipos de tumores que exhiben alta sensibilidad in vitro a ONC201 (Tabla 11).

Dada la inducción descendente de TRAIL por ONC201 en modelos preclínicos, los niveles séricos de TRAIL también se cuantificaron utilizando ensayos ELISA. La mitad de los pacientes presentaba un modesto aumento (~20%) en TRAIL en suero que alcanzó su punto máximo en su mayoría en las primeras 24 horas tras la administración del fármaco.

DISCUSIÓN

Este ejemplo es el primer estudio de ONC201, una terapia de investigación para el cáncer, en los seres humanos. El objetivo primario del estudio fue determinar la RP2D de ONC201 por vía oral administrado cada 3 semanas en pacientes con tumores sólidos que han agotado todas las opciones de tratamiento. Como era de esperar por el perfil de seguridad preclínico benigna de ONC201, no se observaron > grados de toxicidad relacionados con el fármaco a concentraciones plasmáticas micromolares que sean eficaces en modelos preclínicos en ningún paciente. Debido al excelente perfil de seguridad del fármaco, el estudio permitió la progresión a los siguientes niveles de dosis sin requerir matrícula de paciente adicional y se terminó sin desapegarse del diseño de titulación acelerado. Este estudio determinó que 625 mg administrados una vez cada 3 semanas como el RP2D resulta en la ausencia de toxicidad y el hecho de que esta dosis alcanza la concentración plasmática terapéutica. Este RP2D excede el umbral de saturación observado a 375 mg y por lo tanto no requiere ajuste para el cuerpo de superficie-área a los niveles en sangre objetivo consistentemente alcanzables. El RP2D se ha confirmado en una fase de expansión con 10 pacientes adicionales evaluables para la seguridad.

El perfil farmacocinético de ONC201 indica una absorción significativa del fármaco con la administración oral que fue rápida, como se indica por la media de 1,8 horas. Es importante destacar que los parámetros de PK, tales como C_{max} y AUC en la cohorte de dosis superior tratados en el RP2D superaron los asociados con el NOAEL en los estudios de toxicología de GLP. La observación de que la exposición sistémica a ONC201 saturado a 2 niveles de dosis por debajo de la RP2D es sugestiva de saturación de absorción, debido a que la saturación de absorción se produce a una dosis que produce concentraciones plasmáticas terapéuticas que son aparentemente bien toleradas, este puede funcionar como una característica de seguridad. Estas observaciones apoyan la decisión de interrumpir una nueva escalada de dosis de ONC201 más allá de la RP2D al tiempo que proporciona un margen de seguridad en torno a la dosis objetivo.

Dado que el criterio principal de valoración del estudio se basó en la seguridad clínica en un grupo de pacientes muy heterogéneos con cánceres agresivos, hay que destacar que algunos pacientes mostraron alguna evidencia de beneficio clínico. Estos incluyen un paciente con cáncer de endometrio de células claras resistente al tratamiento que tuvo una respuesta mixta, 2 pacientes que tuvieron alivio de los síntomas asociados con los sitios de la manifestación del tumor, y 2 pacientes (adenocarcinomas de próstata y de colon) con enfermedad estable durante > 2 meses. En este ensayo clínico, el tratamiento se dio por terminado después de la progresión de la enfermedad mediante los criterios RECIST, que prevé un aumento del 20% en el tamaño del tumor. Los signos de actividad anti-tumoral y la ausencia de efectos secundarios significativos en este ensayo indican que ONC201 puede ofrecer beneficio clínico sin imponer las toxicidades típicas que las terapias contra el cáncer imponen a los pacientes.

Similar a los hallazgos preclínicos, las mediciones de DP con el ensayo M30 revelaron que los efectos de ONC201 se mantienen en el tiempo en varios pacientes. La inducción de TRAIL en suero se observó en 2 pacientes; sin embargo, este ensayo se limita a la detección de TRAIL soluble en suero ya que las biopsias no estaban disponibles. El perfil PK de ONC201 junto con sus efectos PD sostenidos da una oportunidad para regímenes de combinación con la administración escalonada que minimiza los riesgos de interacción fármaco-fármaco mientras se mantiene la actividad biológica sinérgica. Las interacciones sinérgicas entre ONC201 y las terapias contra el cáncer aprobadas se han identificado con taxanos, bevacizumab, bortezomib, y sorafenib.

5 En conclusión, hemos demostrado que ONC201 es muy bien tolerado a la RP2D de 625 mg y muestra signos de actividad biológica en pacientes con tumores sólidos avanzados.

