



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(11) BR 112017016487-6 B1

(22) Data do Depósito: 29/01/2016

(45) Data de Concessão: 07/11/2023

(54) Título: COMPOSTO, SEUS SAIS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS

(51) Int.Cl.: A61K 31/519.

(30) Prioridade Unionista: 17/04/2015 US 62/148,844; 28/09/2015 US 62/233,757; 30/01/2015 US 62/109,737.

(73) Titular(es): ONCOCEUTICS, INC..

(72) Inventor(es): BHASKARA RAO NALLAGANCHU; GARY L. OLSON; JOSHUA E. ALLEN; MARTIN STOGNIEW; RICHARD S. POTTORF; YANJUN SUN.

(86) Pedido PCT: PCT US2016015817 de 29/01/2016

(87) Publicação PCT: WO 2016/123571 de 04/08/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 31/07/2017

(57) Resumo: 7-BENZIL-4- (2-METILBENZIL) -2,4,6,7,8,9-HEXA HIDROIMIDAZO [1,2-A] PIRRIDO [3,4-E] PIRIMIDIN-5 (1H) -ONA, ANÁLOGOS DESTA, E SAIS DO MESMO E MÉTODOS PARA SUA UTILIZAÇÃO NA TERAPIA. Esta divulgação refere-se a métodos de tratamento que utilizam composto (1) ou seus análogos e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. São também divulgados compostos de fórmula (10): tal como definido no relatório descritivo, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, bem como composições farmacêuticas que compreendem o mesmo. São apresentados métodos de tratamento, tais como para câncer, que compreendem administrar os compostos e os seus sais a um indivíduo que necessite de tal tratamento.

COMPOSTO, SEUS SAIS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA
COMPREENDENDO OS MESMOS

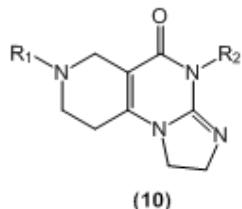
HISTÓRICO DA INVENÇÃO

[0001] O ligante indutor de apoptose relacionado com TNF (TRAIL; Apo2L) é uma proteína endógena que induz induzivelmente a apoptose em células cancerígenas. TRAIL é um poderoso indutor de apoptose em uma ampla gama de linhas celulares de câncer humano através do receptor de morte pró-apoptótica 4 (DR4; TRAIL-R1) e receptor de morte 5 (DR5; TRAIL-R2) na superfície celular através do engajamento extrínseco ou caminhos apoptóticos intrínsecos. TRAIL desempenha um papel direto na supressão tumoral durante a vigilância imune, mas este mecanismo antitumoral é perdido durante a progressão da doença. A capacidade de TRAIL para iniciar a apoptose de forma seletiva em células cancerosas levou aos ensaios clínicos em curso com a administração de TRAIL recombinante e os anticorpos agonistas TRAIL de longa duração visando qualquer um dos seus dois receptores de morte pro-apoptóticos.

[0002] Apesar de sua potência, o TRAIL recombinante possui propriedades limitantes de eficácia, como meia-vida sérica curta, estabilidade, custo e entrega. A entrega de anticorpos recombinantes TRAIL ou TRAIL-agonista para o cérebro é limitada pela incapacidade de anticorpos recombinantes TRAIL e TRAIL-agonista para atravessar a barreira hematoencefálica. Consequentemente, existe uma necessidade contínua de composições e métodos anticancerígenos.

BREVE RESUMO DA INVENÇÃO

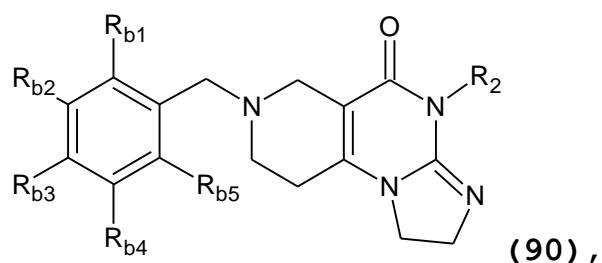
[0003] Num aspecto, aqui fornecido são compostos de fórmula (10) :



em que R_1 e R_2 representam independentemente radicais de hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterocicloalquil, heterocicloalquilalquil, aril, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, alcoxialquil, alcoxicarbonil, aralcoxi, aralquiltio e acil, em que quando R_1 representa CH_2Ph , R_2 não representa CH_2- ((2- CH_3) -Ph). Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquil C_{1-4} , alquilfenil C_{1-4} , alquilfenilcetona C_{1-4} , Benzil-piperazina C_{1-4} , alquiltienil C_{1-4} , alquilpiridinil C_{1-4} , alquilisoxazolidinil C_{1-4} , alquilmorfolil C_{1-4} , C_{1-4} alquiltiazolil e C_{1-4} alquilpirazinil em que alquil C_{1-4} , alquilfenil C_{1-4} , alquilfenilcetona C_{1-4} , Benzil-piperazina C_{1-4} , alquiltienil C_{1-4} , alquilpiridinil C_{1-4} , alquilisoxazolidinil C_{1-4} , alquilmorfolil C_{1-4} , C_{1-4} alquiltiazolil e C_{1-4} alquilpirazinil são opcionalmente substituídos com alquil C_{1-4} , C_{1-4} alcoxil, hidroxil, per-halogenado C_{1-4} alquil ou halo. Em algumas modalidades, R_1 e/ou R_2 é um arilalquil ou heteroarilalquil substituído ou não substituído. Em algumas modalidades, o heteroarilalquil é selecionado de alquilpirrolil C_{1-4} , alquifuril C_{1-4} , alquiltridil C_{1-4} , alquil-1,2,4-tiadiazolil C_{1-4} , alquiltrimidil C_{1-4} , alquiltienil C_{1-4} ,

[0005] onde p é um número inteiro de 2 a 20 e X representa um halogênio.

[0006] Numa modalidade, composto (10) tem a estrutura do composto (90)



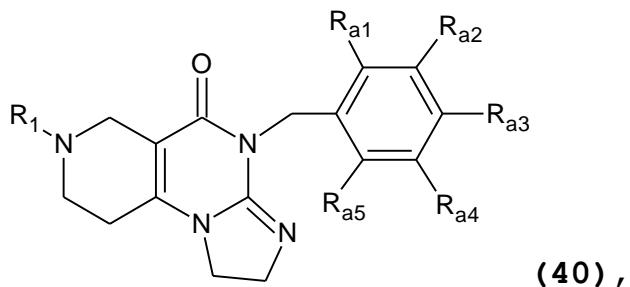
em que R_2 é como definido acima, e em que R_{B1} , R_{B2} , R_{B3} , R_{B4} e R_{B5} são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, X , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, alquil C_2-C_4 , $-CX_3$, $-$

$\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C(O)R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , C(O)R^m , e C(O)OR^m ;

R^m e R^n são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$;

onde p é um número inteiro de 2 a 20 e X representa um halogênio.

[0007] Numa modalidade, composto (10) tem a estrutura do composto (40)

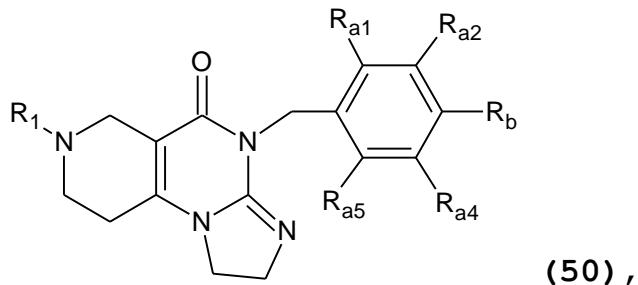


em que R_1 é como definido acima, e em que $\text{R}_{\text{A}1}$, $\text{R}_{\text{A}2}$, $\text{R}_{\text{A}3}$, $\text{R}_{\text{A}4}$ e $\text{R}_{\text{A}5}$ são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, X , $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, alquil $\text{C}_2\text{-C}_4$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C(O)R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , C(O)R^m , e C(O)OR^m ;

R^m e R^n são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$;

onde p é um número inteiro de 2 a 20 e X representa um halogênio.

[0008] Numa modalidade, composto (10) tem a estrutura do composto (50):

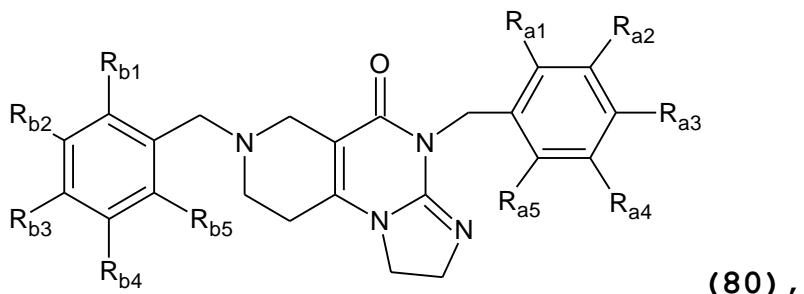


em que R_1 é como definido acima, e em que R_B é selecionado do grupo que consiste em X , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, alquil C_2-C_4 , $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$, e $C(O)OR^m$; e em que R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , e R_{a5} são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, X , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, alquil C_2-C_4 , $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$, e $C(O)OR^m$;

R^m e R^n são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquil C_1-C_4 ;

onde p é um número inteiro de 2 a 20 e X representa um halogênio.

[0009] Numa modalidade, composto (10) tem a estrutura do composto (80)



em que R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , R_{a5} , R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} e R_{b5} são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, X , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-$

CN, -CXH₂, -CX₂H, alquil C₂-C₄, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m, e C(O)OR^m;

R^m e Rⁿ são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquil C₁-C₄;

onde p é um número inteiro de 2 a 20 e X representa um halogênio.

[0010] Noutro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica, compreendendo um composto de fórmula (10) ou seu sal farmaceuticamente aceitável. Numa modalidade, a composição farmacêutica compreende sal farmaceuticamente aceitável de um composto da fórmula (10). Numa modalidade, o sal é um mono-sal farmaceuticamente aceitável de um composto da fórmula (10). Numa modalidade, o sal é um di-sal farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula (10). Numa modalidade, o sal farmaceuticamente aceitável é selecionado do grupo que consiste em cloridrato, bromidrato, hidrogenossulfato, sulfatos, fosfatos, fumaratos, succinatos, oxalatos e lactatos, bissulfatos, hidroxil, tartarato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, malato, maleato, fumarato sulfonato, metilsulfonato, formato, acetato e carboxilato. Numa modalidade, o sal farmaceuticamente aceitável é selecionado do grupo que consiste em p-tolueno-sulfonato, benzenossulfonato, metanossulfonato, oxalato, succinato, tartarato, citrato, fumarato, glucuronato, ascorbato e maleato. Numa modalidade, o sal farmaceuticamente aceitável é selecionado de amônio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, zinco, lítio e/ou com

outros contra-íons tais como os contra-íos metilamino, dimetilamino, dietilamino e trietilamino. Numa modalidade, a composição farmacêutica compreende um sal di-sal ou hidrobrometo de cloridrato de um composto de fórmula (10). Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica da presente invenção inclui um veículo farmaceuticamente aceitável.

[0011] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica da presente invenção inclui um segundo agente terapêutico. Numa modalidade, o segundo agente terapêutico é um agente anticancerígeno. Numa modalidade, o agente anticancerígeno é um inibidor mitótico. Numa modalidade, o agente anticancerígeno é selecionado do grupo que consiste em: paclitaxel, docetaxel e uma combinação destes. Numa modalidade alternativa, o segundo agente terapêutico é um agente anti-angiogênico. Numa modalidade, o agente anti-angiogênico é bevacizumab. Numa modalidade, o segundo agente terapêutico é administrado como parte da terapia de combinação para tratar um paciente. Numa modalidade, os detalhes para a terapia de combinação estão incluídos numa inserção de pacote para o composto de fórmula (10).

[0012] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para administração oral.

[0013] Noutro aspecto, a presente invenção fornece métodos de tratamento. Numa modalidade, o método de tratamento compreende administrar a um indivíduo uma composição farmacêutica, a composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz de

um composto de fórmula (10) ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

[0014] Numa modalidade, o método de tratamento compreende administrar ao sujeito uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto de fórmula (10) ou seu sal farmaceuticamente aceitável. Numa modalidade, o método de tratamento compreende administrar ao sujeito uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto de fórmula (10) ou seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[0015] Em algumas modalidades, o método de tratamento compreende ainda a administração de um agente terapêutico adicional. Numa modalidade, o agente terapêutico adicional inclui um agente anticancerígeno. Numa modalidade, o agente anticancerígeno adicional compreende um agente anti-mitótico. Numa modalidade, o agente anticancerígeno adicional compreende paclitaxel, docetaxel, bevacizumab ou uma combinação destes.

[0016] Numa modalidade, o método de tratamento compreende ainda o ensaio do facor de necrose tumoral (TNF) ligando indutor de apoptose relacionado (TRAIL) em uma amostra obtida do sujeito submetido a tratamento. Numa modalidade, a amostra é uma amostra de sangue.

[0017] Numa modalidade do método de tratamento, o sujeito em tratamento tem ou está em risco de ter câncer. Numa modalidade, o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer do cólon, câncer da mama, glioblastoma multiforme, linfoma de células Mantle e

câncer colorretal. Numa modalidade, o câncer é selecionado do grupo que consiste em queratose actínica, esófago de Barrett, gastrite atrófica, disqueratose congênita, disfagia sideropênica, líquen plano, fibrose submucosa oral, elastose solar, displasia cervical, leucoplasia e eritroplastia.

[0018] Numa modalidade do método de tratamento, a composição farmacêutica é administrada através de uma via de administração oral. Numa modalidade, a composição farmacêutica é administrada através de uma via de administração selecionada do grupo que consiste em: intravenosa, retal, nasal, pulmonar, peridural, ocular, ótico, intra-arterial, tópica, intracardíaca, intracerebroventricular, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intraósea, intratecal, intravesical, subcutânea, transdérmica, transmucosa, sublingual, bucal, vaginal e inalatória.

[0019] Numa modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar um indivíduo que possui ou está em risco de ter câncer cerebral, compreendendo o método: administrar ao sujeito uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz um composto de fórmula (10) ou seu sal farmaceuticamente aceitável. Numa modalidade, a composição farmacêutica compreende um veículo farmaceuticamente aceitável.

[0020] Numa modalidade, a presente invenção fornece um método de tratamento que compreende a administração a um indivíduo de uma composição farmacêutica, compreendendo a composição farmacêutica uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto de fórmula (10)

ou seu sal farmaceuticamente aceitável; e um transportador farmaceuticamente aceitável.

[0021] Noutro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento de um indivíduo que necessite de tal tratamento, compreendendo o método:

[0022] (i) administração ao sujeito q primeiro agente terapêutico incluindo um composto da fórmula (10) ou seu sal farmaceuticamente aceitável;

[0023] (ii) espera até que um tempo de espera predeterminado tenha decorrido após o tempo de administração do primeiro agente terapêutico ao sujeito; e

[0024] (iii) administrar um segundo agente terapêutico ao sujeito, em que o tempo de espera predeterminado é escolhido de modo a obter um efeito terapêutico retardado do primeiro agente terapêutico sem risco aumentado ou com um risco reduzido de possíveis efeitos tóxicos combinados do primeiro e segundo agentes terapêuticos.

[0025] Noutro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento de um indivíduo que necessite de tal tratamento, compreendendo o método:

[0026] (i) administração ao sujeito num primeiro agente terapêutico incluindo um composto da fórmula (10) ou seu sal farmaceuticamente aceitável;

[0027] (ii) monitorar o nível do Composto da fórmula (10) ou seu sal ou seumetabolito no sujeito utilizando perfil de perfil farmacocinético; e

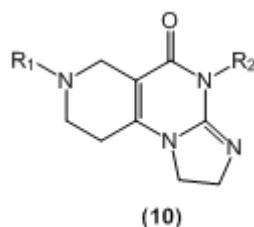
[0028] (iii) administrar um segundo agente terapêutico condicional ao nível do primeiro agente terapêutico no sujeito.

[0029] Noutro aspecto, a presente invenção fornece um método, compreendendo o método:

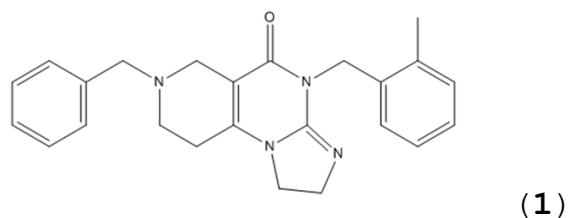
[0030] (i) administração ao sujeito num primeiro agente terapêutico incluindo um composto da fórmula (10) ou seu sal farmaceuticamente aceitável; e

[0031] (ii) administrar um segundo agente terapêutico condicional na meia vida esperada do composto da fórmula (10) no sujeito submetido ao tratamento.

[0032] Noutro aspecto, aqui fornecido são análogos de compostos da fórmula (10):



ou da fórmula (1):



e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, bem como processos de fazer o mesmo. Em um aspecto, aqui fornecidos são métodos de tratamento. Numa modalidade, o método de tratamento compreende administrar a um indivíduo uma composição farmacêutica, compreendendo a composição uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto da fórmula (10) ou de fórmula (1) ou um átomo analógico, ou seu sal farmaceuticamente aceitável. Numa

modalidade, a composição farmacêutica inclui um veículo farmaceuticamente aceitável. Numa modalidade, o sujeito em tratamento tem ou está em risco de ter câncer. Numa modalidade, o indivíduo é um ser humano.

[0033] Noutro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento de um indivíduo que necessite de tal tratamento, compreendendo o método:

(i) administrar ao sujeito um primeiro agente terapêutico incluindo um análogo do composto (1) (*por exemplo, um composto da fórmula (10)*) ou seu sal farmaceuticamente aceitável; e

(ii) administrar um segundo agente terapêutico condicional em eventos adversos do primeiro agente terapêutico tendo resolvido ou está a resolver. Em algumas modalidades, os eventos adversos do primeiro agente terapêutico estão relacionados aos níveis sanguíneos desse agente ou seus metabólitos no sujeito em tratamento.

[0034] Noutro aspecto, a presente invenção fornece um kit para monitorização de um análogo do composto (1) (*por exemplo, um composto da fórmula (10)*) ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou seu metabolito num indivíduo tratado com o análogo do composto (1) ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou seu metabolito utilizando perfil farmacocinético, compreendendo o kit uma pluralidade de dispositivos de ponto de atendimento ou dispositivos de ponto de uso capazes de quantificar o medicamento em pelo menos duas amostras ou matrizes adequadas para o armazenamento dessas amostras antes da quantificação por um laboratório. Em algumas

modalidades, um kit compreendendo ainda instruções para coletar e/ou armazenar as pelo menos duas amostras.

[0035] Em algumas modalidades, o método de tratamento compreende administrar a um indivíduo uma composição farmacêutica, a composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto de fórmula (1) ou de fórmula (10), um análogo deste, ou seu sal farmaceuticamente aceitável; e (ii) níveis de monitorização do composto ou seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um metabolito deste no indivíduo utilizando perfil do perfil farmacocinético, em que a dosagem do composto ou um sal deste é selecionado para manter uma concentração do composto ou seu metabolito em o todo sangue, plasma, soro ou líquido cefalorraquidiano do sujeito de pelo menos cerca de 400 ng/mL para um período de tempo terapêutico dentro de 4 horas pós-tratamento. Em algumas modalidades, o sujeito em tratamento tem ou está em risco de ter câncer. Em algumas modalidades, o método de tratamento compreende ainda a etapa de esperar por um tempo de espera predeterminado (por exemplo, o tempo de espera é o mesmo comprimento que o primeiro intervalo de tempo) entre uma ou mais repetições da etapa (i). Em algumas modalidades, o sujeito é um humano.

[0036] Em algumas modalidades, o método de tratamento compreende administrar a um indivíduo uma composição farmacêutica, a composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto de fórmula (1) ou da fórmula (10), um análogo deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e (ii) níveis

de monitorização do composto ou seu metabolito no sujeito utilizando um perfil farmacocinético, em que a dosagem do composto ou seu sal é selecionado para se obter uma AUC do composto ou seu metabolito no sangue total, plasma, soro ou líquido cefalorraquidiano do sujeito de pelo menos cerca de 3.500 hr·ng/mL com um período de tempo de 2, 6, 12, 24, 48, 72 ou superior a 72 horas após o tratamento ou extrapolado até o infinito.

[0037] Em algumas modalidades, o método de tratamento compreende administrar a um indivíduo uma composição farmacêutica, a composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto da fórmula (1) ou de fórmula (10), um análogo deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e (ii) níveis de monitorização do composto (1), o seu sal farmaceuticamente aceitável ou seu metabolito no sujeito utilizando perfil farmacocinético, em que a dosagem do composto ou seu sal é selecionado para resultar em concentrações indetectáveis do composto ou seu metabolito no sangue total, plasma, soro ou líquido cefalorraquidiano do sujeito aos 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias ou 7 dias pós-tratamento.

[0038] Em algumas modalidades, o método de tratamento compreende (i) administração, ao longo de um primeiro intervalo de tempo (*por exemplo*, 7 dias), uma pluralidade de doses de um agente terapêutico incluindo um composto de fórmula (1) ou de fórmula (10), um análogo deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que a pluralidade de doses é administrada durante um segundo intervalo de tempo (*por exemplo*, dois

a cinco dias consecutivos por um intervalo de primeira semana de uma semana) dentro do primeiro intervalo de tempo; e (ii) repetição da etapa (i) uma ou mais vezes adicionais. Em algumas modalidades, o sujeito em tratamento tem ou está em risco de ter câncer. Em algumas modalidades, o método de tratamento compreende ainda a etapa de esperar por um tempo de espera predeterminado (*por exemplo*, o tempo de espera é o mesmo comprimento que o primeiro intervalo de tempo) entre uma ou mais repetições da etapa (i). Em algumas modalidades, o sujeito é um humano.

[0039] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo uma vez por dia. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo de acordo com um regime de dosagem pouco frequente (*por exemplo*, administrado uma vez por semana ou menos frequentemente). Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo de acordo com um regime de dosagem frequente (*por exemplo*, administrado mais de uma vez por semana). Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo uma vez por semana. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo uma vez a cada quatro semanas. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo duas vezes por semana. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo três vezes por semana. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo

quatro vezes por semana. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo uma vez a cada duas semanas. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo uma vez a cada três semanas. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo num ciclo repetido uma vez por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas, uma vez a cada quatro semanas ou combinações destes.

[0040] Num aspecto, aqui fornecido são métodos para identificar se um sujeito com uma condição é susceptível de responder a um regime de tratamento. Em algumas modalidades, os métodos compreendem (i) a obtenção de uma amostra biológica do sujeito; (ii) medir níveis de modificações de RNA e/ou níveis de expressão ou atividade de uma ou mais das proteínas das Tabelas 1 e 3 e/ou a presença ou ausência de uma ou mais mutações em pelo menos um gene que codifica uma ou mais proteínas das Tabelas 1 e 3 na amostra; (iii) comparar os níveis medidos e/ou as mutações encontradas na amostra para aqueles para um padrão pré-determinado; e (iv) determinar se o sujeito é susceptível de responder ao regime de tratamento, com base nos níveis medidos e/ou mutações encontrados na amostra para aqueles para o padrão pré-determinado. Em um aspecto, aqui fornecido são métodos de prognóstico para um sujeito com uma condição. Em algumas modalidades, os métodos compreendem (i) a obtenção de uma amostra biológica do sujeito; (ii) medir níveis de modificações de RNA e ou níveis de expressão ou atividade de uma ou mais das proteínas das

Tabelas 1 e 3 e/ou a presença ou ausência de uma ou mais mutações em pelo menos um gene que codifica uma ou mais proteínas das Tabelas 1 e 3 na amostra; (iii) comparar os níveis medidos e/ou as mutações encontradas na amostra para aqueles para um padrão pré-determinado; e (iv) determinar um prognóstico para o sujeito, com base nos níveis medidos e/ou mutações encontradas na amostra para aqueles para o padrão pré-determinado.