10 Los expertos en la materia apreciarán que pueden hacerse cambios a las realizaciones ejemplares mostradas y descritas anteriormente sin apartarse del amplio concepto inventivo de las mismas. Se entiende, por lo tanto, que la presente invención no se limita a las realizaciones ejemplares mostradas y descritas, sino que se pretenden cubrir las modificaciones dentro del espíritu y alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. Por ejemplo, las características de las realizaciones ejemplares pueden o no ser parte de la invención reivindicada y las características de las realizaciones dadas a conocer se pueden combinar. A menos que se establezca específicamente en la presente memoria, los términos "un", "uno", "una", "el" y "la" no se limitan a un elemento, sino que debe ser leídos en el sentido de "por lo menos uno".

15 20 Debe entenderse que por lo menos algunas de las figuras y las descripciones de la invención se han simplificado para centrarse en los elementos que son relevantes para una clara comprensión de la invención, mientras que la eliminación, con fines de claridad, de otros elementos que los expertos en la técnica apreciarán, puede también comprender una parte de la invención. Sin embargo, debido a que tales elementos son bien conocidos en la materia, y debido a que no necesariamente facilitan una mejor comprensión de la invención, no se proporciona una descripción de tales elementos en la presente memoria.

25 30 Además, en la medida en que el procedimiento no se base en el orden particular de las etapas establecidas en la presente memoria, el orden particular de las etapas no debe interpretarse como limitación de las reivindicaciones. Las reivindicaciones dirigidas al procedimiento de la presente invención no deberían limitarse al desarrollo de sus etapas en el orden escrito, y un experto en la materia puede apreciar fácilmente que las etapas pueden ser variadas y aun así permanecer dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

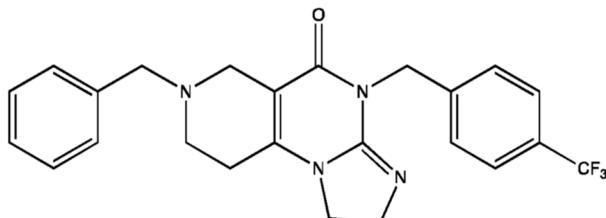
35 Todas las referencias, incluyendo publicaciones, solicitudes de patente y patentes citadas aquí, se incorporan por referencia en la misma medida como si cada referencia se indicara individual y específicamente como que está incorporada por referencia y se expone en su totalidad en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:

5

10



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición que comprende una sal del compuesto de la reivindicación 1.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la sal es una di-sal.
- 20 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la di-sal es una di-sal de clorhidrato.
5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 6. El compuesto de la reivindicación 1, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 2-4, o la composición farmacéutica de la reivindicación 5, para su uso como un medicamento.
7. El compuesto de la reivindicación 1, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 2-4, o la composición farmacéutica de la reivindicación 5, para su uso en el tratamiento del cáncer.