[0041] Em algumas modalidades, o sujeito tem, ou está em risco de ter câncer. Em algumas modalidades, o regime de tratamento compreende administrar uma quantidade eficaz de composto (1) ou um análogo deste. Numa modalidade, o RNA é mRNA. Em uma modalidade, o RNA é miRNA. Numa modalidade, a modificação do RNA é a metilação. Numa modalidade, a modificação do RNA é N⁶-metiladenosina (m⁶A). Numa modalidade, a modificação do RNA é m⁶A metilação de mRNA. Numa modalidade, o indivíduo é um ser humano. Em uma modalidade, o sujeito é um animal de estimação domesticado, como um gato ou cachorro. Numa modalidade, a proteína é um leitor de RNA, *por exemplo*, YTHDF3. Em uma modalidade, a proteína é um RNA Writer. Numa modalidade, a proteína é um RNA Eraser.

[0042] Num aspecto, aqui fornecido são métodos para identificar e tratar um sujeito com uma condição e quem é susceptível de responder a um regime de tratamento descrito aqui. Em algumas modalidades, o método compreende (i) identificar se um sujeito com uma condição é susceptível de responder a um regime de tratamento aqui descrito; e (ii) tratar com o regime de

tratamento um sujeito determinado que seja sensível a esse regime de tratamento. Em algumas modalidades, o sujeito tem, ou está em risco de ter câncer. Em algumas modalidades, o regime de tratamento compreende administrar uma quantidade eficaz de composto (1) ou um análogo deste.

[0043] Num aspecto, aqui fornecido são métodos para avaliar a eficácia ou o monitoramento de um sujeito com uma condição e submetidos a tratamento de acordo com um regime de tratamento aqui descrito. Em algumas modalidades, os métodos compreendem (i) a obtenção de uma amostra biológica do sujeito; (ii) medir níveis de modificações de RNA e/ou níveis de expressão ou atividade de uma ou mais das proteínas das Tabelas 1 e 3 e/ou a presença ou ausência de uma ou mais mutações em pelo menos um gene que codifica uma ou mais proteínas das Tabelas 1 e 3 na amostra; (iii) comparar os níveis medidos e/ou as mutações encontradas na amostra para aqueles para um padrão pré-determinado; e (iv) determinar se o sujeito é responsável ao regime de tratamento, com base nos níveis medidos e/ou mutações encontrados na amostra para aqueles para o padrão pré-determinado.

[0044] Em algumas modalidades, o sujeito tem, ou está em risco de ter câncer. Em algumas modalidades, o regime de tratamento compreende administrar uma quantidade eficaz de composto (1) ou um análogo deste. Numa modalidade, o RNA é mRNA. Em uma modalidade, o RNA é miRNA. Numa modalidade, a modificação do RNA é a metilação. Numa modalidade, a modificação do RNA é N⁶-

metiladenosina (m^6A). Numa modalidade, a modificação do RNA é m^6A metilação de mRNA. Numa modalidade, o indivíduo é um ser humano. Em uma modalidade, o sujeito é um animal de estimação domesticado, como um gato ou cachorro. Numa modalidade, a proteína é um leitor de RNA, *por exemplo*, YTHDF3. Em uma modalidade, a proteína é um RNA Writer. Numa modalidade, a proteína é um RNA Eraser.

[0045] Num aspecto, fornecidos aqui são métodos para rastrear um potencial terapêutico para uma condição. Em algumas modalidades, o método compreende (i) contatar uma proteína das Tabelas 1 e 3 com um composto de teste suspeitado de ser um agente terapêutico para a condição; (ii) medir a afinidade de ligação ou a interação do composto de teste com a proteína; e (iii) comparar a afinidade de ligação ou a interação do composto de teste com um limite pré-determinado, em que uma afinidade ou interação do composto de teste comparável ou superior ao limite é indicativa de uma terapêutica para a condição. Em algumas modalidades, a condição é câncer. Em algumas modalidades, o limite pré-determinado é a afinidade ou interação do composto (1) ou um análogo deste à proteína. Em algumas modalidades, o limite pré-determinado é a afinidade ou interação do composto (1) para a proteína. Em algumas modalidades, a proteína é um RNA Reader, *por exemplo*, YTHDF3. Em algumas modalidades, a proteína é um RNA Writer. Em algumas modalidades, a proteína é um RNA Eraser.

[0046] Num aspecto, fornecidos aqui são métodos para rastrear um potencial terapêutico para uma condição. Em

algumas modalidades, o método compreende (i) contatar uma proteína das Tabelas 1 e 3 com um composto de referência em condições em que o composto de referência se liga ou interage com a proteína; (ii) contatar a proteína das Tabelas 1 e 3 com um composto de teste suspeitado de ser um agente terapêutico para a condição; (iii) medir as afinidades ou interações de ligação dos compostos de referência e teste à proteína; e (iv) comparar as afinidades de ligação ou as interações dos compostos de referência e de teste, em que uma afinidade ou interação comparável ou mais forte do composto de teste em relação ao composto de referência é indicativa de uma terapêutica para a condição. Numa modalidade, o composto de referência é composto (1) ou um análogo deste. Numa modalidade, o composto de referência é composto (1). Em uma modalidade, a condição é câncer. Numa modalidade, a proteína é um RNA Reader, *por exemplo*, YTHDF3. Em uma modalidade, a proteína é um RNA Writer. Numa modalidade, a proteína é um RNA Eraser.

[0047] Num aspecto, fornecidos aqui são métodos para rastrear um potencial terapêutico para uma condição. Em algumas modalidades, o método compreende (i) usando um processador, modelando a ligação ou a interação, se houver, uma estrutura tridimensional de um composto de teste suspeitado de ser uma terapêutica para a condição para uma estrutura tridimensional de uma proteína de Tabelas 1 e 3; (ii) usando o processador, determinando a afinidade de ligação ou a interação da estrutura do composto de teste com a estrutura da proteína; e (iii) usando o processador, comparando a afinidade de ligação

ou a interação do composto de teste com um limite pré-determinado, em que uma afinidade ou interação do composto de teste comparável ou superior ao limite é indicativa de uma terapêutica para a condição. Em algumas modalidades, o limite pré-determinado é a afinidade ou interação do composto (1) ou um análogo deste à proteína. Em uma modalidade, o limite pré-determinado é a afinidade ou interação do composto (1) para a proteína. Em algumas modalidades, a condição é câncer. Numa modalidade, a proteína é um RNA Reader, por exemplo, YTHDF3. Em uma modalidade, a proteína é um RNA Writer. Numa modalidade, a proteína é um RNA Eraser.

[0048] Num aspecto, fornecidos aqui são métodos para rastrear um potencial terapêutico para uma condição. Em algumas modalidades, o método compreende (i) usando um processador, modelando a ligação ou a interação, uma estrutura tridimensional de um composto de referência a uma estrutura tridimensional de uma proteína das Tabelas 1 e 3; (ii) usando o processador, modelando a ligação ou a interação, se houver, uma estrutura tridimensional de um composto de teste suspeitado de ser uma terapêutica para a condição para a estrutura tridimensional da proteína; (iii) utilizando o processador, determinando as afinidades de ligação ou as interações dos compostos de referência e teste à proteína; e (iv) usando o processador, comparando as afinidades de ligação ou as interações das estruturas de referência e composto de teste, em que uma afinidade ou interação comparável ou mais forte do composto de teste em relação ao composto de referência é indicativa de uma terapêutica para a

condição. Numa modalidade, a estrutura do composto de referência é o composto da estrutura (1) ou um análogo deste. Em algumas modalidades, a estrutura do composto de referência é o composto da estrutura (1). Em algumas modalidades, a condição é câncer. Em algumas modalidades, a proteína é um RNA Reader, por exemplo, YTHDF3. Em algumas modalidades, a proteína é um RNA Writer. Em algumas modalidades, a proteína é um RNA Eraser.

[0049] Num aspecto, aqui fornecidos, são métodos de tratamento de um sujeito com uma condição, tal como câncer, administrando agentes que modulam a transcrição, tradução ou atividade biológica de YTHDF3 ou outras proteínas nas Tabelas 1 e 3 ou ácidos nucleicos que codificam estas proteínas. Os agentes incluem, mas não estão limitados a siRNA, ácidos nucleicos antisense, ribozimas, agentes formadores de hélice tripla, anticorpos e polipeptídeos, bem como compostos de moléculas pequenas. De preferência, o siRNA, os ácidos nucleicos antisense, as ribozimas, os agentes formadores de hélice tripla inibem a tradução ou transcrição de um ou mais genes nas Tabelas 1 e 3. Para realizar isso, os oligonucleotídeos usados são projetados com base em sequências relevantes únicas para o gene alvo. Uma variedade de abordagens de terapia de genes pode ser utilizada de acordo com a invenção para modular a expressão dos genes nas Tabelas 1 e 3. Por exemplo, as moléculas de DNA antisense podem ser manipuladas e usadas para bloquear a tradução de mRNA de YTHDF3 in vivo. Alternativamente, as moléculas de ribozima podem

ser projetadas para escorar e destruir os mRNAs YTHDF3 *in vivo*. Alternativamente, os oligonucleotídeos concebidos para hibridar com a região 5' do gene YTHDF3 (incluindo a região a montante da sequência de codificação) e formar estruturas de três hélices bloqueiam ou reduzem a transcrição do gene YTHDF3. Em mais uma alternativa, o ácido nucleico que codifica a mensagem YTHDF3 de tipo selvagem de comprimento total pode ser introduzido *in vivo* nas células que, de outra forma, não seriam capazes de produzir o produto do gene YTHDF3 de tipo selvagem em quantidades suficientes ou em absoluto.

[0050] Numa modalidade, a composição farmacêutica inclui um transportador farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o sujeito tem, ou está em risco de ter câncer. Em algumas modalidades, o sujeito é, ou está em risco de ser, infectado com um vírus. Em algumas modalidades, o sujeito é um humano. Em algumas modalidades, a dose do composto (1) ou seu sal farmaceuticamente aceitável varia entre cerca de 125 mg e cerca de 625 mg. Em algumas modalidades, uma amostra obtida do sujeito é ensaiada quanto à citoqueratina-18 clivada e/ou total. determinando se o regime de tratamento deve continuar com base nos resultados dos ensaios de citoqueratina-18 clivada e/ou total. Em algumas modalidades, um regimento de tratamento aqui descrito compreende ainda a etapa da administração de um segundo agente terapêutico, em que o composto (1), o seu sal farmaceuticamente aceitável, ou o análogo deste é

administrado antes, simultaneamente ou após o segundo agente terapêutico.

[0051] Num aspecto, aqui fornecido são métodos para identificar se um sujeito com uma condição é susceptível de responder a um regime de tratamento descrito aqui. Em algumas modalidades, os métodos compreendem (i) a obtenção de uma amostra biológica do sujeito; (ii) a medição da expressão, modificações pós-tradução ou níveis de atividade ou mutações em eIF2-alfa, ATF4, CHOP ou DR5 na amostra; (iii) a comparação dos níveis medidos e/ou as mutações encontradas na amostra para aqueles para um padrão pré-determinado; e (iv) determinando se o sujeito é susceptível de responder ao regime de tratamento, com base nos níveis medidos e/ou mutações encontradas na amostra para aqueles para o padrão pré-determinado. Noutro aspecto, aqui fornecido são métodos para avaliar a eficácia de um regime de tratamento aqui descrito, monitorando ou fornecendo um prognóstico para um sujeito com uma condição. Em algumas modalidades, os métodos compreendem (i) a obtenção de uma amostra biológica do sujeito; (ii) medição de expressão, modificações pós-tradução ou níveis de atividade ou mutações em eIF2-alfa, ATF4, CHOP ou DR5 na amostra; (iii) a comparação dos níveis medidos e/ou as mutações encontradas na amostra com os padrões pré-determinados; e (iv) determinar um prognóstico ou determinar se o sujeito é responsivo ao regime de tratamento, com base nos níveis medidos e/ou mutações encontradas na amostra para aqueles para o padrão pré-determinado. Em algumas modalidades, o sujeito tem, ou

está em risco de ter câncer. Em algumas modalidades, o sujeito tem, ou está em risco de ter câncer. Em algumas modalidades, o sujeito é, ou está em risco de ser, infectado com um vírus. Em algumas modalidades, o regime de tratamento compreende administrar uma quantidade eficaz de composto (1) um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um análogo deste.

[0052] Num aspecto, aqui fornecido são métodos para identificar se um sujeito com uma condição é susceptível de responder a um regime de tratamento descrito aqui. Em algumas modalidades, os métodos compreendem (i) a obtenção de uma amostra biológica do sujeito; (ii) a medição da expressão, modificações pós-tradução, ou níveis de atividade ou mutações em pelo menos um receptor de dopamina na amostra; (iii) a comparação dos níveis medidos e/ou as mutações encontradas na amostra para aqueles para um padrão pré-determinado; e (iv) determinando se o sujeito é susceptível de responder ao regime de tratamento, com base nos níveis medidos e/ou mutações encontradas na amostra para aqueles para o padrão pré-determinado. Noutro aspecto, aqui fornecido são métodos para avaliar a eficácia de um regime de tratamento aqui descrito, monitorando ou fornecendo um prognóstico para um sujeito com uma condição. Em algumas modalidades, os métodos compreendem (i) a obtenção de uma amostra biológica do sujeito; (ii) medição de expressão, modificações pós-tradução ou níveis de atividade ou mutações em pelo menos um receptor de dopamina na amostra; (iii) a comparação dos níveis medidos e/ou as mutações encontradas na amostra com os

padrões pré-determinados; e (iv) determinar um prognóstico ou determinar se o sujeito é responsivo ao regime de tratamento, com base nos níveis medidos e/ou mutações encontradas na amostra para aqueles para o padrão pré-determinado. Em algumas modalidades, o sujeito tem, ou está em risco de ter câncer. Em algumas modalidades, o sujeito tem, ou está em risco de ter câncer. Em algumas modalidades, o regime de tratamento compreende administrar uma quantidade eficaz de composto (1) um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um análogo deste. Em algumas modalidades, o receptor de dopamina é selecionado de DRD2, DRD2S, DRD2L e DRD3. Em algumas modalidades, o receptor de dopamina é da família D2 de receptores de dopamina.

[0053] Num aspecto, fornecidos aqui são métodos para rastrear um potencial terapêutico para uma condição. Em algumas modalidades, o método compreende (i) contacto de pelo menos um receptor acoplado a proteína G (GPCR) com um composto de teste suspeitado de ser um agente terapêutico para uma condição; (ii) medir a afinidade de ligação, a interação ou a sinalização GPCR do composto de teste para o GPCR; e (iii) comparando a afinidade de ligação ou a interação do composto de teste com um limite pré-determinado, em que o antagonismo de GPCR ou o antagonismo de sinalização de GPCR do composto de teste comparável ou superior ao limite é indicativo de uma terapêutica para a condição. Em uma modalidade, a condição é câncer. Numa modalidade, o limite pré-determinado é o antagonismo de GPCR ou o antagonismo de

sinalização de GPCR do composto (1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um análogo deste.

[0054] Num aspecto, fornecidos aqui são métodos para rastrear um potencial terapêutico para uma condição. Em algumas modalidades, o método compreende (i) contacto de pelo menos um receptor de dopamina com um composto de teste suspeitado de ser um agente terapêutico para uma condição; (ii) medir a afinidade de ligação ou a interação do composto de teste com o pelo menos um receptor de dopamina; e (iii) comparando a afinidade de ligação ou a interação do composto de teste com um limite pré-determinado, em que a inibição de pelo menos um receptor de dopamina pelo composto de teste comparável ou superior ao limite é indicativa de uma terapêutica para a condição. Em algumas modalidades, a condição é câncer. Em algumas modalidades, o receptor de dopamina é selecionado de DRD2, DRD2S, DRD2L e DRD3. Em algumas modalidades, a inibição da família de receptores de dopamina tipo D2 é indicativa de uma terapêutica para a condição. Em algumas modalidades, a inibição dos receptores de dopamina DRD2 e DRD3 é indicativa de uma terapêutica para a condição. Em algumas modalidades, o limite pré-determinado é a inibição do pelo menos um receptor de dopamina pelo composto (1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um análogo deste ao receptor de dopamina.

[0055] Num aspecto, fornecidos aqui são métodos para rastrear um potencial terapêutico para uma condição. Em algumas modalidades, o método compreende (i) a utilização de uma ligação de modelagem do processador ou

uma interação, se houver, de uma estrutura tridimensional de um composto de teste suspeitado de ser uma terapêutica para a condição para uma estrutura tridimensional de pelo menos um receptor de dopamina; (ii) utilizando o processador, determinando a afinidade de ligação ou a interação da estrutura do composto de teste com a estrutura do pelo menos um receptor de dopamina; e (iii) utilizando o processador, comparando a afinidade de ligação ou a interação do composto de teste com um limite pré-determinado, em que a inibição de pelo menos um receptor de dopamina pelo composto de teste comparável ou superior ao limite é indicativa de uma terapêutica para a condição. Em algumas modalidades, a condição é câncer. Em algumas modalidades, o receptor de dopamina é selecionado de DRD2, DRD2S, DRD2L e DRD3. Em algumas modalidades, a inibição da família de receptores de dopamina tipo D2 é indicativa de uma terapêutica para a condição. Em algumas modalidades, a inibição dos receptores de dopamina DRD2 e DRD3 é indicativa de uma terapêutica para a condição. Em algumas modalidades, o limite pré-determinado é a inibição do pelo menos um receptor de dopamina pelo composto **(1)** ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um análogo deste ao receptor de dopamina.

[0056] Num aspecto, aqui fornecido são métodos para tratar e avaliar a eficácia de um tratamento em um sujeito com uma condição. Em algumas modalidades, o método compreende (i) tratar o sujeito de acordo com um método de tratamento aqui descrito (ii) avaliar como aqui descrito a eficácia do tratamento. Em algumas

modalidades, o sujeito tem, ou está em risco de ter câncer. Em uma modalidade, o regime de tratamento compreende administrar uma quantidade eficaz de composto (1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um análogo deste.

[0057] O resumo anterior, bem como a seguinte descrição detalhada das modalidades das composições e métodos de tratamento, serão melhor compreendidos quando lidos em conjunto com as reivindicações anexas. Deve ser entendido, no entanto, que a invenção não se limita às disposições e instrumentalidades precisas aqui descritas.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0058] O sumário anterior, bem como a seguinte descrição detalhada das modalidades da presente invenção, serão melhor compreendidos quando lidos em conjunto com os desenhos anexos de uma modalidade exemplar. Contudo, deve entender-se que a invenção não se limita aos arranjos e instrumentos precisos mostrados.

[0059] Nas figuras:

[0060] A Figura 1 ilustra uma relação de resposta à dose que mostra os efeitos de várias concentrações do composto (1) sobre viabilidade das células tumorais e normais; e

[0061] A Figura 2 ilustra o ensaio de viabilidade celular em células de fibroblasto pulmonar fetal humano (MRC-5) após tratamento de 72 horas com composto (1).

[0062] A Figura **3** ilustra antagonismo pelo ONC201 de receptor de dopamina (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4 e DRD5).

[0063] A Figura **4** ilustra a prolactina solúvel detectada por um ensaio ELISA no sangue periférico de pacientes com tumor sólido avançado na linha de base e seguindo uma única dose de ONC201 (PO 125-625 mg). Os pontos de tempo de amostragem pós-tratamento incluem 6 horas, 1, 2, 7 e 21 dias pós-tratamento.

[0064] A Figura **5** mostra as concentrações plasmáticas ONC201 médias em relação ao tempo após a primeira dose de ONC201. As concentrações são mostradas como (A) a média para cada coorte de dose, ou (B) para indivíduos tratados com 625 mg. As barras de erro indicam desvio padrão.

[0065] A Figura **6** ilustra medidas individuais de ONC201 (A) AUC e (B) Cmax versus dose. * Linha de proporcionalidade de dose antecipada baseada em homens para grupo de dose de 625 mg.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0066] Os termos científicos e técnicos aqui utilizados destinam-se a ter os significados comumente entendidos pelos versados na técnica. Tais termos são definidos e usados em contexto em várias referências padrão, incluindo, por exemplo, J. Sambrook and D. W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 3rd Ed., 2001; F. M. Ausubel, Ed., *Short Protocols in Molecular Biology*, *Current Protocols*; 5th Ed., 2002; B. Alberts et al., *Molecular Biology of the Cell*, 4th Ed., Garland, 2002;

D. L. Nelson and M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th Ed., W.H. Freeman & Company, 2004; Engelke, D. R., *RNA Interference (RNAi): Nuts and Bolts of RNAi Technology*, DNA Press LLC, Eagleville, Pa., 2003; Herdewijn, P. (Ed.), *Oligonucleotide Synthesis: Methods and Applications, Methods in Molecular Biology*, Humana Press, 2004; A. Nagy, M. Gertsenstein, K. Vintersten, R. Behringer, *Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual*, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Dec. 15, 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Turksten (Ed.), *Embryonic stem cells: methods and protocols in Methods Mol Biol.* 2002;185, Humana Press; *Current Protocols in Stem Cell Biology*, ISBN: 9780470151808, bem como a Patente U.S. No. 8.673.923. O conteúdo de cada uma das referências anteriores é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

[0067] Os termos singulares "um", "uma" e "o/a" não se destinam a ser limitativos e incluem referentes plurais, a menos que explicitamente indicado ou o contexto indique claramente o contrário.

[0068] O termo "substituído", tal como aqui utilizado, significa que qualquer um ou mais hidrogênios no átomo designado é substituído por uma seleção do grupo indicado, desde que a valência normal do átomo designado não seja excedida e que a substituição resulte num estábulo composto. Quando um substituinte é ceto (isto é, =O), então são substituídos 2 átomos de hidrogênio no átomo. Os substituintes ceto não estão presentes em frações aromáticas. As ligações duplas do anel, tal como aqui utilizadas, são duplas ligações que são formadas

entre dois átomos de anel adjacentes (por exemplo, C = C, C = N ou N = N).

[0069] Quando alguma variável (por exemplo, R^4) ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte ou fórmula para um composto, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em qualquer outra ocorrência. Assim, por exemplo, se um grupo for substituído por frações 0-3 R^4 , então o grupo pode opcionalmente ser substituído por até três frações R^4 e R^4 em cada ocorrência é selecionado independentemente da definição de R^4 . Além disso, são permitidas combinações de substituintes e/ou variáveis, mas somente se essas combinações resultarem em compostos estáveis.

[0070] Quando um átomo ou fração química é seguida por uma faixa numérica subscrita (por exemplo, C_{1-6}), será apreciado que isso deve abranger cada número dentro do intervalo, bem como todos os intervalos intermediários. Por exemplo, "alquil C_{1-6} " significa incluir grupos alquil com 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 e 5-6 carbonos.

[0071] Tal como aqui utilizado, "alquil" pretende incluir grupos de hidrocarbonetos alifáticos saturados de cadeia linear e ramificada possuindo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, alquil C_{1-6} pretende incluir grupos alquil C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , e C_6 . Exemplos de alquil incluem, mas não estão limitados ao metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, isobutil s-butil, t-butil, n-pentil, s-pentil, neopentil e n-hexil. Em certas modalidades, um alquil de cadeia linear ou de

cadeia ramificada possui seis ou menos átomos de carbono na sua estrutura (por exemplo, C₁-C₆ para cadeia linear, C₃-C₆ para cadeia ramificada), e noutra modalidade, um alquil de cadeia linear ou de cadeia ramificada tem quatro ou menos átomos de carbono. Do mesmo modo, os cicloalquils têm de três a oito átomos de carbono na sua estrutura do anel, e em outras modalidades, os cicloalquils têm cinco ou seis carbonos na estrutura do anel. O mais preferido é alquil (C₁-C₆), particularmente etil, metil, isopropil, isobutil, n-pentil, n-hexil e ciclopropilmetil.

[0072] Tal como aqui utilizado, o termo "alquil substituído" significa alquil como definido acima, substituído por um, dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em halogêneo, -OH, alcoxi, -NH₂, -N(CH₃)₂, -C(=O)OH, trifluorometil, -C≡N, alquil -C(=O)O(C₁-C₄), -C(=O)NH₂, -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, e -NO₂, de preferência contendo um ou dois substituintes selecionados de halogêneo, -OH, alcoxi, -NH₂, trifluorometil, -N(CH₃)₂, e -C(=O)OH, mais preferencialmente selecionado de halogêneo, alcoxi e -OH. Exemplos de alquils substituídos incluem, mas não estão limitados a, 2,2-difluoropropil, 2-carboxiclopentil e 3-cloropropil.

[0073] A menos que o número de carbonos seja especificado de outro modo, "alquil inferior" inclui um grupo alquil, como definido acima, mas tendo de um a seis átomos de carbono, de preferência um a quatro, na sua estrutura de estrutura principal. "Alquenil inferior" e "alquinil inferior" têm comprimentos de

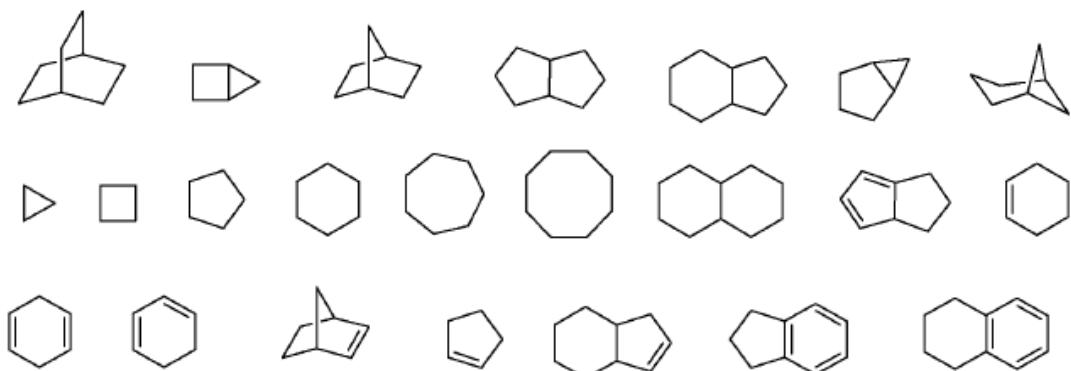
cadeia de 2-6 átomos de carbono e de preferência 2-4 átomos de carbono.

[0074] "Alquenil" inclui grupos alifáticos insaturados de comprimento análogo e possível substituição aos alquils descritos acima, mas que contêm pelo menos uma ligação dupla. Por exemplo, o termo "alquenil" inclui grupos alquenil de cadeia linear (por exemplo, etenil, propenil, butenil, pentenil, hexenil, heptenil, octenil, nonenil, decenil), grupos alquenil de cadeia ramificada, grupos cicloalcenil (por exemplo, alicíclicos) (por exemplo, ciclopropenil, ciclopentenil, ciclo-hexenil, ciclo-heptenil, ciclooctenil), grupos cicloalcenil substituídos com alquil ou alquenil e grupos alquenil substituídos por cicloalquil ou cicloalquenil. Em certas modalidades, um grupo alquenil de cadeia linear ou de cadeia ramificada tem seis ou menos átomos de carbono na sua coluna vertebral (por exemplo, C₂-C₆ para cadeia linear, C₃-C₆ para cadeia ramificada). Do mesmo modo, os grupos cicloalquenil podem ter de três a oito átomos de carbono na sua estrutura do anel, e em algumas modalidades, os grupos cicloalquenil têm cinco ou seis carbonos na estrutura do anel. O termo "C₂-C₆" inclui grupos alquenil contendo dois a seis átomos de carbono. O termo "C₃-C₆" inclui grupos alquenil contendo três a seis átomos de carbono.

[0075] "Alquinil" inclui grupos alifáticos insaturados de comprimento análogo e possível substituição aos alquils descritos acima, mas que contêm pelo menos uma ligação tripla. Por exemplo, "alquinil" inclui grupos alquinil de cadeia linear (por exemplo, etinil,

propinil, butinil, pentinil, hexinil, heptinil, octinil, noninil, decinil), grupos alquinil de cadeia ramificada e grupos alquinil substituídos por cicloalquil ou cicloalquenil. Em certas modalidades, um grupo alquinil de cadeia linear ou de cadeia ramificada tem seis ou menos átomos de carbono na sua coluna vertebral (por exemplo, C₂-C₆ para cadeia linear, C₃-C₆ para cadeia ramificada). O termo "C₂-C₆" inclui grupos alquinil contendo dois a seis átomos de carbono. O termo "C₃-C₆" inclui grupos alquinil contendo três a seis átomos de carbono.

[0076] Tal como aqui utilizado, "cicloalquil" refere-se a um radical não aromático mono cíclico ou policíclico, em que cada um dos átomos que formam o anel (isto é, os átomos esqueletais) é um átomo de carbono. Numa modalidade, o grupo cicloalquil é saturado ou parcialmente insaturado. Noutra modalidade, o grupo cicloalquil é fundido com um anel aromático. Os grupos cicloalquils incluem grupos com 3 a 10 átomos no anel. Exemplos ilustrativos de grupos cicloalquil incluem, mas não estão limitados às seguintes frações:



[0077] Os cicloalquils monocíclicos incluem, mas não estão limitados ao ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, ciclo-heptil e ciclo-octil. Os cicloalquils

dicíclicos incluem, mas não estão limitados ao tetra-hidronaftil, indanil e tetra-hidropentaleno. Os cicloalquils policíclicos incluem adamantina e norbornano. O termo cicloalquil inclui grupos carbociclicos não aromáticos insaturados ou grupos carbociclicos não saturados, os quais se referem a um carbociclo não aromático como aqui definido, que contém pelo menos uma ligação dupla de carbono carbono ou uma ligação tripla carbono carbono.

[0078] Tal como aqui utilizado, "cicloalquilalquil" refere-se a um grupo alquil substituído por um grupo cicloalquil. Os exemplos de grupos cicloalquilalquil incluem ciclopripilalquil, ciclo-hexilalquil e semelhantes.

[0079] Tal como aqui utilizado, "heterocicloalquil" refere-se a um heterociclo não aromático em que um ou mais dos átomos formadores de anel podem ser um heteroátomo tal como um átomo de O, N ou S. Os grupos heterocicloalquil podem incluir sistemas de anel mono- ou policíclicos (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis fundidos), bem como espirociclos. Os exemplos de grupos heterocicloalquil incluem morfolino, tiomorfolino, piperazinil, tetrahidrofuranil, tetrahidrotienil, 2,3-di-hidrobenzofuril, 1,3-benzodioxole, benzo-1,4-dioxano, piperidinil, pirrolidinil, isoxazolidinil, isotiazolidinil, pirazolidinil, oxazolidinil, tiazolidinil, imidazolidinil, e similar. Também estão incluídos na definição de heterocicloalquil podem ser frações que possuem um ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, tendo uma ligação em comum com) ao anel

heterocíclico não aromático, por exemplo, derivados de ftalimidil, naftalimidil e benzo de heterociclos. Um grupo heterocicloalquil com um ou mais anéis aromáticos fundidos está ligado quer pela fração aromática ou não aromática. Também estão incluídos na definição de heterocicloalquil podem ser frações em que um ou mais átomos formadores de anel podem ser substituídos por 1 ou 2 grupos oxo ou sulfido. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquil tem de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, e em modalidades adicionais de cerca de 3 a cerca de 20 átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquil contém 3 a cerca de 20, 3 a cerca de 14, 3 a cerca de 7, ou 5 a 6 átomos formadores de anel. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquil tem 1 a cerca de 4, 1 a cerca de 3 ou 1 a 2 heteroátomos. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquil contém 0 a 3 ligações duplas. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquil contém 0 a 2 ligações triplas.

[0080] Tal como aqui utilizado, "heterocicloalquilalquil" refere-se a um grupo alquil substituído por um grupo heterocicloalquil. Os exemplos de grupos heterocicloalquilalquil incluem morfolinoalquil e piperazinilalquil e semelhantes.

[0081] Tal como aqui utilizado, "aril" refere-se a hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou policíclicos (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis condensados) tais como, por exemplo, fenil, naftil, antracenil, fenantrenil e semelhantes. Em algumas modalidades, um grupo aril tem de 6 a cerca de 20 átomos de carbono.

[0082] Tal como aqui utilizado, "arilalquil" refere-se a um grupo alquil substituído por um grupo aril. Os exemplos de grupos arilalquil incluem benzil e feniletil.

[0083] Tal como aqui utilizado, um grupo "heteroaril" refere-se a um heterociclo aromático possuindo pelo menos um membro de anel de heteroátomo tal como enxofre, oxigênio ou nitrogênio. Os grupos heteroaril incluem sistemas monocíclicos e policíclicos (por exemplo, com 2, 3 ou 4 anéis fundidos). Qualquer átomo de N formador de anel num grupo heteroaril pode também ser oxidado para formar uma fração N-oxo. Exemplos de grupos heteroaril incluem, sem limitação, piridil, N-oxopiridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazinil, furil, quinolil, isoquinolil, tienil, imidazolil, tiazolil, indolil, pirril, oxazolil, benzofuril, benzotienil, benztiazolil, isoxazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, indazolil, 1,2,4-tiadiazolil, isotiazolil, benzotienil, purinil, carbazolil, benzimidazolil, indolinil e semelhantes. Em algumas modalidades, o grupo heteroaril tem de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, e em modalidades adicionais de cerca de 3 a cerca de 20 átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo heteroaril contém 3 a cerca de 14, 3 a cerca de 7, ou 5 a 6 átomos formadores de anel. Em algumas modalidades, o grupo heteroaril tem 1 a cerca de 4, 1 a cerca de 3 ou 1 a 2 heteroátomos.

[0084] Tal como aqui utilizado, um grupo "heteroarilalquil" refere-se a um grupo alquil

substituído por um grupo heteroaril. Um exemplo de um grupo heteroarilalquil é piridilmetil.

[0085] Tal como aqui utilizado, "halo" ou "halogênio" refere-se a um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, de preferência, flúor, cloro ou bromo, mais preferencialmente, flúor ou cloro. O termo "perhalogenado" refere-se a uma fração em que todos os hidrogênios são substituídos por átomos de halogênio.

[0086] O termo "haloalquil" refere-se a porções alquil com um átomo de halogênio que substitui um átomo de hidrogênio em um ou mais carbonos do esqueleto hidrocarboneto. Haloalquil C₁-C₆ pretende incluir um alquil de cadeia linear ou ramificada com seis ou menos átomos de carbono na sua estrutura principal e um átomo de halogênio que substitui um átomo de hidrogênio em um ou mais carbonos do esqueleto hidrocarboneto.

[0087] O termo "alcoxi" ou "alcoxil" inclui grupos alquil, alquenil e alquinil substituídos e não substituídos ligados covalentemente a um átomo de oxigênio. Alcoxi C₁-C₆ refere-se a frações possuindo seis de poucos átomos de carbono no esqueleto hidrocarboneto. Exemplos de grupos alcoxi (ou radicais alcoxil) incluem grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi e pentoxi. Preferidos são alcoxi (C₁-C₃), particularmente etoxi e metoxi. Exemplos de grupos alcoxi substituídos incluem grupos alcoxi halogenados.

[0088] O termo "hidroxi" ou "hidroxil" inclui grupos com um -OH ou -O⁻.

[0089] A presente invenção também inclui sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos aqui

descritos. Tal como aqui utilizado, "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se aos derivados dos compostos descritos em que o composto original é modificado por conversão de uma fração de ácido ou base existente na sua forma de sal. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados aos sais de ácidos minerais ou orgânicos de resíduos básicos tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos; e similar. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção incluem os sais não tóxicos convencionais do composto original formado, por exemplo, a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção são sintetizados a partir do composto original que contém uma porção básica ou ácida por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados fazendo reagir as formas de ácido ou base livres destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado na água ou num solvente orgânico, ou numa mistura dos dois; geralmente, são preferidos meios não aquosos como éter, acetato de etil, etanol, isopropanol ou acetonitril. As listas de sais adequados podem ser encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), and P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, 2nd Revised edition, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA (2011), cada uma

das quais é incorporada aqui por referência na sua totalidade.

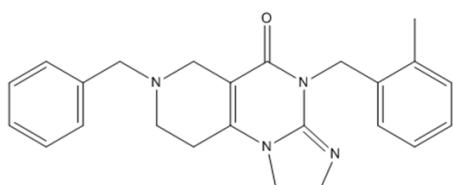
[0090] Exemplos de ácidos inorgânicos adequados incluem ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou ácido bromídrico, enquanto que exemplos de ácidos orgânicos adequados podem incluir ácido carboxílico, sulfo ou ácido sulfônico, tais como ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido malônico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tânico, ácido succínico, ácido algínico, ácido benzoico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido trifluoroacético, ácido 3-aminosalicílico, ácido ascórbico, ácido embônico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido oxálico, ácido glucônico, aminoácidos, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxietanesulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-metilbenzenossulfônico ou ácido naftaleno-2-sulfônico. Exemplos de bases inorgânicas adequadas podem incluir hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e amônia, enquanto que exemplos de bases orgânicas adequadas são aminas, por exemplo, aminas terciárias, tais como trimetilamina, trietilamina, piridina, N, N-dimetilanilina, quinolina, isoquinolina, α -picolina, β -picolina, γ -picolina, quinaldina ou pirimidina.

I. COMPOSTO (1), SAIS DESTE E SE SÍNTSE DESTE

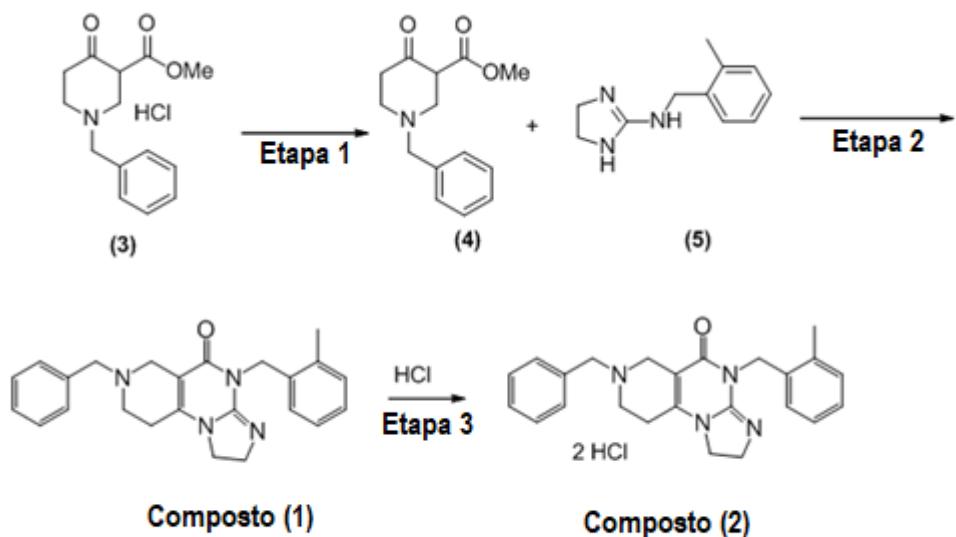
[0091] Os inventores encontraram modelos *in vitro*, em modelos animais e em ensaios clínicos humanos que ONC201

(composto **(1)**) tem ampla atividade anticancerígena, baixa toxicidade, incluindo poucos, se houver, efeitos adversos, baixa genotoxicidade e alta biodisponibilidade, incluindo biodisponibilidade oral. Esses recursos permitem que o ONC 201 e vários análogos sejam particularmente adequados para uma variedade de aplicações.

[0092] Num aspecto, a presente invenção fornece o



composto **(1)** : , seus análogos, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, bem como processos de fabricação do mesmo. Composto **(1)** podem ser preparados pelo processo sintético ilustrado no Esquema 1 abaixo.



[0093] Numa modalidade, a síntese de um sal dihidrocloreto do composto **(1)** começa com cloridrato intermediário N-Benzil-3-carbometoxi-4-piperidona

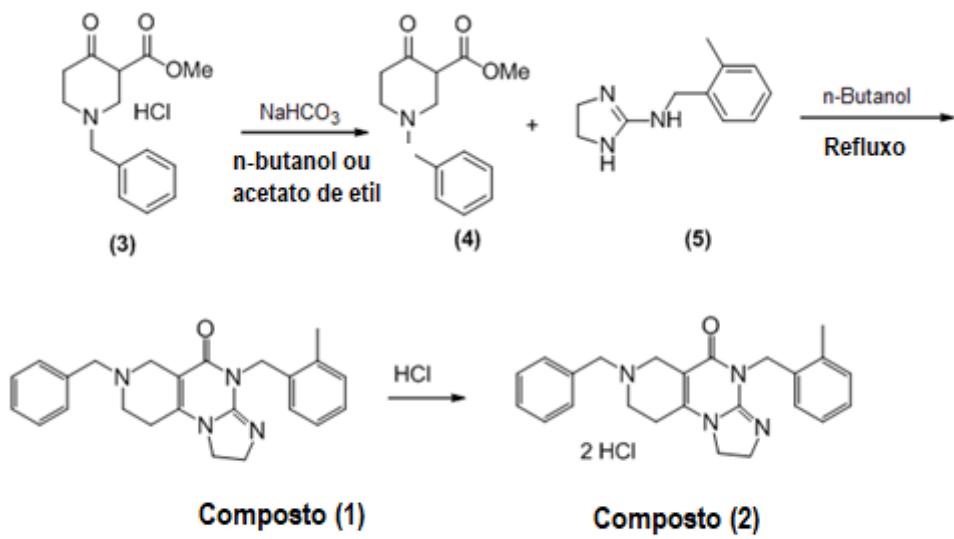
comercialmente disponível, composto (3). Numa modalidade, o processo sintético inclui um composto intermediário neutralizante (3) com uma base (Etapa 1) para produzir composto (4), uma base livre. Numa modalidade, o processo sintético inclui um composto intermediário neutralizante (3) com uma base inorgânica para produzir composto (4). Numa modalidade, o processo sintético inclui um composto intermediário neutralizante (3) com uma base orgânica para produzir composto (4). Numa modalidade, o composto intermediário (3) é neutralizado na presença de um álcool. Por exemplo, composto intermediário (3) é neutralizado na presença de n-butanol. Numa modalidade, o composto intermediário (3) é neutralizado na presença de pelo menos um solvente orgânico. Por exemplo, o composto intermediário (3) é neutralizado na presença de n-butanol e/ou acetato de etil. Numa modalidade, o composto intermediário (3) é neutralizado na presença de uma base e pelo menos um solvente orgânico. Por exemplo, composto intermediário (3) é neutralizado na presença de NaHCO_3 e n-butanol. Numa modalidade, o composto intermediário (3) é neutralizado na presença de n-butanol e trietilamina (Et_3N).

[0094] Numa modalidade, o processo sintético inclui o composto de reação (4) com composto (5) (Etapa 2) para produzir um composto intermediário de (1). Numa modalidade, a reação na Etapa 2 inclui composto de aquecimento (4) com composto (5). Numa modalidade, a reação na Etapa 2 inclui composto de aquecimento a refluxo (4) e composto (5) na presença de um solvente.

Numa modalidade, a reação na Etapa 2 inclui o uso de uma armadilha Dean-stark para remover água e/ou metanol (MeOH) formados na reação.

[0095] Numa modalidade, o processo sintético inclui a formação de um sal dihidrocloreto do composto (1) (Etapa 3). Numa modalidade, a reação na Etapa 3 inclui composto de tratamento (1) com HCl em dioxano. Numa modalidade, a reação na Etapa 3 inclui composto de tratamento (3) com HCl 4N em dioxano. Numa modalidade, o processo sintético inclui opcionalmente a recristalização do di-sal do composto (1).

[0096] Numa modalidade preferida, o processo sintético para a preparação do sal di-cloridrato do composto (1) é como ilustrado no Esquema seguinte 2.



Esquema 2

II. LIGANTE DE INDUÇÃO PELO APOPTOSO RELACIONADO AO TNF ("TRAIL")

[0097] A proteína TRAIL pode ser ensaiada numa amostra de teste obtida a partir de um indivíduo para detectar a expressão TRAIL induzida pelos compostos e os seus sais

aqui descritos. Os ensaios imunológicos podem ser usados para ensaiar TRAIL em uma amostra, incluindo, mas não limitado ao ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), ensaio de imunofiltração enzimática (ELIFA), citometria de fluxo, imunotransferência, imunocrecipitação, imuno-histoquímica, imunocitoquímica, imunoensaio luminescente (LIA), imunoensaio fluorescente (FIA) e radioimunoensaio. Os métodos de ensaio podem ser utilizados para obter resultados qualitativos e/ou quantitativos. Os detalhes específicos de métodos de ensaio adequados para ensaios qualitativos e quantitativos de uma amostra são descritos em referências padrão, incluindo, por exemplo, E. Harlow & D. Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling & S. Diibel, *Recombinant Antibodies*, John Wiley & Sons, New York, 1999; H. Zola, *Monoclonal Antibodies: Preparation and Use of Monoclonal Antibodies and Engineered Antibody Derivatives, Basics: From Background to Bench*, BIOS Scientific Publishers, 2000; B. K. C. Lo, *Antibody Engineering: Methods and Protocols*, *Methods in Molecular Biology*, Humana Press, 2003; F. M. Ausubel et al., Eds., *Short Protocols in Molecular Biology*, *Current Protocols*, Wiley, 2002; S. Klussman, Ed., *The Aptamer Handbook: Functional Oligonucleotides and Their Applications*, Wiley, 2006; Ormerod, M. G., *Flow Cytometry: a practical approach*, Oxford University Press, 2000; Givan, A. L., *Flow Cytometry: first principles*, Wiley, New York, 2001; Gorczyca, W., *Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: morphologic-immunophenotypic correlation*, Taylor &

Francis, 2006; Crowther, J. R., The ELISA Guidebook (Methods in Molecular Biology), Humana Press, 2000; Wild, D., The Immunoassay Handbook, 3rd Edition, Elsevier Science, 2005, and J. Sambrook and D. W. Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd ed., 2001.

[0098] Exemplos de protocolos para ensaiar e analisar uma amostra para TRAIL com a finalidade de detecção de um efeito de uma composição farmacêutica são descritos na Patente US 8.673.923 de Wafik S. El-deiry *Et al.*, que é incorporado por referência aqui na sua totalidade.

[0099] Numa modalidade, os ensaios TRAIL são utilizados para monitorar um sujeito. Assim, por exemplo, uma amostra de teste é obtida do sujeito antes do tratamento com uma composição farmacêutica e em uma ou mais vezes durante e/ou após o tratamento para avaliar a eficácia do tratamento. Em um exemplo adicional, uma amostra de teste é obtida do sujeito em vários momentos, a fim de avaliar o curso ou o progresso da doença ou cura. Numa modalidade, os receptores de morte também podem ser analisados a partir de células tumorais circulantes para ver se a administração de um composto ou o seu sal aqui descrito aumenta a quantidade ou o tipo de receptores de morte.