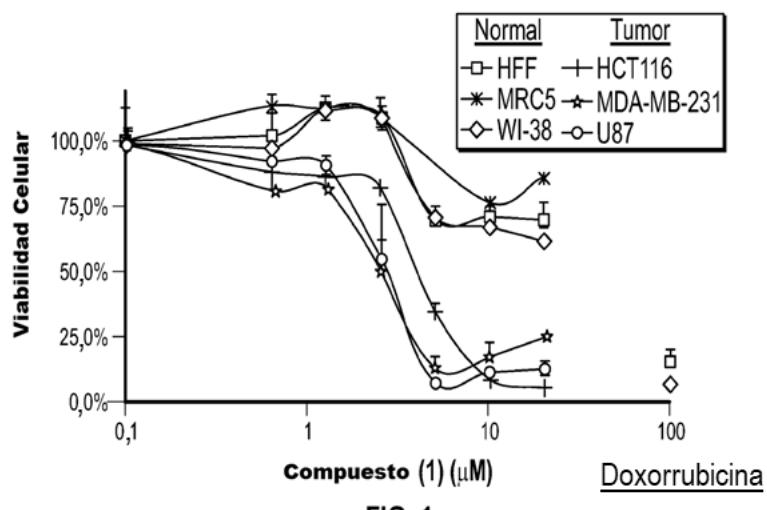


FIG. 1

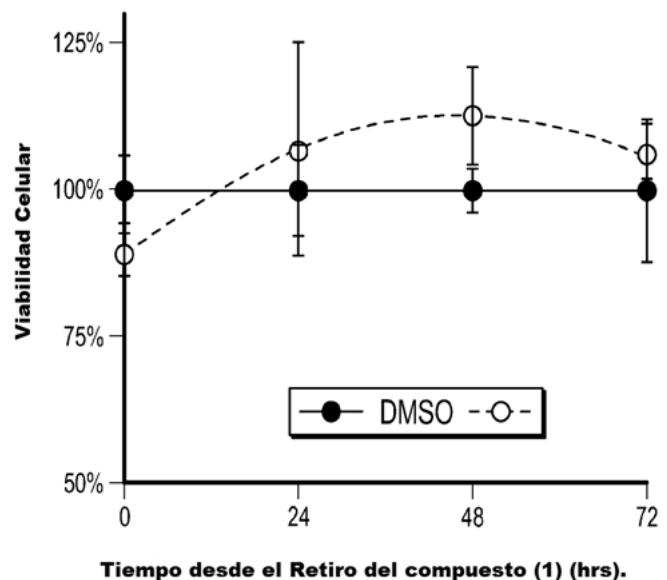


FIG. 2

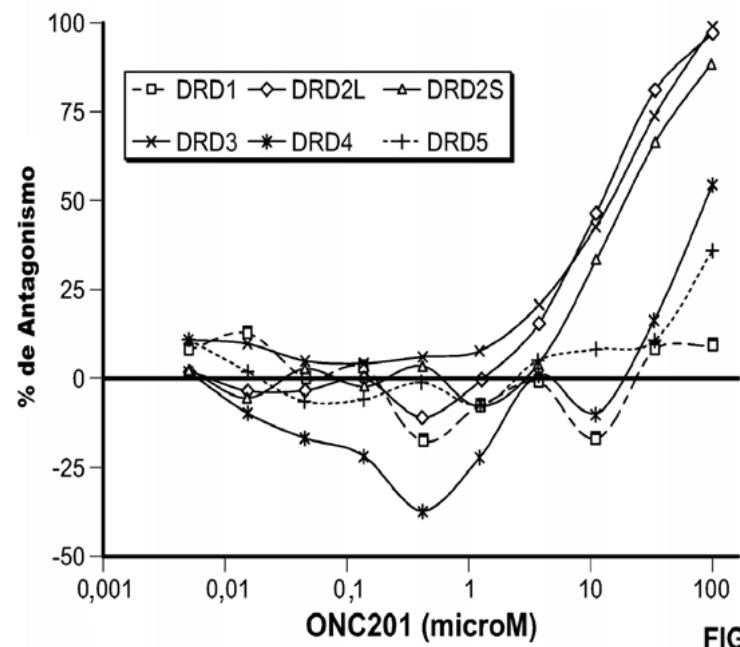


FIG. 3

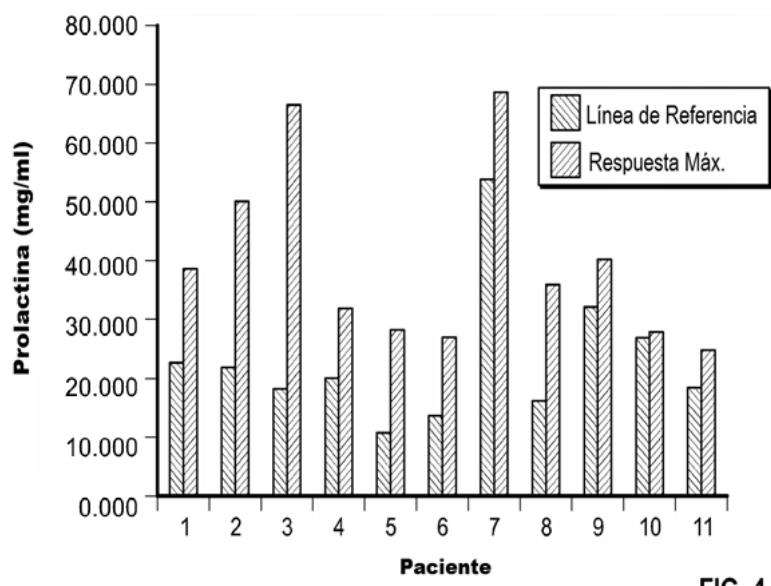