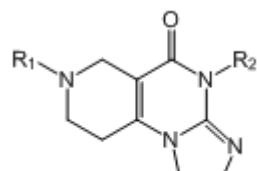
[00100] Os cânceres tratados usando métodos e composições aqui descritos são caracterizados por proliferação celular anormal incluindo, mas não limitado a hiperproliferação pré-neoplásica, câncer *in situ*, neoplasias e metástases. Os métodos e composições aqui descritos podem ser utilizados para profilaxia, bem como

a melhoria de sinais e/ou sintomas de câncer. Os termos “tratando” e “tratamento” utilizados para se referir ao tratamento de um câncer em um sujeito incluem: prevenir, inibir ou melhorar o câncer no sujeito, como desacelerar a progressão do câncer e/ou reduzir ou melhorar um sinal ou sintoma do câncer. Exemplos de cânceres tratados utilizando métodos e composições aqui descritos incluem, mas não estão limitados ao câncer da mama, cânceres do SNC, câncer do cólon, câncer do ovário, câncer da próstata, leucemia, câncer do pulmão e linfoma.

III. COMPOSTO (10) E SAIS DESTE

[00101] Num aspecto, aqui fornecido são compostos e sais relacionados do composto (10) e processos de fazer o mesmo. Os versados na técnica compreenderão que os princípios e conceitos gerais aqui descritos em conjunto com o composto (1) e os seus sais, incluindo princípios e conceitos relacionados com métodos e composições farmacêuticas, aplicam-se com a mesma força aos compostos da fórmula (10) e seus sais.

[00102] Em algumas modalidades, aqui fornecido são



quando R₁ representa CH₂Ph, R₂ não representa CH₂- ((2-CH₃)-Ph.

[00103] Em algumas modalidades, R₁ e R₂ são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquil H, C₁₋₄, alquilfenil C₁₋₄, alquifenilcetona C₁₋₄, benzil-piperazina C₁₋₄, alquiltienil C₁₋₄, alquilpiridinil C₁₋₄, alquilisoxazolidinil C₁₋₄, alquilmorfóli C₁₋₄, alquiltiazolil C₁₋₄ e alquilpirazinil C₁₋₄ em que alquil C₁₋₄, alquilfenil C₁₋₄, alquifenilcetona C₁₋₄, benzil-piperazina C₁₋₄, alquiltienil C₁₋₄, alquilpiridinil C₁₋₄, alquilisoxazolidinil C₁₋₄, alquilmorfólinil C₁₋₄, alquil C₁₋₄tiiazolil e alquil C₁₋₄Pirazinil são opcionalmente substituídos com alquil C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, hidroxil, per-halogenado, alquil ou halo C₁₋₄. Em algumas modalidades, R₁ e/ou R₂ é um arilalquil ou heteroarilalquil substituído ou não substituído. Em algumas modalidades, o heteroarilalquil é selecionado de alquiltróli C₁₋₄, alquifuril C₁₋₄, alquiltridil C₁₋₄, C₁₋₄Alquil-1,2,4-tiadiazolil, alquiltrimidil C₁₋₄, alquiltienil C₁₋₄, alquilisotiazolil C₁₋₄, alquilitazolil C₁₋₄, alquiltetrazolil C₁₋₄, alquiltrimidil C₁₋₄, alquiltrimidil C₁₋₄, alquiltiofenil C₁₋₄, alquibenzotienil C₁₋₄, alquiltrimidil C₁₋₄, alquiltrimidil C₁₋₄, alquiltrimidil C₁₋₄, alquiltrimidil C₁₋₄ e alquilisoxazolil C₁₋₄.

[00104] Em algumas modalidades, R₁ e/ou R₂ é um benzil opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes substituintes no anel de benzil: X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -

CN, -CXH₂, -CX₂H, alquil C₂-C₄, -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^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m, e C(O)OR^m; R^m e Rⁿ são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquil C₁-C₄; e onde p é um número inteiro de 2 a 20 e X representa um halogênio, incluindo um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, de preferência, flúor, cloro ou bromo, mais preferencialmente, flúor ou cloro.

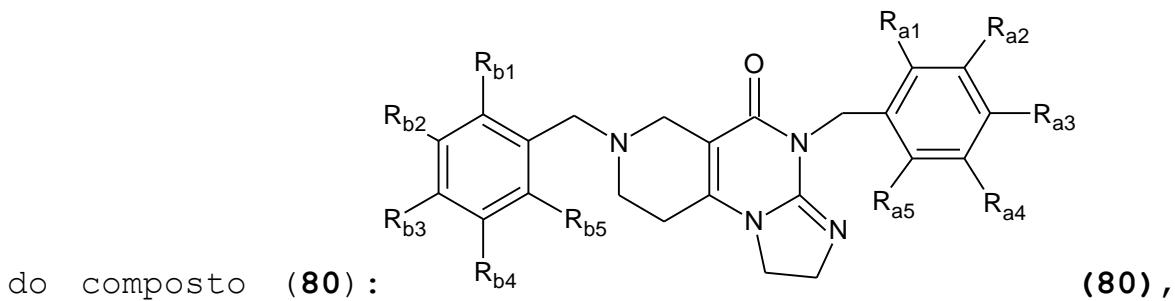
[00105] Em algumas modalidades, R₁ é selecionado do grupo que consiste em H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(4-CF₃-Ph), CH₂-(4-F-Ph), CH₂-(4-Cl-Ph), CH₂-(OCH₃-Ph), CH₂-(2-Cl)-Ph), CH₂-(2-tienil), CH₂-(3-tienil), CH₂-2-piridinil, CH₂-4-metil-2-tiazolil, CH₂-2-pirazinil, CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazina), CH₂-(2,4-di 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-oxobutil, CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₂NH₂, e CD₂C₆D₅. Em algumas modalidades, R₂ é selecionado do grupo que consiste em H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(4-CF₃-Ph), CH₂-(2-Cl)-Ph), CH₂-(2-F)-Ph), CH₂-(2-tienil), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-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), CH₂(2-CH₃, 4-F-Ph), CH₂-(4-OCH₃)-Ph), CH₂-(3-piridinil), CH₂-(3-isoxazolidinil), CH₂CH₂-(4-morfolinil), CH₂-(2-F, 4-CF₃-Ph), CH₂CH(OH)Ph, (CH₂)₃CO-4F-Ph, (4-F-Ph)-4-oxobutil, CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₂NH₂, e CD₂C₆D₅.

[00106] Em algumas modalidades, R₁ é um hidrogênio. Em algumas modalidades, R₁ é um arilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo benzil ou feniletil.

Em algumas modalidade, o arilalquil é substituído com alquil C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, hidroxil, per-halogenado, alquil ou halo C₁₋₄.

[00107] Numa modalidade, R₂ é um arilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo benzil ou feniletíl. Em uma modalidade, o arilalquil é substituído com alquil C₁₋₄, alcoxil, hidroxil C₁₋₄, alquil, ou halo per-halogenado, C₁₋₄. Numa modalidade, o arilalquil é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, -CH₃, -CF₃ e -OCH₃. Numa modalidade, R₂ é um heterocicloalquilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo morfolinoalquil ou piperazinilalquil. Numa modalidade, R₂ é um heteroarilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo isoxazolidinilmetil ou piridilmetil. Numa modalidade, o heterocicloalquilalquil ou heteroarilalquil é substituído com alquil C₁₋₄, alcoxil, hidroxil C₁₋₄, alquil ou halo per-halogenado C₁₋₄. Numa modalidade, o heterocicloalquilalquil ou heteroarilalquil é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, -CH₃, -CF₃ e -OCH₃.

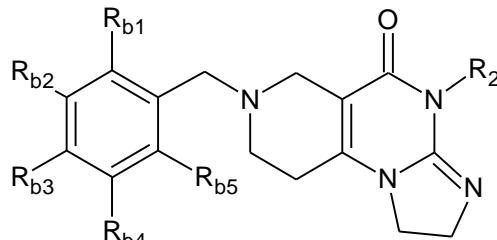
[00108] Numa modalidade, composto (10) tem a estrutura



em que R_{A1}, R_{A2}, R_{A3}, R_{A4}, R_{A5}, R_{B1}, R_{B2}, R_{B3}, R_{B4}, e R_{B5} são cada um independentemente selecionados a partir do grupo

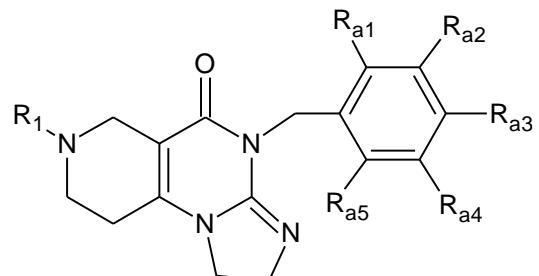
que consiste em X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, alquil C₂-C₄, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m, e C(O)OR^m; R^m e Rⁿ são independentemente selecionados a partir do hidrogênio ou um alquil C₁-C₄; e onde p é um número inteiro de 2 a 20 e X representa um halogênio.

[00109] Numa modalidade, composto (10) tem a estrutura



do composto (90) (90), em que R₂ é como definido acima, e em que R_{B1}, R_{B2}, R_{B3}, R_{B4}, e R_{B5} são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, alquil C₂-C₄, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m, e C(O)OR^m; R^m e Rⁿ são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou um alquil C₁-C₄; e onde p é um número inteiro de 2 a 20 e X representa um halogênio.

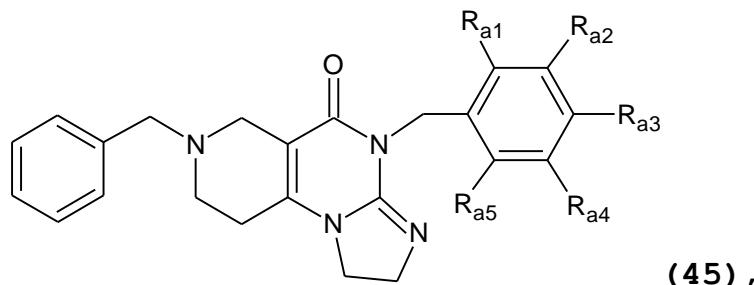
[00110] Numa modalidade, composto (10) tem a estrutura



do composto (40) (40), em que R₁ é como definido acima, e em que R_{A1}, R_{A2}, R_{A3}, R_{A4}, e R_{A5} são cada um independentemente selecionados a partir do

grupo que consiste em hidrogênio, X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, alquil C₂-C₄, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m, e C(O)OR^m; R^m e Rⁿ são independentemente selecionado a partir do hidrogênio ou um alquil C₁-C₄; e onde p é um número inteiro de 2 a 20 e X representa um halogênio. Numa modalidade, R₁ é um hidrogênio. Numa modalidade, R₁ é um arilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo benzil ou feniletil. Em uma modalidade, o arilalquil é substituído com alquil C₁₋₄, alcoxil, hidroxil C₁₋₄, alquil, ou halo per-halogenado, C₁₋₄. Numa modalidade, o benzil é substituído com um ou mais halogênios. Numa modalidade, o benzil é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, -CH₃, -CF₃, e -OCH₃. Numa modalidade, o benzil é substituído com um substituinte halogênio, *por exemplo*, um substituinte de flúor em posição orto ou para. Numa modalidade, o benzil é substituído com dois substituintes halogênios, *por exemplo*, substituintes de flúor em ambas as posições meta.

[00111] Numa modalidade, composto (40) tem a estrutura

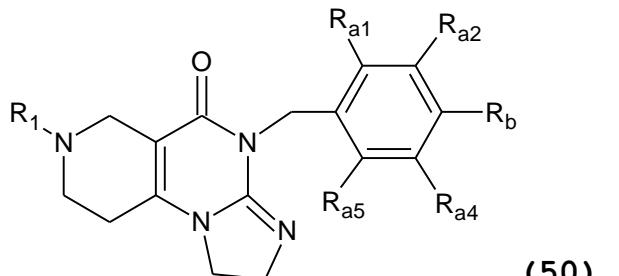


do composto (45) :

em que R_{A1}, R_{A2}, R_{A3}, R_{A4}, e R_{A5} são como definidos acima. Numa modalidade, o benzil é substituído com um ou mais halogênios. Em algumas modalidades, o benzil é

substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, e $-\text{OCH}_3$. Numa modalidade, $\text{R}_{\text{A}1}$ ou $\text{R}_{\text{A}5}$ é um halogênio, por exemplo, flúor. Em uma modalidade, ambos $\text{R}_{\text{A}2}$ ou $\text{R}_{\text{A}3}$ são halogênios, por exemplo, flúor, substituintes.

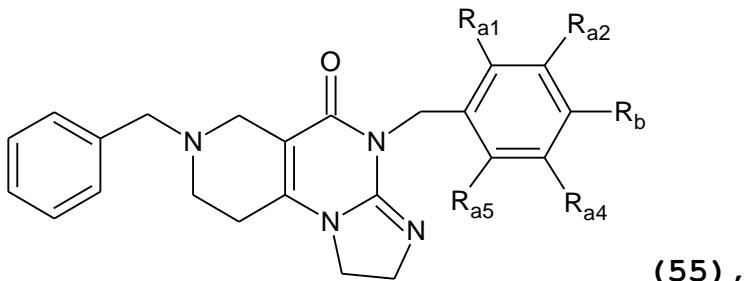
[00112] Em uma modalidade, o composto (10) tem a



estrutura do composto (50) em que R_1 é como definido acima, e em que R_b é selecionado a partir do grupo que consiste de X , $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alquil, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C(O)R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , C(O)R^m , e C(O)OR^m ; R^m e R^n são independentemente selecionados a partir do hidrogênio ou um alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$; e em que p é um inteiro de 2 à 20 e X representa um halogênio e em que $\text{R}_{\text{a}1}$, $\text{R}_{\text{a}2}$, $\text{R}_{\text{a}4}$, e $\text{R}_{\text{a}5}$ são cada um independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, X , $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alquil, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C(O)R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , C(O)R^m , e C(O)OR^m ; R^m e R^n são independentemente selecionado do hidrogênio ou um alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$; e em que p é um inteiro de 2 à 20 e X representa um halogênio. Numa modalidade, R_1 é um hidrogênio. Numa modalidade, R_1 é um arilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo benzil ou feniletil. Em uma modalidade, o

arilalquil é substituído com alquil C₁₋₄, alcoxil, hidroxil C₁₋₄, alquil, ou halo per-halogenado C₁₋₄. Numa modalidade, R_B é selecionado do grupo que consiste em halo, -CH₃, -CF₃ e -OCH₃. Numa modalidade, um ou mais de R_{A1}, R_{A2}, R_{A4}, e R_{A5} é selecionado do grupo que consiste em halo, -CH₃, -CF₃ e -OCH₃. Numa modalidade, R_{A1}, R_{A2}, R_{A4}, e R_{A5} são hidrogênio e R_B é selecionado do grupo que consiste em halo, -CH₃, -CF₃ e -OCH₃. Numa modalidade, R_B é um halogênio, *por exemplo*, flúor e R_{A1} é um metil. Numa modalidade, R_B é um flúor ou cloro, e R_{A2} é um flúor ou cloro. Numa modalidade, R_B é CF₃. Numa modalidade, R_B é -OCH₃. Numa modalidade, R_B é um cloro e R_{A1} é um cloro.

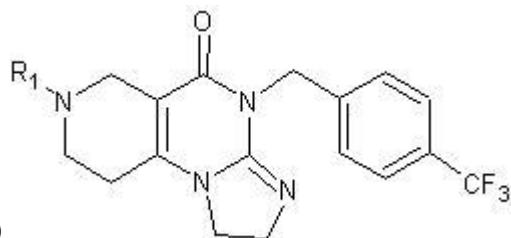
[00113] Numa modalidade, composto (50) tem a estrutura



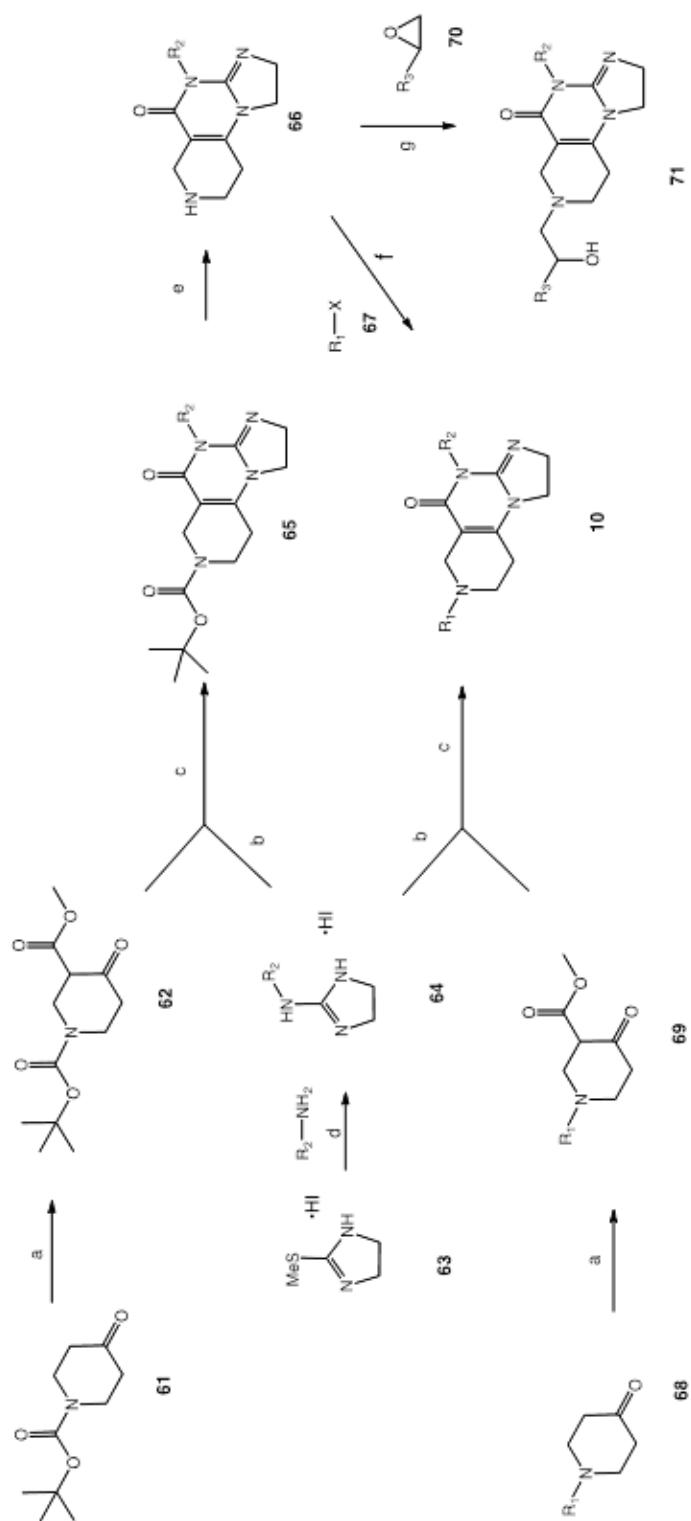
do composto (55) :

em que R_{A1}, R_{A2}, R_{A4}, R_{A5}, e R_B são como definidos acima. Numa modalidade, R_b é selecionado do grupo que consiste em halo, -CH₃, -CF₃, e -OCH₃. Numa modalidade, um ou mais de R_{A1}, R_{A2}, R_{A4}, e R_{A5} é selecionado do grupo que consiste em halo, -CH₃, -CF₃ e -OCH₃. Numa modalidade, R_{A1}, R_{A2}, R_{A4}, e R_{A5} são hidrogênio e R_B é selecionado do grupo que consiste em halo, -CH₃, -CF₃ e -OCH₃. Numa modalidade, R_B é um halogênio, *por exemplo*, flúor e R_{A1} é um metil. Numa modalidade, R_b é um flúor ou cloro, e R_{A2} é um flúor ou cloro. Numa modalidade, R_b é CF₃. Numa modalidade, R_b é -OCH₃. Numa modalidade, R_b é um cloro e R_{A1} é um cloro.

[00114] Numa modalidade, composto (10) tem a estrutura



do composto (60) (60). Em algumas modalidades, R₁ é um hidrogênio. Em algumas modalidades, R₁ é um arilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo benzil ou feniletil. Em algumas modalidades, R₁ é um heterocicloalquilalquil substituído ou não substituído, ou um heteroarilalquil substituído ou não substituído, tal como um CH₂- (2-tienil), CH₂- (3-tienil), CH₂-2-piridinil, CH₂-3-piridinil, CH₂-4-metil-2-tiazolil, CH₂-2-pirazinil, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazina), CH₂- (3-isoxazolidinil) e CH₂CH₂- (4-morfolinil). Em uma modalidade, o arilalquil é substituído com alquil C₁₋₄, alcoxil, hidroxil C₁₋₄, alquil, ou halo per-halogenado, C₁₋₄. Numa modalidade, o benzil é substituído com um ou mais halogênios. Em algumas modalidades, o benzil é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo (por exemplo, flúor) -CH₃, -CF₃ e -OCH₃. Numa modalidade, o benzil está substituído na posição para com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halo, -CH₃, -CF₃ e -OCH₃. Numa modalidade, R₁ é fluorofeniloxobutil ou hidroxifeniletil Esquema 3 ilustra a síntese de compostos de fórmula (10):



Métodos: a. NaH, carbamato de dimetil, tolueno, 80°C 4 h; b. 1N NaOH/CH₂Cl₂ para converter uma base livre, então aquece no dioxano a 70°C; c. 1-butanol/refluxo 3-6 h (Armadilha Dean-Stark) PPTS; d. dioxano a 70°C; e. HCl no dioxano -25°C – TA para gerar sal HCl; f. Na₂CO₃, DIEA a 80°C; g. NaOH/CH₂Cl₂ para tornar a base livre, em seguida refluxo de MeOH, 3,5h

Esquema 3

[00115] Compostos da fórmula **(10)** são sintetizados a partir de uma piperidona substituída, que é convertida pela reação com uma aminoimidazolina substituída para dar o composto do núcleo **(10)**. Existem duas rotas, uma na qual o R₁ substituinte está presente na piperidona (por exemplo, **68**). Nessa rota, **(68)** é acilado com carbonato de dimetil utilizando hidreto de sódio em tolueno a 80° C para formar éster de piperidona **(69)**. O sal de metiltioimidazolina HI comercialmente disponível **(63)** é feito reagir com uma amina em dioxano a 70° C para permitir o R₂amino-imidazolina substituída **(64)** como seu sal HI. Reação direta de **(64)** com éster de piperidona **(69)** em 1-butanol ao refluxo com remoção de água através de uma armadilha Dean-Stark ao longo de 3-6 h dá o composto tricílico **(10)**. Em uma variante deste esquema, a piperidona protegida com N-BOC **(61)** é convertido pelos mesmos métodos para o composto BOC protegido **(65)**, que é tratado com HCl em dioxano para remover o grupo BOC e depois convertido na base livre de **(66)** com NaOH 1 N com extração com cloreto de metileno. Tratamento subsequente de **(66)** com um halogeneto **(67)** ou epóxido **(70)** fornece o composto desejado **(10)**.

[00116] Os produtos em bruto podem ser purificados por cromatografia em coluna eluindo com cloreto de metileno: metanol ou por HPLC utilizando acetonitrila: TFA: H₂O para produzir os produtos finais como bases livres ou como sais de TFA. O tratamento das bases livres com HCl em dioxano ou a liofilização dos sais de TFA gera os produtos **(10)** como sais de HCl ou TFA. Alternativamente, a base livre pode ser tratada com outro ácido inorgânico

ou orgânico para formar outros sais, geralmente selecionados a partir dos que são conhecidos como sais farmaceuticamente aceitáveis. Os sais do composto (10) são geralmente sólidos e os exemplos foram cristalizados a partir de etanol ou outros solventes para dar cristais de alta qualidade. A estrutura tricíclica foi definitivamente confirmada no caso do composto (1) por uma estrutura de cristal de raio X e NMR.

[00117] O composto aqui descrito pode ser utilizado, com ou sem um ligante de aminoalquil (por exemplo, composto (33)), para identificar moléculas (por exemplo, proteínas) que interagem com eles em um contexto celular. A expressão desses alvos de ligação pode ser usada para prever a resposta ao composto (1) (ONC201) ou seus análogos (por exemplo, servem como biomarcadores). Além disso, estes compostos podem ser utilizados para pesquisar compostos anticancerígenos estruturalmente não relacionados utilizando ensaios de competição conhecidos na técnica para identificar fármacos capazes de comprovar a interação alvo com uma maior afinidade. Além disso, estas moléculas podem ter propriedades do fármaco que criam melhorias terapêuticas ou permitem aplicações terapêuticas adicionais alterando as propriedades do fármaco, incluindo, mas não limitado a farmacocinética, potência, segurança, biodistribuição ou metabolismo.

EXEMPLOS DO COMPOSTO (10)

Nº	ONC Número	R ₁	R ₂
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-tienil)

Nº	ONC Número	R ₁	R ₂
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-piperizina)	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)
34	ONC226	CH ₂ Ph	CH ₂ - (3-piridinil)
35	ONC222	CH ₂ Ph	CH ₂ - (3-isoxazolidinil)
36	ONC224	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ - (4-morfolinil)
37	ONC223	CH ₂ Ph	CH ₂ - (4-CH ₃ -Ph)
38	ONC221	H	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
73	ONC227	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
72	ONC225	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F, 4-CF ₃ -Ph)
74	ONC228	CH ₂ - (4-F-Ph)	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
75	ONC229	CH ₂ -(OCH ₃ -Ph)	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
76	ONC230	(4-F-Ph)-4-oxobutil	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
77	ONC231	CH ₂ -3-piridil	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
78	ONC232	CH ₂ -4-metil-2-tiazolil	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
79	ONC233	CH ₂ -2-pirazinil	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)
81	ONC234	CH ₂ - (3,4-di Cl-Ph)	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)

Nº	ONC Número	R ₁	R ₂
82	ONC235	CH ₂ -(4-Cl-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
83	ONC236	CH ₂ -3-tienil	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
84	ONC237	CH ₂ CH(OH)Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)

[00118] Conforme descrito no Exemplo 12 abaixo, o composto (1) com um ligante de aminoalquil (isto é, composto (33)) foi usado para identificar proteínas que interagem com o composto (1). Verificou-se que o composto (1) interage com proteínas envolvidas com metilação N6-metil-adenosina (m⁶A) de mRNA. Proteínas envolvidas com m⁶A modificação epigenética do mRNA inclui os da Tabela 1. Essas proteínas incluem aqueles que metilam a mRNA (RNA Writers), como METTL3, METTL14, WTAP e KIAA1429; aqueles que desmetilam m⁶A mRNA (RNA Erasers), como FTO e ALKBH5; bem como aqueles que reconhecem especificamente m⁶A RNA (RNA Readers), como YTHDF3, YTHDF2, YTHDF1, YTHDC1 e YTHDC2.

Tabela 1: M⁶A proteínas de metilação de mRNA

RNA Readers
YTHDF3
YTHDF2
YTHDF1
YTHDC1
YTHDC2

RNA Writers
METTL3
METTL14
WTAP
KIAA1429

RNA Erasers
FTO
ALKBH5

IV. AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE E EFICÁCIA DOS REGIMENTOS DE TRATAMENTO

[00119] A expressão de medição, as modificações pós-tradução ou os níveis de atividade ou mutações em eIF2-alfa, ATF4, CHOP, DR5 ou citoqueratina clivada ou total 18 podem ser usados para prever a resposta ou a sensibilidade a um método de tratamento aqui descrito e para identificar os indivíduos que provavelmente respondam a um método de tratamento aqui descrito, tal como o tratamento com o composto (1), seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um análogo deste. Além disso, a medição da expressão, modificações pós-tradução ou níveis de atividade ou mutações em eIF2-alfa, ATF4, CHOP, DR5 ou citoqueratina 18 clivada ou total pode ser usada para avaliar a eficácia ou monitorar um método de tratamento aqui descrito. Além disso, a medição da expressão, modificações pós-tradução ou níveis de atividade ou mutações em eIF2-alfa, ATF4, CHOP, DR5 ou citoqueratina 18 clivada ou total pode ser usada para a tela *in vivo*, *in vitro*, ou *em sílico* para compostos anticancerígenos estruturalmente não relacionados. Por exemplo, a competição e outros ensaios conhecidos na técnica podem ser usados para identificar fármacos capazes de superar a interação do alvo com uma maior afinidade para comparar as mudanças nesses níveis com as respectivas mudanças produzidas pelo composto (1) ou um análogo deste. Os ensaios também podem ser realizados em células vivas de mamíferos, que se aproximam mais dos efeitos de um determinado nível sérico de fármaco no

corpo ou em extratos microssomais preparados a partir de linhas celulares cultivadas.

[00120] Em algumas modalidades, o sujeito tem, ou está em risco de ter câncer. Em algumas modalidades, o regime de tratamento compreende administrar uma quantidade eficaz de composto (1) ou composto (10) ou um análogo deste. Em algumas modalidades, o regime de tratamento compreende administrar uma quantidade eficaz de composto (1). Em algumas modalidades, o regime de tratamento compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (10). Em algumas modalidades, o composto da fórmula (10) é um composto da fórmula (40), *por exemplo*, um composto da fórmula (45). Em algumas modalidades, um composto da fórmula (10) é um composto da fórmula (50), *por exemplo*, um composto da fórmula (55). Em algumas modalidades, o composto da fórmula (10) é um composto da fórmula (80). Em algumas modalidades, o composto da fórmula (10) é um composto da fórmula (90). Em algumas modalidades, o composto da fórmula (10) é um composto da fórmula (60). Em algumas modalidades, os análogos do composto (1) têm uma estrutura selecionada a partir das estruturas do composto (25), composto (26), composto (27), composto (28), composto (29), composto (30), ou composto (31).

[00121] Os níveis para um padrão pré-determinado podem ser, *por exemplo*, os níveis médio ou médio medidos nas amostras dos indivíduos. Os níveis para um padrão pré-determinado podem ser medidos nas condições experimentais semelhantes ou substancialmente similares que na medição da amostra do sujeito. Os níveis para o

padrão pré-determinado podem ser obtidos de indivíduos que respondem ao tratamento com composto (1) ou composto (10) ou um análogo deste. Numa modalidade, o padrão pré-determinado é obtido de sujeitos que respondem ao tratamento com o composto e se os níveis na amostra do sujeito são semelhantes aos do padrão, então o sujeito pode ser classificado como suscetível de ser responsivo ao tratamento. Os níveis para o padrão pré-determinado podem ser obtidos de indivíduos que não respondem ao tratamento com o composto. Numa modalidade, o padrão pré-determinado é obtido de sujeitos que não respondem ao tratamento com o composto e se os níveis na amostra do sujeito são diferentes (por exemplo, regulados para cima ou para baixo) do que aqueles no pré - padrão determinado, então o sujeito pode ser classificado como suscetível de responder ao tratamento. Os níveis para o padrão pré-determinado podem ser obtidos a partir de indivíduos saudáveis normais.

[00122] Os ensaios imunológicos podem ser utilizados para ensaiar os níveis de proteína ou metilação numa amostra, incluindo, mas não limitado ao ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), ensaio de imunofiltração enzimática (ELIFA), citometria de fluxo, imunotransferência, imunoprecipitação, imuno-histoquímica, imunocitoquímica, imunoensaio luminescente (LIA), imunoensaio fluorescente (FIA) e radioimunoensaio. m⁶A os níveis de metilação de mRNA numa amostra podem ser obtidos por imunoprecipitação com RNA metilado (Me-RIP)) ou outros ensaios bioquímicos quantitativos conhecidos na técnica.

[00123] As mutações de ácido nucleico podem ser determinadas por qualquer um de vários procedimentos conhecidos. Por exemplo, uma amostra biológica de um indivíduo pode primeiro ser obtida. Tais amostras biológicas incluem, mas não estão limitadas a um fluido corporal (como urina, saliva, plasma ou soro) ou uma amostra de tecido (como uma amostra de tecido bucal ou célula bucal). A amostra biológica pode então ser sequenciada ou digitalizada usando métodos conhecidos. Por exemplo, matrizes de DNA podem ser usadas para analisar pelo menos uma porção da sequência genômica do sujeito. Além disso, podem ser utilizadas informações de sequência do genoma total ou parcial. Tais sequências podem ser determinadas usando métodos de sequenciamento padrão, incluindo terminação em cadeia (didesoxinucleotídeo de Sanger), sequenciamento de terminação de corante e sequenciamento SOLID™ (Applied Biosystems). As sequências do genoma inteiro podem ser cortadas por enzimas de restrição ou cortadas (mecanicamente) em fragmentos mais curtos para sequenciamento. As sequências de DNA podem também ser amplificadas utilizando métodos conhecidos tais como métodos de clonagem por PCR e baseados no vetor (por exemplo, *Escherichia coli*). Numa modalidade, pelo menos uma porção do material genético de um sujeito (por exemplo, DNA, RNA, mRNA, cDNA, outras bases de nucleotídeos ou os derivados destes) são escaneados ou sequenciados usando, por exemplo, sequenciadores de DNA convencionais ou tecnologias baseadas em chips, para

identificar a presença ou ausência de mutações ou as variações de número de cópias.

[00124] Num aspecto, aqui fornecido são métodos para identificar e tratar um sujeito com uma condição e quem é suscetível de responder a um regime de tratamento descrito aqui. Em uma modalidade, o método compreende (i) identificar se um sujeito com uma condição é suscetível de responder a um regime de tratamento aqui descrito; e (ii) tratar com o regime de tratamento um sujeito determinado que seja sensível a esse regime de tratamento. Numa modalidade, o sujeito tem ou está em risco de ter câncer. Em algumas modalidades, o regime de tratamento compreende administrar uma quantidade eficaz de composto (1) ou composto (10) ou um análogo deste. Em algumas modalidades, o regime de tratamento compreende administrar uma quantidade eficaz de composto (1). Em algumas modalidades, o regime de tratamento compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (10). Em algumas modalidades, o composto da fórmula (10) é um composto da fórmula (40), *por exemplo*, um composto da fórmula (45). Em algumas modalidades, um composto da fórmula (10) é um composto da fórmula (50), *por exemplo*, um composto da fórmula (55). Em algumas modalidades, o composto da fórmula (10) é um composto da fórmula (80). Em algumas modalidades, o composto da fórmula (10) é um composto da fórmula (90). Em algumas modalidades, o composto da fórmula (10) é um composto da fórmula (60). Em algumas modalidades, os análogos do composto (1) têm uma estrutura selecionada a partir das estruturas do composto (25), composto (26), composto

(27), composto (28), composto (29), composto (30), ou composto (31).

[00125] Os níveis para um padrão pré-determinado podem ser, por exemplo, os níveis médio ou médio medidos nas amostras dos indivíduos. Os níveis para um padrão pré-determinado podem ser medidos nas condições experimentais semelhantes ou substancialmente similares que na medição da amostra do sujeito. Os níveis para o padrão pré-determinado podem ser obtidos de indivíduos que respondem ao tratamento com composto (1) ou composto (10) ou um análogo deste. Numa modalidade, o padrão pré-determinado é obtido de sujeitos que respondem ao tratamento com o composto e se os níveis na amostra do sujeito são semelhantes aos do padrão, então o sujeito pode ser classificado como suscetível de ser responsivo ao tratamento. Os níveis para o padrão pré-determinado podem ser obtidos de indivíduos que não respondem ao tratamento com o composto. Numa modalidade, o padrão pré-determinado é obtido de sujeitos que não respondem ao tratamento com o composto e se os níveis na amostra do sujeito são diferentes (por exemplo, regulados para cima ou para baixo) do que aqueles no pré - padrão determinado, então o sujeito pode ser classificado como suscetível de responder ao tratamento. Os níveis para o padrão pré-determinado podem ser obtidos a partir de indivíduos saudáveis normais. Os imunoensaios podem ser usados para testar os níveis de proteína em uma amostra.

[00126] Num aspecto, aqui fornecido são métodos para tratar e avaliar a eficácia de um tratamento em um sujeito com uma condição. Em algumas modalidades, o

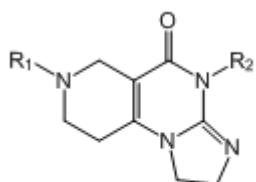
método comprehende (i) tratar o sujeito de acordo com um método de tratamento aqui descrito (ii) avaliar como aqui descrito a eficácia do tratamento. Em algumas modalidades, o sujeito tem, ou está em risco de ter câncer. Em algumas modalidades, o regime de tratamento comprehende administrar uma quantidade eficaz de composto (1) ou composto (10) ou um análogo deste. Em algumas modalidades, o regime de tratamento comprehende administrar uma quantidade eficaz de composto (1). Em algumas modalidades, o regime de tratamento comprehende a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (10). Em algumas modalidades, o composto da fórmula (10) é um composto da fórmula (40), *por exemplo*, um composto da fórmula (45). Em algumas modalidades, um composto da fórmula (10) é um composto da fórmula (50), *por exemplo*, um composto da fórmula (55). Em algumas modalidades, o composto da fórmula (10) é um composto da fórmula (80). Em algumas modalidades, o composto da fórmula (10) é um composto da fórmula (90). Em algumas modalidades, o composto da fórmula (10) é um composto da fórmula (60). Em algumas modalidades, os análogos do composto (1) têm uma estrutura selecionada a partir das estruturas do composto (25), composto (26), composto (27), composto (28), composto (29), composto (30), ou composto (31).

[00127] Outras condições que podem ser adequadas para os métodos aqui descritos incluem, mas não estão limitadas ao Transtorno de Déficit de Atenção; Vício; Epilepsia; Infecção viral; Inflamação; Doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, doença de

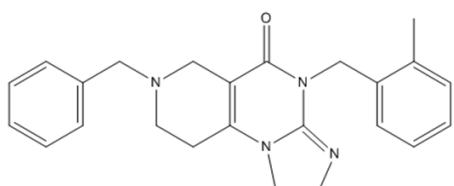
Parkinson, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica; Doenças cardiovasculares como doença arterial coronariana, cardiomiopatia, doença cardíaca hipertensiva, insuficiência cardíaca, cardiopatia pulmonar, disritmias cardíacas, doença cardíaca inflamatória, endocardite, cardiomegalia inflamatória, miocardite, doença cardíaca valvular, doença cerebrovascular, doença arterial periférica, doença cardíaca congênita, doença cardíaca reumática; Diabetes; e amiloidose de cadeia leve.

V. COMPOSIÇÕES

[00128] Num aspecto, composições farmacêuticas são providas, compreendendo compostos da fórmula



(10) : (10) ou da fórmula (1) :



(1) e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Numa modalidade, a composição farmacêutica compreende um sal farmaceuticamente aceitável do composto. Numa modalidade, o sal é um mono-sal farmaceuticamente aceitável do composto. Numa modalidade, o sal é um di-sal farmaceuticamente aceitável do composto. Numa modalidade, o sal é um mono- ou multi-sal farmaceuticamente aceitável (por exemplo, um di-sal ou

tri-sal) deste selecionado do grupo que consiste em cloridrato, bromidrato, hidrogenossulfato, sulfatos, fosfatos, fumaratos, succinatos, oxalatos e lactatos, bissulfatos, hidroxil, tartarato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, malato, maleato, sulfato de fumarato, metilsulfonato, formiato, acetato e carboxilato. Numa modalidade, o sal é um sal farmaceuticamente aceitável selecionado do grupo que consiste em sulfato de p-tolueno, benzenossulfonato, citrato, metanossulfonato, oxalato, succinato, tartarato, fumarato e maleato. Numa modalidade, o sal é um sal farmaceuticamente aceitável selecionado do grupo consistindo amônio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, zinco, lítio e/ou com contra-íons tais como os contra-íons metilamino, dimetilamino, dietilamino e trietilamino. Numa modalidade, o sal é a. Sal di-cloridrato ou um sal di-bromidrato do composto.

[00129] Composto **(1)** tem a mesma estrutura química que seria revelada pela análise estrutural (*por exemplo, NMR, difração de raios X*) do composto NSC 350625, disponível no National Cancer Institute's Developmental Therapeutics Program Repository.

[00130] Numa modalidade, a composição farmacêutica inclui um di-sal (*por exemplo, um sal di-cloridrato*) do composto **(1)** ou um análogo deste (*por exemplo, um composto da fórmula **(10)***). Sais (*por exemplo, di-sais ou tri-sais*) de um análogo do composto **(1)** pode ser preparado a partir de um análogo de composto **(1)**, que pode ser sintetizado como aqui descrito, ou usando

metodologia de síntese química padrão conhecida por um versado na técnica.

[00131] Numa modalidade, a composição farmacêutica inclui pelo menos um transportador farmaceuticamente aceitável. Transportadores farmaceuticamente aceitáveis adequados, incluem, mas não estão limitados àqueles encontrados no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7th edition, edited by Raymond C. Rowe *et al.*, American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London; and earlier editions. Exemplos de transportadores farmaceuticamente aceitáveis, métodos para a preparação de composições farmacêuticas e várias formas de dosagem, bem como os modos de administração são bem conhecidos na técnica, por exemplo, conforme detalhado nas *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, edited by Larry L. Augsburger & Stephen W. Hoag., London: Informa Healthcare, 2008; and in L. V. Allen, Jr. *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 8th Ed., Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; A. R. Gennaro, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed., 2005, particularly chapter 89; and J. G. Hardman *et al.*, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill Professional, 10th ed., 2001.

[00132] Em uma modalidade, a composição farmacológica é formulada para administração ocular. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas são formuladas para administração tópica. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas são formuladas como gotas, pomadas ou

líquidos. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas incluem veículos farmacêuticos convencionais tais como bases aquosas, pulverulentas ou oleosas, espessantes ou semelhantes.

[00133] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é uma formulação para administração intravenosa. Numa modalidade, a formulação intravenosa compreende um composto da fórmula **(10)**, ou seu sal farmaceuticamente aceitável dissolvido num solvente. Em uma modalidade, o solvente compreende água. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui a composto ou seu sal numa concentração de cerca de 0,05, cerca de 0,25, cerca de 0,5, cerca de 2,5, cerca de 5, cerca de 25 ou cerca de 50 mg/mL. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui o composto ou seu sal numa concentração de cerca de 0,05, 0,5 ou 5 mg/mL a cerca de 1, 10 ou 100 mg/mL. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui de cerca de 0,005% 0,05%, ou 0,5% a cerca de 0,1%, 1% ou 10% da composto ou seu sal. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui cerca de 0,05%, 0,5% ou 5% da composto ou seu sal. Em algumas modalidades, a formulação intravenosa inclui uma concentração maior ou menor do composto ou seu sal.

[00134] Em algumas modalidades, a formulação intravenosa tem um pH de cerca de 3. Numa modalidade, a formulação intravenosa é ajustada para pH 3 com um tampão fosfato. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui dextrose ou cloreto de sódio. Numa modalidade, a formulação intravenosa incluindo o composto ou seu sal numa concentração de cerca de 5

mg/mL e pH 3 e forma uma solução estável. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui o composto ou seu sal em uma modalidade de cerca de 5 mg/mL e pH <5 e forma uma solução estável. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui o composto ou seu sal e um ou mais antioxidantes. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui uma mistura de sal mono- e di-cloridrato do composto. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui o composto ou seu sal como uma solução a 1% numa concentração de cerca de 10 mg/mL. Por exemplo, a formulação intravenosa é uma solução com um pH de cerca de 3,3. Numa modalidade, o pH é inferior a 4,0.

[00135] Numa modalidade, a composição farmacêutica ainda inclui um transportador farmaceuticamente aceitável. Numa modalidade, um veículo farmaceuticamente aceitável adequado inclui um óleo. Numa modalidade, um veículo farmaceuticamente aceitável adequado inclui água estéril. Numa modalidade, um veículo adequado farmaceuticamente aceitável inclui um veículo aquoso. Em algumas modalidades, a formulação intravenosa inclui dextrose e/ou sódio.

[00136] Numa modalidade, a formulação intravenosa compreende composto (1) ou um análogo deste ou um sal di-cloridrato do mesmo dissolvido em água a 25 mg/mL. Numa modalidade, a formulação intravenosa é ajustada para pH 3 com tampão fosfato. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui dextrose ou cloreto de sódio. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui uma concentração mais elevada ou mais baixa do sal di-

cloridrato de composto (1) ou um análogo deste. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui composto (1) ou um análogo deste ou seu sal di-cloridrato a uma concentração de cerca de 5 mg/mL. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui composto (1) ou um análogo deste ou seu sal di-cloridrato numa concentração de cerca de 5 mg/mL e pH 3 forma uma solução estável. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui composto (1) ou um análogo deste ou seu sal di-cloridrato numa concentração de cerca de 5 mg/mL e pH <5 e forma uma solução estável. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui composto (1) ou um análogo deste ou seu sal di-cloridrato e um ou mais antioxidantes. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui uma mistura de sal mono- e di-cloridrato do composto (1) ou um análogo deste. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui composto (1) ou um análogo deste ou seu sal di-cloridrato como uma solução a 1% numa concentração de cerca de 10 mg/mL. Por exemplo, a formulação intravenosa é uma solução com um pH de cerca de 3,3. Numa modalidade, o pH é inferior a 4,0.

[00137] Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui de cerca de 0,5% a cerca de 10% (ou de cerca de 5 mg/mL a cerca de 100 mg/mL) do composto (1) ou um análogo deste ou seudi-sal. Numa modalidade, a formulação intravenosa inclui de cerca de 5% (ou cerca de 50 mg/mL) do composto (1) ou um análogo deste ou seudi-sal. Numa modalidade, a taxa de infusão intravenosa pode ser retardada para diminuir os efeitos

secundários do composto (1) ou um análogo deste ou seudi-sal.

[00138] Numa modalidade, a composição farmacêutica comprehende cerca de 0,1-99% de um sal do composto (1) ou um análogo deste; e um veículo farmaceuticamente aceitável, por exemplo, um óleo ou uma água estéril ou outros veículos aquosos. Numa modalidade, a composição farmacêutica comprehende um mono ou di-sal do composto (1) ou um análogo deste numa gama de cerca de 5% a cerca de 50% para as formas de dosagem oral.

[00139] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica inclui um antioxidante. Os antioxidantes adequados incluem: derivados de ácido ascórbico tais como ácido ascórbico, ácido eritórbico, ascorbato de sódio, derivados de tiol tais como tioglicerol, cisteína, acetilcisteína, cistina, ditioeritreol, ditiotreitol, glutationa, tocoferóis, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), sais de ácido sulfuroso tais como sulfato de sódio, bissulfito de sódio, bissulfito de acetona e sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de sódio, formaldeído sulfoxilato de sódio e tiossulfato de sódio, ácido nordihidroguaiárico. Deve notar-se que os antioxidantes utilizados para formulações aquosas tipicamente incluem: sulfito de sódio, metabissulfito de sódio, formaldeído sulfóxilato de sódio e ácido ascórbico e suas combinações, enquanto os antioxidantes utilizados nas soluções à base de óleo, solventes orgânicos incluem hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisole butilado (BHA) e galato de propil e suas combinações. Ainda noutras modalidades, um

antioxidante pode ser um ou mais de um flavonoide, uma isoflavona, monotioolícerol, L-cisteína, ácido tioglicólico, α -tocoferol, 6-palmitato de ácido ascórbico, ácido dihidrolipoico, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisole butilado (BHA), vitamina E, galato de propil, β -caroteno, ácido ascórbico. Os antioxidantes podem tipicamente ser utilizados em cerca de 0,1% a 1,0% em peso, mais tipicamente cerca de 0,2%.