FIG. 4

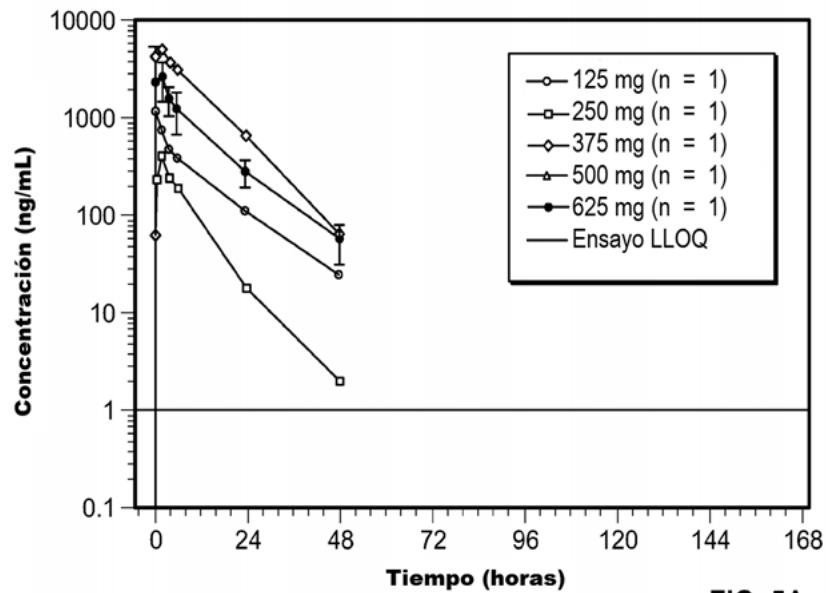


FIG. 5A

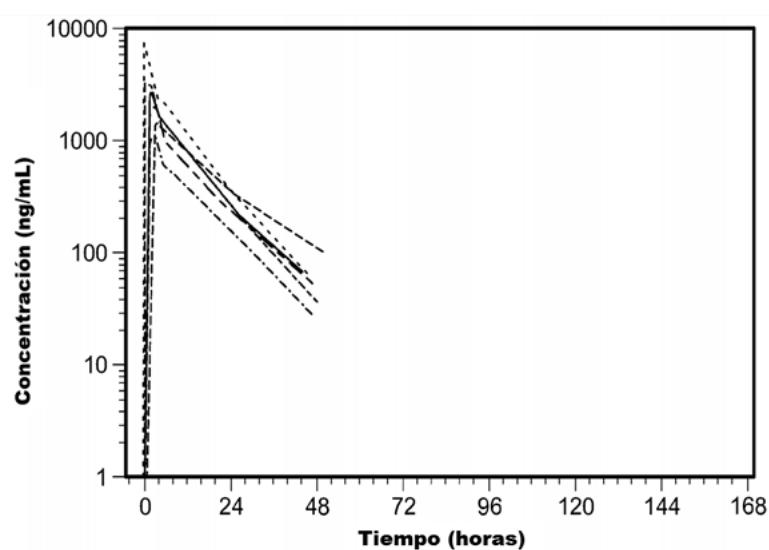


FIG. 5B

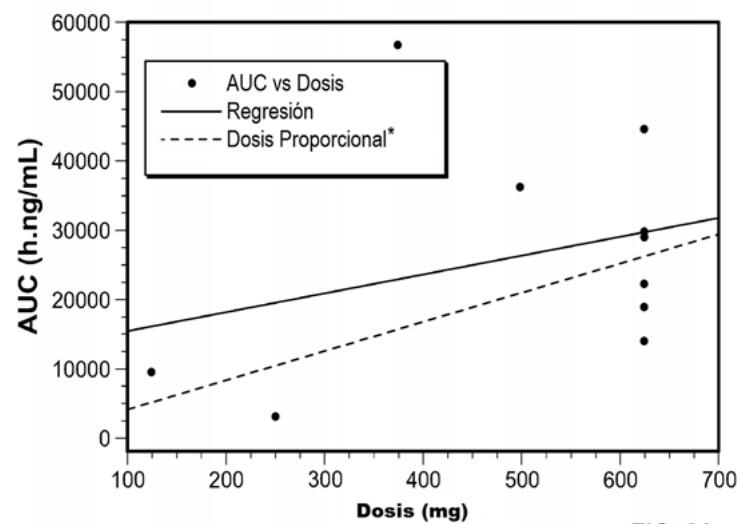