[00140] Numa modalidade, a composição farmacêutica inclui composto (1) ou composto (10) ou um análogo deste ou seu sal farmaceuticamente aceitável e pelo menos um outro agente terapêutico. Por exemplo, o outro agente terapêutico é selecionado do grupo que consiste em análogos hormonais e antihormonas, inibidores de aromatase, agonistas e antagonistas de LHRH, inibidores de fatores de crescimento, anticorpos do fator de crescimento, anticorpos do receptor do fator de crescimento, inibidores da tirosina quinase; antimetabolitos; antibióticos antitumorais; derivados da platina; agentes de alquilação; agentes antimitóticos; inibidores da tubulina; inibidores de PARP, inibidores da topoisomerasa, inibidores da serina/treonina quinase, inibidores da tirosina quinase, inibidores da interação proteína protéica, inibidores da RAF, inibidores do MEK, inibidores do ERK, inibidores do IGF-1R, inibidores do receptor ErbB, análogos da rapamicina, inibidores do BTK, inibidores do CRM1 (por exemplo, KPT185), moduladores P53 (por exemplo, Nutlins), antiangiogênicos (por exemplo, axitinib, afibbercept, sorafenib e regorafenib), amifostina, anagrelid,

clodronat, filgrastina, interferon, interferon alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisole, mesna, mitotano, pamidronato e porfímero, 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxi-citidina, 2-metoxi-estradiol, 2C4,3-aleta, 131 -1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamptotecina, 16-aza-epotilonina B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleucina, alitretina, allovectina-7, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapiração, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aranose, arglabina, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, 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-703988, AXL-1717, AZD -8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastin, AZD-2014, azacitidina, azaepotilonina B, azonafida, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrato biricodar, 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 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, ácido bleomicínico, bleomicina A, bleomicina B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostalicina, busulfano, BYL-719, CA-4 prodrug, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxiftalatoplacina, CCl-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflafotina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotriánisene,

cilengitide, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colchicin, combretastatina A4, inibidores COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP-37, anticorpos monoclonais CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinoxorrubicina, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorubicina, desoxirubicina, desoxicofomicina, depsiptídeo, desoxepotilona B, dexametasona, dexrazoxaneto, dietilstilbestrol, diflomotecano, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazole, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotídeo, efaproxiral, eflornitina, inibidores de EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitrucina, epotilona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etinilcitidina, etinilestradiol, exatecano, mesilato de exatecano, exemestano, exisulido, fenretinido, figitumumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, malolato de gálio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecan, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, imunogênio G17DT, GMK, GPX-100, Vacinas gp100-peptídeo, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herceptina, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurônico, hidroxiureia, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibrutinib, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), imunol, indisulam, interferon

alfa-2a, interferon alfa- 2b, interferon alfa-2b peguilado, interleucina-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatina, irofulven, isohomohalicondrina-B, isoflavone, isotretinoïn, ixabepilone, JRX-2, JSF-154, J-107088, esgotos conjugados, kahalid F, ketoconazole, KW-2170, KW-2450, lobaplatina, leflunomida, lenograstim, leuprolide, leuporelina, lexitronam, LGD-1550, linezolid, lutetium texaphyrin, lometrexol, losoxantrone, LU 223651, luruteca, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, mecloroetamina, inibidores de MEK, MEK-162, metiltestosteron, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodronico, mitomicina, mivobulina, MK -2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf em gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, O6-benzilguanina, oblimersen, omeprazole, oncofage, oncovEXGM-CSF, ormiplatin, ortataxel, anticorpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticorpos 4-1BB, oxantrazole, pegafilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticorpos PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel estabilizado com albumina, PEP-005, PF-05197281, PF- 05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosina, perillalcool, pertuzumab, inibidores de PI3K, inibidores de PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatina, pivaloiloxybutilbutirato,

pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprênico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetron, ranpirnase, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, análogos rebecamicina, inibidores da tirosina quinase receptora (RTK), regorafenib, revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-MAb, rababato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO -31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazone, rubitecan, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicina, SAHA, sargramostim, satraplatina, 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, espiroplatina, esqualamina, ácido suberanilohidroxâmico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporf em Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, propionato testosterona, tesmilifeno, tetraplatina, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, theralux, terarubicina, timofasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofin, trabectedina, TransMID-107, ácido transretinico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, triciribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocidina, valrubicin, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizin, 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-4190,

ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosuquidar, e suas combinações.

[00141] Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um análogo hormonal, uma antihormona ou ambos selecionados do grupo que consiste em tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrante, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximeterona, medroxi-progesterona, octreotida e suas combinações. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais agonistas e/ou antagonistas de LHRH selecionados do grupo que consiste em acetato de goserelina, acetato de luprolida, pamoato de triptorelina e suas combinações e em que os antagonistas de LHRH são selecionados do grupo que consiste em Degarelix, Cetrorelix, Abarelix, Ozarelix, Degarelix. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais inibidores do fator de crescimento selecionados do grupo que consiste em inibidores de: fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fatores de crescimento semelhantes a insulina (IGF), fator de crescimento epidérmico humano (HER) e fator de crescimento de hepatócitos (HGF). Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais inibidores do fator de crescimento epidérmico humano selecionados do grupo que consiste em HER2, HER3 e HER4. Numa modalidade, o outro

agente terapêutico compreende um ou mais inibidores de tirosina quinase selecionados do grupo que consiste em cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib e trastuzumab e suas combinações. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais inibidores de aromatase selecionados do grupo que consiste em anastrozol, letrozol, liarozole, vorozole, exemestano, atamestano e suas combinações. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais antimetabolitos que são antifolatos selecionados do grupo que consiste em análogos de metotrexato, raltitrexed e pirimidina. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais antimetabolitos que são análogos de pirimidina selecionados do grupo que consiste em 5-fluorouracil, capecitabina e gemcitabina. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais antimetabolitos que são análogos de purina e/ou adenosina selecionados do grupo que consiste em mercaptopurina, tioguanina, cladribina e pentostatina, citarabina, fludarabina e suas combinações. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais antibióticos antitumorais selecionados do grupo que consiste em antraciclinas, doxorrubicina, daunorrubicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina e suas combinações. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais derivados de platina selecionados do grupo que consiste em cisplatina, oxaliplatina, carboplatina e suas combinações. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou

mais agentes de alquilação selecionados do grupo que consiste em estramustina, mecloretamina, melphalan, clorambucil, busulfan, dacarbazin, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas, e suas combinações. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende nitrosoureas selecionadas do grupo que consiste em carmustina, lomustina, tiotepa e suas combinações. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende agentes antimitóticos selecionados do grupo que consiste em alcaloides Vinca e taxanos. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais taxanos selecionados do grupo que consiste em paclitaxel, docetaxel e suas combinações. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais alcaloides de Vinca selecionados do grupo que consiste em vinblastina, vindesina, vinorelina, vincristina e suas combinações. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais inibidores de topoisomerase que são epipodofilotoxinas. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende uma ou mais epipodofilotoxinas selecionados do grupo que consiste em etoposídeo e etopofos, teniposídeo, amsacrina, topotecano, irinotecano, mitoxantron e suas combinações. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais inibidores de quinase serina/treonina selecionados do grupo que consiste em inibidores de PDK1, inibidores de B-Raf, inibidores de mTOR, inibidores de mTORC1, inibidores de PI3K, inibidores de mTOR/PI3K duplos, inibidores de STK 33, inibidores de AKT, inibidores de PLK 1, inibidores de

CDKs, inibidores de quinase Aurora e suas combinações. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais inibidores de tirosina quinase que são inibidores de PTK2/FAK. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais inibidores da interação da proteína proteica selecionados do grupo que consiste em IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX e suas combinações. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais análogos de rapamicina selecionados do grupo que consiste em everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus e suas combinações. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais agentes terapêuticos selecionados do grupo que consiste em amifostina, anagelídeo, clodronato, filgrastina, interferon, interferon alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisole, mesna, mitotano, pamidronato e porfímero e suas combinações. Numa modalidade, o outro agente terapêutico compreende um ou mais agentes terapêuticos selecionados do grupo que consiste em 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxi-citidina, 2-metoxi-estradiol, 2C4.3-aletina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleucina, alitretinoína, alovectina-7, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina aranose, arglabin, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, 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-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-

6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastin, AZD-2014, azacitidina, azaepotilona B, azonafide, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrato biricodar, 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 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, ácido bleomicínico, bleomicina A, bleomicina B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostallicina, busulfano, BYL-719, pró-fármaco CA-4, CA-4, CapCell, Calcitriol, canertinib, canfilosfamida, capecitabina, carboxiftalatoplatina, CCL-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflantonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO- 4987655, clorotrianiseno, cilengitide, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, inibidores de COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, criptoficina CMT-3 52, CTP-37, anticorpos monoclonais CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinooxorrubicina, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorubicina, desoxirubicina, desoxicofomicina, depsiptídeo, desoxepotilona B, dexametasona, dexrazoxaneto, dietilstilbestrol, diflomotecano, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazole, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotídeo efaproxiral, eflornitina, inibidores de EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzida de enzima, elsamitrucina, epotilona B, epratuzumab, ER-86526,

erlotinib, ET-18-0CH3, etinilcxitidina, etinilestradiol, exatecano, mesilato de exatecano, exemestano, exisulind, fenretinido, figitumumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, malolato de gálio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecan, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC -0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, imunogênio G17DT, GMK, GPX-100, vacinas gp100-peptídeo, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK- 2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herceptina, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurônico, hidroxiureia, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibrutinib, ibritumomab, idatrexato, idestrol, IDN-5109, IGF- 1R inibidores, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), imunol, indisulam, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-2b peguilado, interleucina-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, Ionafarnib, ipilimumab, iproplatina, irofulven, isohomohalicondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrogénios conjugados, kalalid F, cetoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatina, leflunomida, Lenograstim, leuprolide, leuporelin, lexitronam, LGD-1550, linezolid, lutetium texaphyrin, lometrexol, losoxantrone, LU 223651, lurtoteca, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, mechloroethamine, inibidores de MEK, MEK-162, metiltestosteron, metilprednisolone, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodrónico,

mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf em gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, O6 -benzilguanina, oblimersen, omeprazole, oncofage, oncoVEXGM-CSF, ormiplatina, ortataxel, anticorpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticorpos 4-1BB, oxantrazole, estrogênio, panitumumab, patupilona, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204 , PDO325901, anticorpos PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel estabilizado com albumina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib pemetrexed, pentrix, perifosina, perillilalcohol, pertuzumab, inibidores de PI3K, inibidores de PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT- 33597, PX-866, picoplatina, pivaloiloxybutilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprênico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetron, ranpirnase, RDEA-119/BAY 869766 , RDEA-436, análogos de rebecamicina, inibidores de tirosina quinase receptora (RTK), revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-MAb, rinfabato, risedronato, rituxi Mab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecan, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicina, SAHA, sargramostim, satraplatina, 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, espiroplatina, esqualamina, ácido suberanilohidroxâmico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedalina, talfatofin, tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, propionato de testosterona de tesmilifeno, tetraplatina, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, theralux, terarubicina, timofasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofin, trabectedina, TransMID-107, ácido transretinico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, 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-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosuquidar e suas combinações.

[00142] Em uma modalidade, o outro agente terapêutico compreende um esteroide. Os esteroides incluem, mas não estão limitados a, dexametasona, prednisolona, prednisolona de metil, prednisona, hidrocortisona, triamcinolona, betametasona e cortivazol. Em uma modalidade, o outro agente terapêutico compreende um anti-emético. Os antieméticos incluem, mas não estão limitados aos agonistas do receptor 5-HT3 (*por exemplo*, dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron e mirtazapina), agonistas de dopamina (*por exemplo*, domperidona, olanzapina, droperidol,

haloperidol, clorpromazina, proclorperazina, alizaprida, proclorperazina e metoclopramida), antagonistas dos receptores NK1 (por exemplo, aprepitant e casopitant), anti-histamínicos (tais como ciclizina, difenidramina, dimenhidrinato, doxilamina, meclizina, prometazina, hidroxizina), cannabinoides (por exemplo, cannabis, dronabinol, nabilona e sativex), benzodiazepinas (por exemplo, midazolam e lorazepam), anticolinérgicos (por exemplo, Hyoscine), trimetobenzamida, gengibre, emetrol, propofol, menta, muscimol e ajwain.

[00143] Em algumas modalidades, o outro agente terapêutico compreende um agente anticancerígeno, que inclui um inibidor mitótico. Numa modalidade, o inibidor mitótico inclui um taxano. Numa modalidade, o inibidor mitótico inclui um taxano selecionado do grupo que consiste em paclitaxel e docetaxel.

[00144] Numa modalidade, a composição farmacêutica inclui composto (1) ou composto (10) ou seuanálogo, ou seu sal farmaceuticamente aceitável; e pelo menos um agente anticancerígeno, que inclui, sem limitação, uma ou mais acivicina, aclarubicina, acodazole, acronina, adozelesina, aldesleucina, alitretinoína, alopurinol, altretamina, ambomicina, ametantrona, amifostina, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antraquinina trióxido de arsênio, asparaginase, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bevacizumab, bicalutamida, bisantreno, dimesilato de bisnafeto, bizelesina, bleomicina, brequinar, bropirimina, bussulfano, cactinomicina, calusterona, capecitabina, caracemida, carbetimer,

carboplatina, carmustina, carubicina, carzelesina, cedefingol, celecoxib, clorambucil, cirolemicina, cisplatina, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, dexormaplatina, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorrubicina, droloxifeno, dromostanolona, duazomicina, edatrexato, eflomitina, elsitripanina, enloplatina, enpromato, epipropidina, epirrubicina, erbulozole, esorubicina, estramustina, etanidazol, etoposídeo, etoprina fadrozol, fazarabina, fenretinido, floxuridina, fludarabina, fluorouracil, flurocitabina, fosquidona, fostriecina, fulvestrante, gemcitabina, hidroxiureia, idarubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleucina II (IL-2, incluindo interleucina II recombinante ou rIL2), interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta-1a, interferon gama-1b, iproplatina, irinotecano, lanreotídeo, letrozol, leuprolida, liarótole, lometrexol, lomustina, losoxantrona, masoprolol, maitansina, cloridrato de mecloretamina, megestrol, acetato de melengestrol, melfalan, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metoprina, meturedepa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomicina, mitomicina, mitosper, mitotanina, mitoxantrona, ácido micofenólico, nclarabina, nocodazol, nogalamicina, ormnplatina, oxisurano, paclitaxel, pegaspargase, peliomicina, pentamustina, peplomicina, perfosfamida, pipobromano, pipossulfão, cloridrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfímero,

porfirromicina, prednimustina, procarbazina, puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, semustina, simotrazeno, sparfosato, sparsomicina, espirogermanium, espiromustina, espiroplatina, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, talisomicina, tamoxifeno, tecogalano, tegafur, teloxantrona, temoporfin, teniposídeo, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, topotecano, toremifeno, trestolona, triciribina, trimetrexato, triptorelina, tubulozole, uracile mostarda, uredepa, vapreotídeo, verteporfina, vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, vinepidina, vingilato, vinteurosina, vinorelbina, vinrossidina, vinzolidina, vorozol, zeniplatina, zinostatina, zoledronato, zorubicina e suas combinações.

[00145] Exemplos de agentes anti-câncer adequados incluem, mas não estão limitados àqueles descritos Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., edited by Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman, McGraw Hill Professional, 2010.

[00146] Em algumas modalidades exemplificativas, a composição farmacêutica inclui um sal (por exemplo, um mono ou di-sal) de composto (1) ou composto (10) ou um análogo deste e pelo menos um outro agente terapêutico, em que o outro agente terapêutico compreende um agente anti-angiogênico. Por exemplo, o agente anti-angiogênico é bevacizumab. Numa modalidade, o agente anti-angiogênico é selecionado do grupo que consiste em aflibercept, axitinib, angiostatina, endostatina,

fragmento de prolactina de 16kDa, peptídeos de laminina, peptídeos de fibronectina, inibidores de metaloproteinase de tecido (TIMP 1, 2, 3, 4), inibidores do ativador do plasminogênio (PAI-1, -2), fator de necrose tumoral α , (dose elevada, invitro), TGF- β 1, interferões (IFN- α , - β , γ), quimiocinas ELR-CXC, IL-12; SDF-1; MIG; fator plaquetário 4 (PF-4); IP-10, trombospondina (TSP), SPARC, 2-metoxi-estradiol, proteína relacionada à proliferina, suramin, sorafenib, regorafenib, talidomida, cortisona, linomida, fumagilina (AGM-1470; TNP-470), tamoxifeno, retinoides, CM101, dexametasona, fator inibidor da leucemia (LIF), inibidor de hedgehog e suas combinações.

[00147] Uma combinação farmacêutica pode incluir primeiro e segundo agentes terapêuticos em quaisquer proporções desejadas desde que o efeito sinérgico ou cooperativo ainda ocorra. A combinação farmacêutica sinérgica contém de preferência os primeiro e segundo agentes terapêuticos numa proporção de cerca de 1: 9 a cerca de 9: 1. Numa modalidade, a combinação farmacêutica sinérgica pontilha os primeiro e segundo agentes terapêuticos numa proporção de cerca de 1: 8 a cerca de 8: 1, de cerca de 1: 7 a cerca de 7: 1, de cerca de 1: 6 a cerca de 6: 1, de cerca de 1: 5 a cerca de 5: 1, de cerca de 1: 4 a cerca de 4: 1, de cerca de 1: 3 a cerca de 3: 1, ou de cerca de 1: 2 a cerca de 2: 1. Numa modalidade, a combinação farmacêutica sinérgica contém os primeiro e segundo agentes terapêuticos numa proporção de aproximadamente 1: 1.

[00148] Numa modalidade, o segundo agente terapêutico é selecionado do grupo que consiste em Allopurinol, Trióxido de Arsênio, Azacitidina, Bortezomib, Bevacizumab, Capecitabina, Carboplatina, Celecoxib, Clorambucil, Clofarabina, Cytarabina, Dacarbazina, Daunorubicina HCl, Docetaxel, Doxorrubicina HCl, Floxuridina, Gemcitabina HCl, Hidroxiureia, Ifosfamida, Mesilato de Imatinib, Ixabepilona, Lenalidomida, Megestrol acetato, Metotrexato, Mitotano, Mitoxantrona HCl, Oxaliplatina, Paclitaxel, Pralatrexato, Romidepsina, Sorafenib, Streptozocina, Citrato de Tamoxifeno, Topotecan HCl, Tretinoína, Vandetanib, Vismodegib, Vorinostat, e suas combinações.

[00149] Numa modalidade, o segundo agente terapêutico compreende um inibidor de moléculas múltiplas de multi-quinase, *por exemplo*, Sorafenib ou regorafenib. Numa modalidade, o segundo agente terapêutico compreende um Inibidor de Caminho de Hedgehog, *por exemplo*, Vismodegib. Numa modalidade, o segundo agente terapêutico inclui fármacos selecionados a partir da Tabela 2 abaixo.

Tabela 2: Classes de fármacos

Classes de fármacos	Exemplos
Análogos de purina	alopurinol, oxipurinol, clofarabina e tisopurina
Análogos de pirimidina	5-fluorouracil, Floxuridina (FUDR), capecitabina, citarabina, 6-azauracil (6-AU) e gemcitabina (Gemzar)
Inibidores de Proteassoma	bortezomib, carfilzomib, cediranib, disulfiram, epigalocatequina-3-galato, salinosporamida A, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, epoxomicina e MG132.
Anti-angiogênico	bevacizumab, afibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, cabozantinib, axitinib, ponatinib, regorafenib, ranibizumab, lapatinib e vandetanib.

Classes de fármacos	Exemplos
Medicamentos antineoplásicos à base de platina	cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, satraplatina, picoplatina, nedaplatina e triplatina.
Inibidores de COX-2	celecoxib, valdecoxib (Bextra), parecoxib (Dynastat), lumiracoxib, etoricoxib e rofecoxib.
Mostarda Nitrogenada	ciclofosfamida, clorambucil, uramustina, ifosfamida, melfalano, bendamustina e mustina.
Agentes de Alquilação	ciclofosfamida, mecloretamina ou mustina (HN2) (nome comercial Mustardgen), uramustina ou uracil mostarda, melfalan, clorambucil, ifosfamida, bendamustina, carmustina, lomustina, estreptozocina e bussulfano.
Antraciclinas	Daunorubicina (Daunomycin), Daunorubicina (lipossomal), Doxorrubicina (Adriamicina), Doxorrubicina (lipossomal), Epirubicina, Idarubicina, Valrubicina e Mitoxantrona.
Taxanos	Paclitaxel (Taxol), Docetaxel (Taxotere) e paclitaxel ligado à albumina (Abraxane).
Inibidor de síntese de nucleotídeos	metotrexato, pralatrexato, hidroxiureia e 5-fluorodeoxiuridina, 3,4-di-hidroxibenzilamina.
Inibidores de BCR-abl	imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib e ponatinib.
Outros	trióxido de arsênico, talidomida, revlimida e mitotano.
Inibidores da Topoisomerase	amsacrina, etoposídeo, fosfato de etoposídeo, teniposídeo, doxorrubicina, Topotecan (Hycamtin), Irinotecan (CPT-11, Camptosar), Exatecan, Lurtotecan, ST 1481, CKD 602, ICRF-193 e genisteína.
Inibidores de HDAC	Vorinostat (SAHA), Romidepsin (Istodax), Panobinostat (LBH589), ácido valpróico (como Mg valproate), 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, Kevetrin, e ATRA.
Inibidores de quinases múltiplas	sorafenib, regorafenib e vandetanib.
Hormonoterapia	tamoxifeno, toremifeno, Arimidex (anastrozol), Aromasin (exemestano), Femara (letrozol) e Fulvestrant (Faslodex).
Inibidores de sinalização de hedgehog	vismodegib, BMS-833923, IPI-926, LDE-225, PF-04449913, LEQ 506 e TAK-441.
Inibidores do Ponto de Verificação	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
Inibidores BCL2	AT-101, inibidor de Bcl-2/xL, Navitoclax (ABT-263), Venetoclax (ABT-199), Apogossypol, PTN1258, obatoclax, G3139

[00150] Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico inclui fármacos que visam receptores de

ligante indutor de apoptose (TRAIL) relacionados ao fator de necrose tumoral. Numa modalidade, o segundo agente terapêutico inclui um TRAIL recombinante ou um anticorpo agonista que ativa um ou mais receptores TRAIL. Numa modalidade, o segundo agente terapêutico inclui um ou mais anticorpos ou TRAIL recombinante que ativam a sinalização por DR4, DR5 ou ambos. Numa modalidade, o segundo agente terapêutico inclui um ou mais de AMG-655, LBY-135, mapatumumab, lexatumumab, Apomab e rhApo2L/TRAIL. Numa modalidade, o segundo agente terapêutico inclui um agente ativo selecionado do grupo que consiste em Camtotecina, 5-FU, capecitabina, cisplatina, doxorrubicina, irinotecano, paclitaxel, cisplatina, bortezomib, BH3I-2, rituximab, radiação, triterpenoides, sorafenib, gemcitabina, inibidores de HDAC, carboplatina, T-101 (um derivado de gossypol), ABT-263, ABT-737 e GX-15-070 (obatoclax), vorinostat, cetuximab, panitumumab, bevacizumab, ganitumab, interferon gama, sorafenib, antagonistas XIAP, antagonistas de Bcl-2 e miméticos Smac.

VI. DOSE

[00151] Numa modalidade, uma composição farmacêutica compreende o composto (1) ou composto (10) ou um análogo deste, ou seu sal farmaceuticamente aceitável numa dose que varia desde cerca de 40, 50, 60 ou 100 mg até cerca de 2000 mg; de cerca de 4, 5, 6 ou 10 mg a cerca de 200 mg; ou de cerca de 0,4, 0,5, 0,6 ou 1 mg a cerca de 20 mg, em que o peso pode ser baseado no composto na sua forma de base livre. Numa modalidade, uma composição farmacêutica compreende o composto (1) ou composto (10)

ou um análogo deste, ou seu sal farmaceuticamente aceitável num nível de dose que varia de cerca de 50 mg a cerca de 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 ou 2000 mg; de cerca de 5 mg a cerca de 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 e 200 mg; ou de cerca de 0,5 mg a cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 e 20 mg. Numa modalidade, uma composição farmacêutica compreende o composto (1) ou composto (10) ou um análogo deste, ou seu sal farmaceuticamente aceitável num nível de dose que varia de cerca de 40 mg a cerca de 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 ou 2000 mg; de cerca de 4 mg a cerca de 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ou 200 mg; ou de cerca de 0,4 mg a cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 e 20 mg. Em uma modalidade, uma composição farmacêutica compreende composto (1) ou composto (10) ou um análogo deste, ou seu sal farmaceuticamente aceitável num nível de dose que varia de cerca de 60 mg a cerca de 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, ou 2000 mg; de cerca de 6 mg a cerca de 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, ou 200 mg; ou de cerca de 0.6 mg a cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20 mg. Numa modalidade, uma composição farmacêutica compreende o composto (1) ou composto (10) ou um análogo deste, ou

seu sal farmaceuticamente aceitável num nível de dose que varia de cerca de 100 mg a cerca de 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 ou 2000 mg; de cerca de 10 mg a cerca de 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 e 200 mg; ou de cerca de 1 mg a cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 mg. Numa modalidade, uma composição farmacêutica compreende o composto (1) ou composto (10) ou um análogo deste, ou seu sal farmaceuticamente aceitável num nível de dose que varia de cerca de 200 mg a cerca de 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 ou 2000 mg; de cerca de 20 mg a cerca de 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ou 200 mg; ou de cerca de 2 mg a cerca de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 mg, com base no composto está na forma de base gratuita. Numa modalidade, uma composição farmacêutica compreende o composto (1) ou composto (10) ou um análogo deste, ou seu sal farmaceuticamente aceitável num nível de dose que varia de cerca de 400 mg a cerca de 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 ou 2000 mg; de cerca de 40 mg a cerca de 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ou 200 mg; ou de cerca de 4 mg a cerca de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 mg com base no composto na sua forma de base livre. Numa modalidade, uma composição farmacêutica compreende o

composto (1) ou composto (10) ou um análogo deste, ou seu sal farmaceuticamente aceitável num nível de dose que varia de cerca de 50 mg a cerca de 60, 70, 80, 90 ou 100 mg; de cerca de 60 mg a cerca de 70, 80, 90 ou 100 mg; de cerca de 70 mg a cerca de 80, 90 ou 100 mg, de cerca de 80 mg a cerca de 90 ou 100 mg; de cerca de 90 mg a cerca de 100 mg; de cerca de 5 mg a cerca de 6, 7, 8, 9 ou 10 mg; de cerca de 6 mg a cerca de 7, 8, 9 ou 10 mg; de cerca de 7 mg a cerca de 8, 9 ou 10 mg, de cerca de 8 mg a cerca de 9 ou 10 mg; de cerca de 9 mg a cerca de 10 mg; de cerca de 0,5 mg a cerca de 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 ou 1 mg; de cerca de 0,6 mg a cerca de 0,7, 0,8, 0,9 ou 1 mg; de cerca de 0,7 mg a cerca de 0,8, 0,9 ou 1 mg, de cerca de 0,8 mg a cerca de 0,9 ou 1 mg; ou de cerca de 0,9 mg a cerca de 1 mg.

[00152] Numa modalidade, uma composição farmacêutica compreende o composto (1) ou composto (10) ou um análogo deste, ou seu sal farmaceuticamente aceitável numa dose que varia de cerca de 1 mg/kg a cerca de 40 mg/kg; 0,1 mg/kg a cerca de 4 mg/kg; ou 0,01 mg/kg a cerca de 0,40 mg/kg. Numa modalidade, uma composição farmacêutica compreende o composto (1) ou composto (10) ou um análogo deste, ou seu sal farmaceuticamente aceitável num nível de dose que varia de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 mg/kg a cerca de 10, 20, 30 ou 40 mg/kg; de cerca de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19 mg/kg a cerca de 20, 30 ou 40 mg/kg; de cerca de 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 ou 29 mg/kg a cerca de 30 ou 40 mg/kg; de cerca de 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 ou 39 mg/kg a cerca de 40 mg/kg; de cerca de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4,

0,5, 0,6, 0,7, 0,8 ou 0,9 mg/kg a cerca de 1, 2, 3 ou 4 mg/kg; de cerca de 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 ou 1,9 mg/kg a cerca de 2, 3 ou 4 mg/kg; de cerca de 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8 ou 2,9 mg/kg a cerca de 3 ou 4 mg/kg; ou de aproximadamente 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8 ou 3,9 mg/kg a cerca de 4 mg/kg; de cerca de 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 mg/kg a cerca de 0,10, 0,20, 0,30 ou 0,40 mg/kg; de cerca de 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18 ou 0,19 mg/kg para cerca de 0,20, 0,30 ou 0,40 mg/kg; de cerca de 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, ou 0,29 mg/kg a cerca de 0,30 ou 0,40 mg/kg; ou de cerca de 0,30, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38 ou 0,39 mg/kg a cerca de 0,40 mg/kg.

[00153] Numa modalidade, uma composição farmacêutica comprehende o composto (**1**) ou composto (**10**) ou um análogo deste, ou seu sal farmaceuticamente aceitável num nível de dose que varia de cerca de 37,5 mg/m² a cerca de 1500 mg/m²; de cerca de 3,75 mg/m² para cerca de 150 mg/m²; ou de cerca de 0,4 mg/m² a cerca de 15 mg/m² numa modalidade, uma composição farmacêutica comprehende composto (**1**) ou composto (**10**) ou um análogo deste, ou seu sal farmaceuticamente aceitável num nível de dose que varia de cerca de 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340,

345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395,
 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450,
 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505,
 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560,
 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615,
 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670,
 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725,
 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780,
 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835,
 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890,
 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945,
 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, 1000,
 1005, 1010, 1015, 1020, 1025, 1030, 1035, 1040, 1045,
 1050, 1055, 1060, 1065, 1070, 1075, 1080, 1085, 1090,
 1095, 1100, 1105, 1110, 1115, 1120, 1125, 1130, 1135,
 1140, 1145, 1150, 1155, 1160, 1165, 1170, 1175, 1180,
 1185, 1190, 1195, 1200, 1205, 1210, 1215, 1220, 1225,
 1230, 1235, 1240, 1245, 1250, 1255, 1260, 1265, 1270,
 1275, 1280, 1285, 1290, 1295, 1300, 1305, 1310, 1315,
 1320, 1325, 1330, 1335, 1340, 1345, 1350, 1355, 1360,
 1365, 1370, 1375, 1380, 1385, 1390, 1395, 1400, 1405,
 1410, 1415, 1420, 1425, 1430, 1435, 1440, 1445, 1450,
 1455, 1460, 1465, 1470, 1475, 1480, 1485, 1490, 1495
 mg/m² a cerca de 1500 mg/m²; de cerca de 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, ou 149 mg/m² a cerca de 150 mg/m²; ou de cerca de 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, ou 14.5 mg/m² para cerca de 15 mg/m².

VII. FORMAS DE DOSAGEM

[00154] Composições farmacêuticas adequadas para utilização com os métodos aqui descritos podem ser formuladas numa forma de dosagem que pode ser administrada a um paciente. Numa modalidade, a composição farmacêutica está na forma de uma unidade de dosagem oral ou unidade de dosagem parentérica. Numa modalidade, a composição farmacêutica está na forma de uma unidade de dosagem oral. Em algumas modalidades, uma unidade de dosagem oral é fracionada em várias doses menores, que são administradas a um indivíduo durante um período de tempo predeterminado, a fim de reduzir a toxicidade do agente terapêutico a ser administrado. Em algumas modalidades, uma unidade de dosagem oral é administrada por um comprimido ou cápsula compreendendo uma formulação de liberação controlada que pode incluir uma pluralidade de partículas, grânulos, grânulos, minitaxos ou comprimidos. Numa modalidade, a composição farmacêutica está na forma de uma unidade de dosagem parenteral. Numa modalidade, a composição farmacêutica está na forma de uma unidade de dosagem parentérica

selecionada do grupo constituído por unidades de dosagem intravenosa (IV), subcutânea (SC) e intramuscular (M), retal (PR) e transdérmica. Numa modalidade, a composição farmacêutica está numa forma de dosagem selecionada do grupo constituído por soluções estéreis, suspensões, supositórios, comprimidos e cápsulas. Numa modalidade, a composição está numa forma de dosagem oral, selecionada do grupo constituído por um comprimido, cápsula, pastilha, xarope, líquido, suspensão e elixir. Numa modalidade, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo numa forma de dosagem oral selecionada do grupo constituído por comprimidos, cápsulas de casca dura, cápsulas de gelatina mole, esferas, grânulos, agregados, pós, géis, sólidos e semi-sólidos.

[00155] Em algumas modalidades, formas adequadas de composições farmacêuticas para utilização nos métodos aqui descritos incluem composições dermatológicas adaptadas para administração tópica cutânea. Por exemplo, as composições dermatológicas incluem um meio cosmeticamente ou farmaceuticamente aceitável. As composições dermatológicas para administração tópica podem incluir pomadas, loções, cremes, géis, gotas, supositórios, pulverizações, líquidos e pós. Em algumas modalidades, veículos farmacêuticos convencionais, bases aquosas, em pó ou oleosas, espessantes, potenciadores da pele e semelhantes podem ser necessários ou desejáveis e, portanto, podem ser utilizados. Exemplos de intensificadores adequados incluem, mas não estão limitados aos éteres tais como éter monoetílico de dietilenoglicol (disponível comercialmente como

TRANSCUTOL®) e éter monometílico de dietilenoglicol; surfactantes tais como laurato de sódio, lauril sulfato de sódio, brometo de cetiltrimetilamônio, cloreto de benzalcônio, poloxâmero (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80) e lecitina (Patente US No. 4.783.450); álcoois tais como etanol, propanol, octanol, álcool benzílico e semelhantes; polietileno glicol e seus ésteres, tais como monolaurato de polietilenoglicol; amidas e outros compostos nitrogenados tais como ureia, dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina e trietanolamina; terpenos; alcanonas; e ácidos orgânicos, particularmente ácido cítrico e ácido succínico. AZONE® e sulfoxidos tais como DMSO e ClOMSO também podem ser utilizados, mas são menos preferidos.

[00156] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica está numa forma de dosagem selecionada do grupo que consiste em formas de liberação sustentada, formas de liberação controlada, formas de liberação retardada e formas de liberação de resposta.

VIII. MÉTODOS DE USO

[00157] As composições e os métodos aqui descritos têm utilidade no tratamento de muitas doenças, incluindo câncer (por exemplo, colorretal, cérebro e glioblastoma). Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são utilizados para tratar doenças tais como melanoma ocular, tumor de células redondas desmoplásicas, condrossarcoma, doença leptomengial, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma

adrenocortical, cânceres relacionados, linfoma relacionado à AIDS, câncer anal ou retal, câncer de apêndice, astrocitomas e tumor de Teritoide/Rhabdoide atípico. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são utilizados para tratar doenças tais como carcinoma de células basais, síndrome de nevo basal, síndrome de Gorlin-Nevus, câncer do cólon biliar, câncer da bexiga, câncer de osso, osteossarcoma e histiocitoma fibroso maligno, tumor cerebral câncer de mama, tumores brônquicos, linfoma de Burkitt e tumores da medula espinhal. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são utilizados para tratar doenças tais como tumor carcinoide, carcinoma de tumor teritoide/Rhabdoide atípica primária desconhecido, Sistema Terapêutico Atípico, Doença Leptomeningeal, Tumores Embriionários do Sistema Nervoso Central, Linfoma do Sistema Nervoso Central, Câncer Cervical, Chordoma, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielogênica crônica, transtornos mieloproliferativos crônicos, câncer de cólon, câncer colorretal, craniofaringioma e linfoma cutâneo de células T (incluindo, mas não limitado a, síndrome de Sezary e micosis fungoides (MF)). Numa modalidade, as composições e os métodos aqui descritos são utilizados para tratar cateases, tais como Tumores Embriionários do Sistema Nervoso Central, Câncer de Endometrial, Ependimoblastoma, Ependimoma, Câncer de Esófago, Família de Tumores de Sarcoma de Ewing, Tumor de Célula de Germânio Extracraniano, Tumor de Célula Germinal Extragonadal, Câncer de ducto biliar extra-hepático e câncer de olho. Numa modalidade, as composições e os

métodos aqui descritos são utilizados para tratar doenças tais como câncer da vesícula biliar, câncer gástrico (estômago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromático gastrointestinal (GIST), tumor de células germinativas, tumor trofoblástico gestacional e Glioma. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são usados para tratar um câncer selecionado do grupo que consiste em leucemia de células peludas, câncer de cabeça e pescoço, câncer hepatocelular (fígado), histiocitose, linfoma de Hodgkin e câncer de hipofaringe. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são utilizados para tratar cistases tais como Sarcoma de Kaposi e Câncer de Rim (Célula Renal). Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são utilizados para tratar doenças tais como Histiocitose de Langerhans Cell, Câncer laringeo, Lábio e Câncer de Cavidade Oral, Câncer de Fígado, Câncer de Pulmão, Linfoma Não Hodgkin e Linfoma do Sistema Nervoso Central Primário. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são utilizados para tratar doenças tais como macroglobulinemia de Waldenström (linfoma linfoplasmocítico), histiocitoma fibroso maligno de Osso e Osteossarcoma, Medulloblastoma, Medullopitelioma, Melanoma, Carcinoma Celular Merkel, Mesotelioma, Câncer metastásico de pescoço escamoso com Oculto Síndrome da neoplasia endocrina primária, múltipla, câncer de boca, mieloma múltiplo/neoplasia de células plasmáticas, micoses fungoides, síndromes mielodisplásicas, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiplo e

distúrbios mieloproliferativos. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são usados para tratar câncer. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são utilizados para tratar doenças tais como Cavidade Nasal e Câncer de Sinais Paranasais, Câncer Nasofaríngeo e Neuroblastoma. Numa modalidade, as composições e os métodos aqui descritos são utilizados para tratar doenças tais como câncer oral, câncer labial e de cavidade oral, câncer orofaríngeo, osteossarcoma e histiocitoma fibroso maligno de osso, câncer do ovário, tumor de células germinativas ováricas, câncer epitelial ovariano e Tumor Potencial de Baixo Maligno Ovariano. Numa modalidade, as composições e os métodos aqui descritos são usados para tratar doenças tais como câncer do pâncreas, papilomatose, sinusite paranasal e câncer da cavidade nasal, câncer da paratireoide, câncer do pênis, câncer da faringe, tumores parenquimatosos da diferenciação intermediária Pineoblastoma e Neuroectodérmico primitivo supra-emocional Tumores, Tumor Pituitário, Blastoma Pleuropulmonar, Gravidez e Câncer de Mama, Linfoma do Sistema Nervoso Central Primário e Câncer de Próstata. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são usados para tratar um câncer selecionado do grupo que consiste em Câncer retal, Câncer Renal (Rim), Pelve Renal e Ureter, Carcinoma de Trato Respiratório envolvendo o gene NUT no Cromossoma 15, Retinoblastoma, e Rabdomiossarcoma. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são usados para tratar câncer de próstata de alto grau. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são

usados para tratar câncer de próstata de grau médio. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são usados para tratar câncer de próstata de baixa qualidade. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são usados para tratar câncer de próstata resistente à castração.

[00158] Os inventores encontraram modelos *in vitro*, em modelos animais e em ensaios clínicos humanos que ONC201 (composto (1)) tem ampla atividade anticancerígena, baixa toxicidade, incluindo poucos, se houver, efeitos adversos, baixa genotoxicidade e alta biodisponibilidade, incluindo biodisponibilidade oral. Esses recursos permitem que o ONC 201 e vários análogos sejam particularmente adequados para pacientes pediátricos. Essas características também tornam o ONC 201 e vários análogos particularmente adequados para terapia crônica, para pacientes de alto risco e para garantir respostas duradouras ou doença estável ou para prevenir a recorrência da doença.

[00159] Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são usados para tratar um câncer pediátrico (*por exemplo*, tumores sólidos pediátricos, sarcomas pediátricos, sarcomas pediátricas de Ewing, gliomas pediátricos, cânceres pediátricos do sistema nervoso central, leucemia pediátrica e linfoma pediátrico).

[00160] Numa modalidade, as composições e os métodos aqui descritos são utilizados para tratar um distúrbio proliferativo da pele, tal como a psoriase. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são usados para tratar um câncer selecionado do grupo que

consiste em Câncer de Glandes Salivares, Sarcoma, Síndrome de Sézary, Câncer de Pele, Câncer Ocular, Carcinoma de Pele, Câncer de Intestino Pequeno, Sarcoma de Tecido Macio, Célula Escamosa Carcinoma, câncer de pESCOÇO escamoso com tumores oculares ocultos e tumor primários primitivos supratentoriais. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são usados para tratar um câncer selecionado do grupo que consiste em linfoma de células T, câncer testicular, câncer de garganta, timoma e carcinoma tímico, câncer de tireoide, câncer celular de transição da pelve renal e ureter e tumor trofoblástico gestacional. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são usados para tratar um câncer selecionado do grupo que consiste em Carcinoma de Sítio Primário Desconhecido, Câncer de Sítio Primário Desconhecido, Cânceres Incomuns da Infância, Câncer de Células Transitórias da Pelve Renal e Ureter, Câncer Uretral e Sarcoma Uterino. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são usados para tratar câncer selecionado do grupo que consiste em Câncer Vaginal e Câncer Vulvar. Numa modalidade, as composições e métodos aqui descritos são usados para tratar um câncer selecionado do grupo que consiste em Tumores de Wilms e Câncer de Mulheres.

[00161] Em algumas modalidades, as composições e métodos aqui descritos são usados como uma terapia de primeira linha (às vezes chamada de terapia primária). Em algumas modalidades, as composições e os métodos aqui descritos são utilizados como uma terapia de segunda linha. Em algumas modalidades, as composições e métodos

aqui descritos são utilizados como terapia de terceira linha. Em algumas modalidades, as composições e os métodos aqui descritos são utilizados como uma terapia de resgate. O termo "terapia de resgate", tal como aqui utilizado, significa um agente terapêutico que pode ser tomado com qualquer regime depois que o regime de tratamento inicial de um indivíduo falhou ou após a condição do indivíduo não ter respondido a um tratamento inicial. Em algumas modalidades, as composições e os métodos aqui descritos são utilizados como uma terapia de resgate. Em uma modalidade da terapia de resgate, as composições são usadas como um agente de resgate para contrariar a ação de um tratamento inicial. Em uma modalidade da terapia de resgate, as composições são usadas como agente de resgate que é administrado a um indivíduo que desenvolveu resistência a um padrão ou a um tratamento inicial. Em algumas modalidades, as composições e os métodos aqui descritos são utilizados como uma terapia neoadjuvante. Numa modalidade, a terapia neoadjuvante compreende a administração de um ou mais dos agentes terapêuticos aqui descritos a um indivíduo antes de um tratamento principal ou de primeira linha. Numa modalidade, a terapia neoadjuvante reduz o tamanho ou a extensão do câncer que está sendo tratado antes de um tratamento principal ou de primeira linha ser administrado ao indivíduo submetido a tratamento. Em algumas modalidades, as composições e os métodos aqui descritos são utilizados como uma terapia adjuvante. Numa modalidade, a terapia adjuvante compreende a administração de um ou mais agentes

terapêuticos aqui descritos a um indivíduo, em que o um ou mais agentes terapêuticos que modificam o efeito de outros agentes terapêuticos que já são administrados ao indivíduo ou são administrados simultaneamente ao indivíduo ou subsequentemente administrado ao indivíduo.

[00162] Em algumas modalidades, as composições e os métodos aqui descritos exibem uma menor chance de interações droga-droga. Em algumas modalidades, composto (1) ou composto (10) ou um análogo do mesmo são eliminados do corpo do paciente antes que ele possa interagir com outro agente farmaceuticamente ativo.

[00163] Em algumas modalidades, as composições e métodos aqui descritos exibem níveis de toxicidade que facilitam combinações com outros agentes farmacêuticos.

[00164] Os métodos e composições aqui descritos não estão limitados a uma espécie animal particular. Numa modalidade, um indivíduo tratado de acordo com métodos e utilizando composições aqui descritas, pode ser mamífero ou não mamífero. Numa modalidade, um indivíduo mamífero inclui, mas não está limitado a, um ser humano; um primata não humano; um roedor como um camundongo, rato ou porquinho-da-índia; um animal doméstico, como um gato ou cachorro; um cavalo, vaca, porco, ovelha, cabra ou coelho. Numa modalidade, um indivíduo não mamífero inclui, mas não está limitado a, um pássaro como um pato, ganso, frango ou peru. Em algumas modalidades, o indivíduo é um humano. Em uma modalidade, os indivíduos podem ser de qualquer gênero e qualquer idade. A composição e os métodos também podem ser usados para prevenir o câncer. A composição e os métodos também

podem ser utilizados para estimular o sistema imunológico.

[00165] Os métodos e composições aqui descritos não estão limitados a uma idade particular do indivíduo. Numa modalidade, um indivíduo tratado de acordo com métodos e utilizando composições aqui descritas pode ter mais de 50 anos, com idade superior a 55 anos, com idade acima de 60 anos ou com idade acima de 65 anos. Numa modalidade, um indivíduo tratado de acordo com métodos e utilizando composições aqui descritas pode ter menos de 50 anos, menores de 55 anos, menores de 60 anos ou menores de 65 anos.

[00166] . Numa modalidade, um indivíduo tratado de acordo com métodos e utilizando composições aqui descritas pode ser um paciente pediátrico. Em uma modalidade, o paciente pediátrico é menor de 18 anos, menor de 17 anos, menor de 16 anos, menor de 15 anos, menor de 14 anos, em que é menor de 13 anos, menor de 12 anos, menor de 11 anos, menor de 10 anos, menor de 9 anos, menor de 8 anos, menor de 7 anos, menor de 6 anos, menor de 5 anos, menor de 4 anos, menor de 3 anos, menor de 2 anos, menor de 1 ano de idade. Numa modalidade, o paciente pediátrico é menor de 12 meses de idade, menor de 11 meses de idade, menor de 10 meses de idade, menor de 9 meses de idade, menor de 8 meses de idade, menor de 7 meses, menor de 6 meses de idade, menor de 5 meses de idade, menor de 4 meses, menor a 3 meses, menor a 2 meses, menor de 1 mês de idade. Numa modalidade, o paciente pediátrico é menor de 4 semanas de idade, menor de 3 semanas de idade, menor de 2 semanas de idade,

menor de 1 semana de idade. Numa modalidade, o paciente pediátrico é menor de 7 dias de idade, menor de 6 dias de idade, menor de 5 dias de idade, menor de 4 dias de idade, menor de 3 dias de idade, menor de 2 dias de idade ou meno de 1 dia de idade. Numa modalidade, o paciente pediátrico é um recém-nascido. Numa modalidade, o paciente pediátrico nasceu prematuramente. Numa modalidade, o paciente pediátrico é um recém-nascido.