FIG. 6A

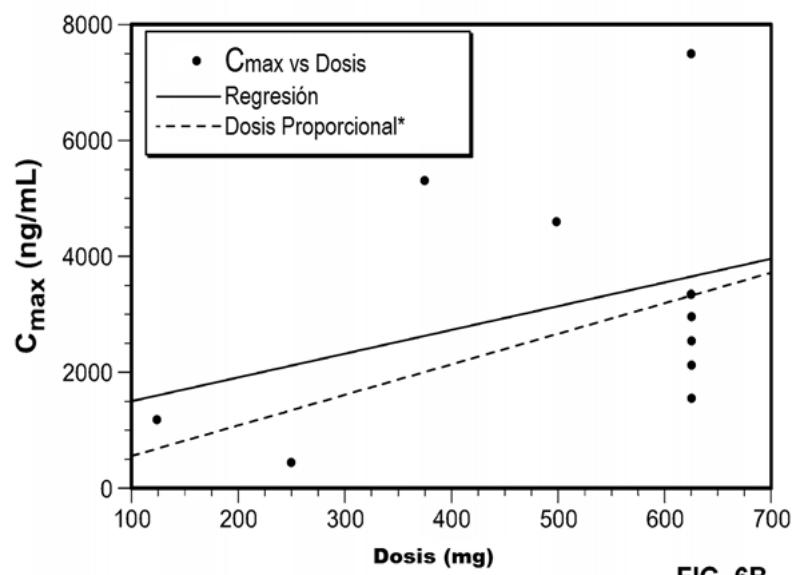


FIG. 6B

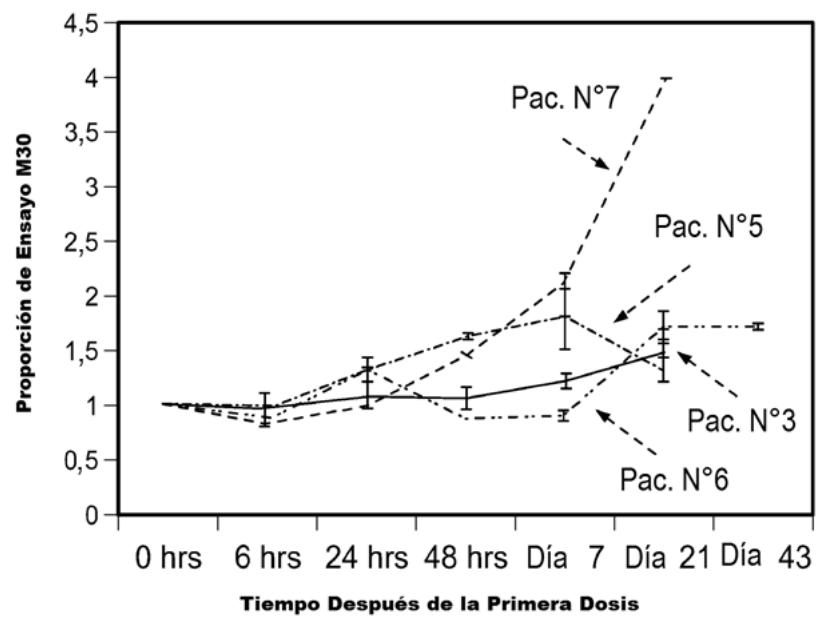


FIG. 7A

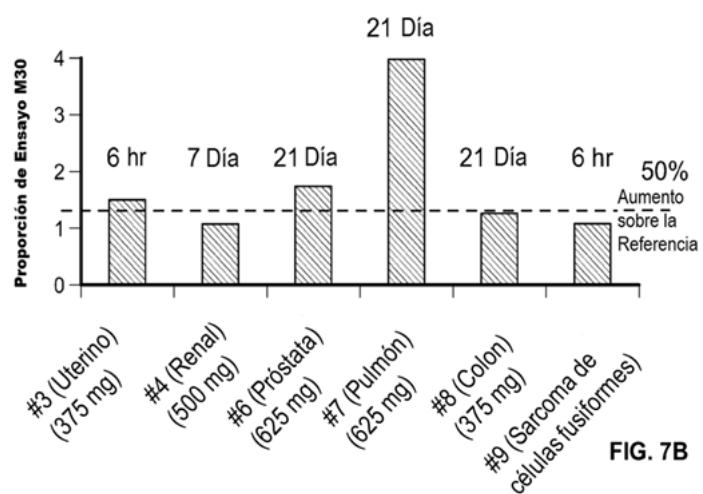


FIG. 7B

FIG. 8