[00167] Em uma modalidade, o paciente tem 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 de 15 kg de peso, menos de 14 kg de peso, menos de 10 kg de peso, menos de 5 kg de peso, menos de 4 kg de peso, menos de 3 kg de peso, menos de 2 kg de peso ou menos de 1 kg de peso.

[00168] Numa modalidade, o indivíduo recebeu pelo menos um agente terapêutico anterior. Numa modalidade o indivíduo recebeu pelo menos dois, pelo menos três, ou pelo menos, quatro agentes terapêuticos anteriores. Numa modalidade, o agente terapêutico anterior é ibrutinib, bortezomib, carfilzomib, temozolomida, bevacizumab, ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, vincristina, prednisona, citarabina, cisplatina, rituximab, 5-fluorouracil, oxaliplatina, leucovorina ou lenalidomida.

[00169] Numa modalidade, o indivíduo foi tratado com radiação. Em uma modalidade, o indivíduo foi tratado com cirurgia. Numa modalidade, o indivíduo foi tratado com terapia de células T adotivas.

[00170] Em algumas modalidades, o câncer já não responde ao tratamento com ibrutinib, bortezomib,

carfilzomib, temozolomida, bevacizumab, ciclofosfamida, hidroxdaunorubicina, vincristina, prednisona, citarabina, cisplatina, rituximab, 5-fluorouracil, oxaliplatina, leucovorina, lenalidomida, radiação, cirurgia ou uma combinação dos mesmos.

[00171] Em algumas modalidades, as composições e métodos aqui descritos têm uma relação de resposta à dose em células cancerosas que é diferente da relação de resposta à dose das mesmas composições e métodos em células normais. A Figura 1, por exemplo, ilustra a relação de resposta à dose do composto (1) sobre proliferação e morte celular em células normais e tumorais. A Figura 1 mostra a viabilidade celular após o tratamento com o composto (1) nas concentrações indicadas durante 72 horas. Os tumores testados incluíram uma linha celular de câncer de cólon humano (HCT116), linha celular de tumor de mama (MDA-MB-231) e uma linha celular de glioblastoma primário humano (U87). E as células normais testadas incluíram fibroblastos de prepúcio humano (HFF), células de fibroblastos de pulmão fetal humano (MRC-5) e uma linha celular de fibroblastos de pulmão humano (WI-38). A doxorrubicina foi utilizada como controle positivo a 1 µg/mL em fibroblastos normais. Conforme ilustrado na Figura 1, a viabilidade celular de células normais testadas é pelo menos cerca de 75% a cerca de 1-5 mg/mL de concentração de composto (1), enquanto a viabilidade das células tumorais é significativamente menor (*por exemplo, igual ou inferior a 50%*) na mesma concentração do composto (1). Além disso, como a concentração do composto (1) aumenta para

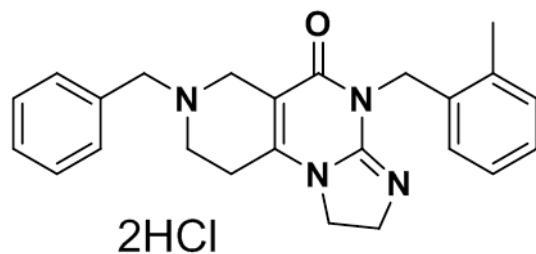
além de cerca de 5 mg/mL, a viabilidade das células tumorais cai para abaixo de 25%, enquanto a viabilidade das células normais permanece em cerca de 75%.

[00172] A Figura 2 ilustra os ensaios de viabilidade celular nas células de fibroblasto do pulmão fetal humano (MRC-5) após tratamento de 72 horas com o composto (1) ou DMSO e o período de recuperação indicado em meios completos sem drogas após o tratamento. Os pontos de tempo são dados como o tempo após a remoção do composto (1) após 72 horas de tratamento. Conforme mostrado na Figura 2, a recuperação celular foi observada com o composto (1), mas não com DMSO.

[00173] Em algumas modalidades, as composições e métodos aqui descritos têm utilidade no tratamento de câncer em um indivíduo. Numa modalidade, as composições e os métodos aqui descritos têm utilidade no tratamento de câncer num indivíduo humano. Em algumas modalidade, o método de tratamento compreende a administração a um indivíduo que necessite de tal tratamento, uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto (1) ou composto (10) ou um análogo do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00174] Numa modalidade, o método de tratamento compreende administrar a um indivíduo que necessite de tal tratamento: (i) um primeiro agente terapêutico incluindo composto (1) ou composto (10) ou seuanálogo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em combinação com (ii) um segundo agente terapêutico, em que o primeiro e o segundo agentes terapêuticos são

administrados simultaneamente ou sequencialmente. O segundo agente terapêutico pode ser qualquer agente terapêutico adequado, incluindo qualquer agente farmaceuticamente ativo aqui divulgado. Um sal farmaceuticamente aceitável do composto (1) inclui o sal di-cloridrato abaixo:



[00175] Entende-se que um sal di-cloridrato do composto (1) ou um análogo do mesmo (incluindo, mas não limitado a, um composto de fórmula (10)), ou um di-sal alternativo dele aparente do ensinamento desta divulgação, pode ser substituído pelo composto (1) ou seuanálogo do mesmo numa composição ou regime de dosagem descrito hererina.

[00176] Em algumas modalidades, o método de tratamento comprehende a administração de uma combinação farmacêutica sinérgica, simultaneamente ou sequencialmente, a um indivíduo que necessite de tal tratamento, em que a combinação farmacêutica sinérgica que comprehende (i) um primeiro agente terapêutico comprehendendo o composto (1) ou composto (10) ou um análogo do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (ii) um segundo agente terapêutico. Numa modalidade, o método de tratamento comprehende administrar a um indivíduo que necessite de tal tratamento, quer simultaneamente quer sequencialmente,

quantidades eficazes de forma terapêutica sinergética do primeiro agente terapêutico em combinação com o segundo agente terapêutico. Numa modalidade, o método de tratamento compreende a administração a um indivíduo que necessite de tal tratamento, uma quantidade eficaz do primeiro agente terapêutico em combinação com uma quantidade eficaz do segundo agente terapêutico, em que a combinação fornece um efeito sinérgico no tratamento de um câncer sensível à combinação *in vivo*, e em que o primeiro e o segundo agentes terapêuticos são administrados simultaneamente ou sequencialmente. Numa modalidade, o método de tratamento compreende a administração a um indivíduo que necessite de tal tratamento, uma quantidade eficaz do primeiro agente terapêutico em combinação com uma quantidade eficaz de um segundo agente terapêutico, em que a combinação fornece um efeito sinérgico no tratamento de uma doença residual mínima sensível à combinação *in vivo*, e em que os primeiro e segundo agentes terapêuticos são administrados simultaneamente ou sequencialmente.

[00177] Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico pode ser administrado antes ou antes do primeiro agente terapêutico.

[00178] Numa modalidade, o método de tratamento visa um câncer selecionado do grupo que consiste em tumores sólidos, tumores líquidos, linfomas, leucemias ou mielomas.

[00179] Numa modalidade, o método de tratamento visa um tumor sólido, em que o tumor sólido é selecionado do grupo que consiste em: câncer do colo do útero, cancro

do endométrio, tumor de células germinativas extracranianas; tumor de células germinativas extragonadais; tumor de células germinativas; tumor trofoblástico gestacional; câncer de ovário, tumor de células germinativas de ovário, câncer epitelial de ovário e tumor potencial de malignidade ovariana; Câncer de pênis, câncer de próstata; Gravidez e câncer de mama; Câncer de próstata de alto grau; Câncer de próstata de grau médio; Câncer de próstata de baixa qualidade; Câncer de próstata resistente à castração; Câncer de mama; Cancro do ducto biliar; Câncer de ducto biliar extra-hepático; Câncer de vesícula biliar; Câncer hepatocelular (fígado); Câncer renal (célula renal); Câncer de fígado, câncer de células renais (rim), pelve renal e ureter; Carcinoma basocelular; Síndrome do Nevo Basocelular, Síndrome de Gorlin-Nevus, Melanoma, Carcinoma Celular Merkel, Papilomatose, Síndrome de Neoplasia de Endocrininos Múltiplos; Câncer de pâncreas, câncer de paratireoide, melanoma ocular; Câncer de Olho; Retinoblastoma; Histiocitoma Fibroso Maligno; Família de Tumores de Sarcoma de Ewing; Tumor das células redondas desmoplásicas; Condrossarcoma, Sarcoma de Kaposi, Rabdomiossarcoma; Tumores da medula espinal, Leptomeningeal, Tumores embrionários do Sistema Nervoso Central, Cordoma, Tumores Embrionários do Sistema Nervoso Central, Ependimoblastoma, Ependimoma, Neuroblastoma; Tumores Parenquimatosos Pineais de Diferenciação Intermediária, Pineoblastoma; Carcinoma Adrenocortical; Câncer de osso, Osteosarcoma; Histiocitoma Maligno Fibroso de Osso e Osteosarcoma;

Osteosarcoma e Histiocitoma Maligno Fibroso de Osso; Tumor Carcinoide, Carcinoma de Sítio Primário Desconhecido, Tumores de Brônquio, Câncer de Pulmão, Blastoma Pleuropulmonar; Carcinoma do Trato Respiratório Envolvendo o Gene NUT no Cromossomo 15, Astrocytomas, Tumor Teratoide/Rabdoide Atípico; Tumor Teratoide/Rabdoide Atípico do Sistema Nervoso Central, Craniofaringioma, Glioma, Câncer de Cérebro, Meduloblastoma, Medulopitelioma, Tumores Neuroectodermais Supratentoriais Primitivos; Tumor Pituitário; Câncer Gástrico (Estômago), Tumor Carcinoide Gastrointestinal, Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST), Câncer de Bexiga, Câncer Retal ou Anal, Câncer de Apêndice, Câncer de Esôfago, Câncer Hipofaríngeo; Câncer de Laringe, Câncer de Lábio e da Cavidade Oral, Câncer Metastático Escamoso de Pescoço com Sítio Primário Oculto, Câncer de Boca, Câncer da Cavidade Nasal e dos Sinos Paranasais, Câncer Nasofaríngeo, Câncer Oral, Câncer de Lábio e da Cavidade Oral, Câncer Orofaríngeo, Câncer da Cavidade Nasal e dos Sinos Paranasais, Câncer Faringeo; Câncer de Cabeça e Pescoço e Mesotelioma.

[00180] Numa modalidade, o método de tratamento visa um linfoma selecionado do grupo que consiste em: linfoma difuso de células B grandes, linfoma relacionado com a SIDA, linfoma cutâneo de células T, síndrome de Sezary, micoses fungoides (MF); Histiocitose; Linfoma de Burkitt e Linfoma do Sistema Nervoso Central; Linfoma não Hodgkin e Linfoma do Sistema Nervoso Central Primário, Linfoma de Hodgkin, Macroglobulinemia de Waldenström;

Micoses Fungoides; Linfoma do Sistema Nervoso Central Primário; Linfoma linfoplasmocítico e linfoma do sistema nervoso primário central.

[00181] Numa modalidade, o método de tratamento visa um linfoma não-Hodgkin (NHL) selecionado do grupo que consiste em: linfoma de células do manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma de zona marginal, linfoma linfocítico pequeno, NHL de linfoplasmacite, macroglobulinemia de Waldenstrom e linfomas de pele.

[00182] Numa modalidade, o método de tratamento visa uma leucemia selecionada do grupo que consiste em: leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfocítica crônica (CLL), distúrbios mieloproliferativos crônicos; Leucemia de células peludas; Leucemia mieloide aguda (AML); Leucemia mieloica crônica (LMC); e Histiocitose de células de Langerhans.

[00183] Numa modalidade, o método de tratamento visa uma leucemia aguda selecionada do grupo que consiste em: leucemia aguda de linfotite, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblastica crônica, leucemia mieloide crônica, síndrome mielodisplásica e doença mieloproliferativa.

[00184] Numa modalidade, o método de tratamento visa um mieloma selecionado do grupo que consiste em: mieloma de IgA; Mieloma de IgG; Mieloma IgM; Mieloma IgD; Mieloma de IgE; Mieloma de cadeia leve; Mieloma não secretor; Mieloma múltiplo/Neoplasia de células plasmáticas, mieloma múltiplo, síndromes mielodisplásicas, neoplasias

mielodisplásicas/mieloproliferativas e distúrbios mieloproliferativos.

[00185] Numa modalidade, o método de tratamento visa um câncer selecionado do grupo que consiste em: Leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cânceres relacionados com a SIDA, linfoma relacionado com a SIDA, câncer anal ou retal, câncer do apêndice, astrocitomas e Tumor Teratoide/Rabdoide Atípico.

[00186] Numa modalidade, o método de tratamento visa um câncer selecionado do grupo que consiste em: Carcinoma de células basais, síndrome de nevo basal, síndrome de Gorlin-Nevus, câncer do cólon biliar, câncer da bexiga, câncer ósseo, osteossarcoma e histiocitoma fibroso maligno, tumor cerebral, Câncer do peito, tumores brônquicos, linfoma de Burkitt e tumores da medula espinhal.

[00187] Numa modalidade, o método de tratamento visa um câncer selecionado do grupo que consiste em: Tumor Carcinoide, Carcinoma de Sítio Primário Desconhecido, Tumor Teratoide/Rabdoide Atípico do Sistem Nervoso Central, Tumores Embrionários do Sistema Nervoso Central, Linfoma do Sistema Nervoso Central, Câncer Cervical, Cordoma, Leucemia linfocítica crônica, leucemia mielogena crônica, distúrbios mieloproliferativos crônicos, câncer de cólon, câncer colorretal, craniofaringioma e linfoma cutâneo de células T (incluindo, mas não limitado a, síndrome de Sezary e micoses fungoides).

[00188] Numa modalidade, o método de tratamento visa um câncer selecionado do grupo que consiste em: Tumores embrionares do sistema nervoso central, câncer do endométrio, Ependimoblastoma, Ependimoma, Câncer de esôfago, Família de Tumores de Sarcoma de Ewing, Tumor de células redondas desmoplásticas, Condrosarcoma, Tumor de Célula germinativa extracraniana, Tumor de células germinativas extragonadais, Câncer de duto extra-hepático e Câncer ocular, incluindo melanoma intraocular e retinoblastoma.

[00189] Numa modalidade, o método de tratamento visa um câncer selecionado do grupo que consiste em: Câncer de vesícula biliar, Câncer gástrico (estômago), Tumor carcinoide gastrointestinal, Tumor estromático gastrointestinal (GIST), Tumor de células germinativas, Tumor trofoblástico gestacional e Glioma.

[00190] Numa modalidade, o método de tratamento visa um câncer selecionado do grupo que consiste em: leucemia de células peludas, câncer de cabeça e pescoço, câncer hepatocelular (fígado), histiocitose, linfoma de Hodgkin e câncer da hipofaringe.

[00191] Numa modalidade, o método de tratamento visa um câncer selecionado do grupo que consiste em Sarcoma de Kaposi e Câncer de Rim (Célula Renal).

[00192] Numa modalidade, o método de tratamento tem por alvo um câncer selecionado do grupo que consiste em: Histiocitose celular de Langerhans, Câncer laríngeo, Câncer labial e de cavidade oral, Câncer de fígado, Câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e Câncer pulmonar de células pequenas,

Linfoma não Hodgkin e Linfoma do Sistema Nervoso Central Primário.

[00193] Numa modalidade, o método de tratamento visa um câncer selecionado do grupo que consiste em: macroglobulinemia de Waldenström (linfoma linfoplasmocítico), Histiocitoma Fibroso Maligno de Osso e Osteossarcoma, Meduloblastoma, Meduloepitelioma, Melanoma, Carcinoma Celular de Merkel, Mesotelioma, Câncer metastásico escamoso de pescoço com sítio primário oculto, Síndrome da neoplasia endócrina primária, múltipla, câncer de boca, mieloma múltiplo/neoplasia de células plasmáticas, micoses fungoides, síndromes mielodisplásticas, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiplo e distúrbios mieloproliferativos.

[00194] Numa modalidade, o método de tratamento é útil para tratar um câncer selecionado do grupo que consiste em: Cavidade Nasal e Câncer de Sinais Paranasais, Câncer Nasofaríngeo e Neuroblastoma.

[00195] Numa modalidade, o método de tratamento é útil para tratar um câncer selecionado do grupo que consiste em: Câncer oral, câncer labial e de cavidade oral, Câncer de orofaringe, Osteossarcoma e histiocitoma fibroso maligno de osso, Câncer de ovário, Tumor de células germinativas de ovário, Câncer Epitélio ovariano e Tumor Potencial de Baixa Malignidade Ovariana.

[00196] Numa modalidade, o método de tratamento é útil para tratar um câncer selecionado do grupo que consiste em: câncer do pâncreas, papilomatose, sinusite paranasal e câncer da cavidade nasal, câncer da paratireoide,

câncer de pênis, câncer da faringe, tumores do parenquimato pineal de diferenciação intermediária, pineoblastoma e Tumores Neuroectodérmicos Primitivos Supratentoriais, Tumor Pituitário, Blastoma Pleuropulmonar, Câncer de Gravidez e de Mama, Linfoma do Sistema Nervoso Central Primário e Câncer de Próstata.

[00197] Numa modalidade, o método de tratamento é útil para tratar um câncer selecionado do grupo que consiste em câncer retal, câncer da célula renal (rim), pelve renal e ureter, carcinoma de trato respiratório que envolve o gene NUT no cromossoma 15, retinoblastoma e rabdomiossarcoma.

[00198] Numa modalidade, o método de tratamento é útil para tratar um câncer selecionado do grupo que consiste em: Câncer de Glândulas Salivares, Sarcoma, Síndrome de Sézary, Câncer de Pele, Carcinoma de Pele, Câncer de Intestino Pequeno, Sarcoma de Tecido Macio, Carcinoma de células escamosas, Câncer escamoso de pescoço Com Tumores Ocultos Primários e Supratentoriais Primitivos Neuroectodérmicos.

[00199] Numa modalidade, o método de tratamento é útil para o tratamento de um câncer selecionado do grupo que consiste em: linfoma de células T, câncer testicular, câncer da garganta, timoma e carcinoma tímico, câncer da tiroide, câncer celular de transição da pelve renal e ureter e Tumor trofoblástico gestacional.

[00200] Numa modalidade, o método de tratamento é útil para o tratamento de um câncer selecionado do grupo que consiste em: Carcinoma de sítio primário desconhecido, Câncer de sítio primário desconhecido, Cânceres incomuns

de infância, Câncer de células de transição da Pelve Renal e Ureter, Câncer de Uretra e Sarcoma uterino.

[00201] Numa modalidade, o método de tratamento é útil para tratar um câncer selecionado do grupo que consiste em: Câncer vaginal e Câncer Vulvar.

[00202] Numa modalidade, o método de tratamento é útil para tratar um câncer selecionado do grupo que consiste em: Tumores de Wilms e Câncer de Mulheres.

[00203] Em algumas modalidades, o tratamento do câncer compreende a prevenção do crescimento tumoral em um indivíduo com câncer. Em algumas modalidades, o tratamento do câncer compreende a prevenção da formação de metástases de câncer em um indivíduo com câncer. Em algumas modalidades, o tratamento de câncer compreende o tratamento direcionado de doença residual mínima em um indivíduo de câncer conhecido por ter a doença residual mínima em um câncer ou um indivíduo em risco de ter uma doença residual mínima.

[00204] Isso pode ser indicado após o tratamento do tumor primário por cirurgia e/ou após a quimioterapia (radioterapia) ter sido iniciada ou determinada como sendo eficaz. As células tumorais disseminadas podem estar no estado adormecido e muitas vezes não podem ser atacadas por quimioterapia (radioterapia). Um paciente assim tratado aparentemente está em estado curado e referido como "doença residual mínima". No entanto, as células tumorais dormentes têm potencial para formar metástases se transformarem em metástase de células devido a um estímulo de crescimento após um estado dormente mais longo.

[00205] Tal como aqui utilizado, "doença residual mínima" denota um pequeno número de células cancerosas que permanecem em um indivíduo durante o tratamento ou após o tratamento quando o indivíduo está em remissão (não exibindo sintomas ou sinais da doença). Os métodos aqui descritos são de preferência aplicados a uma forma das doenças aqui mencionadas, incluindo formas adultas e infantis dessas doenças.

[00206] Numa modalidade, o método de tratamento é útil para tratar uma doença auto-imune. As doenças autoimunes incluem, mas não estão limitadas a alopecia areata, antifosfolipídio, hepatites autoimunes, doença celiaca, diabetes tipo 1, doença de Graves, síndrome de Guillain-Barre, doença de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica idiopática, doença inflamatória intestinal, miopatias inflamatórias, Esclerose múltipla, cirrose biliar primária, psoriase, artrite reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico e vitiligo.

[00207] Numa modalidade, o método de tratamento é útil para tratar distúrbios auto-imunes e inflamatórios do sistema nervoso periférico tais como a esclerose lateral amiotrófica (doença de Lou Gehrig), com base em várias causas tais como distúrbios metabólicos que incluem diabetes, deficiência de vitamina B12 e folato, quimioterapia medicamentos e medicamentos usados para tratar o HIV, venenos que causam danos nos nervos periféricos, cânceres que desenvolvem neuropatias periféricas, além de síndromes paraneoplásicas, abuso de álcool, doença renal crônica, lesões que causam

compressão nos nervos e outras lesões, infecções como a doença de Lyme, Guillain Síndrome de Barre, doença do tecido conjuntivo, artrite reumatoide, síndrome de Sjogren, lúpus eritematoso sistêmico, certas condições inflamatórias, como sarcoidose, doença celíaca, doenças hereditárias como a síndrome do carvão maria, a ataxia de Friedreich e/ou idiopática, onde nenhuma causa específica é encontrada, mas mecanismos inflamatórios e/ou auto-imunes são os causa de início.

[00208] Numa modalidade, o método de tratamento é útil para tratar distúrbios auto-imunes e inflamatórios com manifestações oculares. Tais manifestações oculares incluem, mas não estão limitadas a, penfigoide cicatricial ocular, úlcera corneana de Mooren, várias formas de uveíte, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, policondrite recidivante, granulomatose de Wegener, esclerodermia, doença de Behcet, doença de Reiter, intestino inflamatório Doença (colite ulcerativa e doença de Crohn) e espondilite anquilosante, retinite pigmentosa, degeneração macular, ceratoconjuntivite sicca, esclerite, episclerite, queratite, ulceração da córnea periférica e entidades menos comuns como coroidite, vasculite retiniana, nódulos episclerais, desprendimentos de retina e/ou edema macular.

[00209] Numa modalidade, o método de tratamento é útil para tratar a rejeição aguda do aloenxerto em pacientes transplantados. Numa modalidade, o método de tratamento é útil para tratar o AVC isquêmico. Numa modalidade, o método de tratamento é útil para tratar doenças

inflamatórias incluindo, mas não limitado a, artrite, psoriase, asma e colite.

[00210] Numa modalidade, um agente terapêutico inclui um mono-sal farmaceuticamente aceitável do composto (1) ou um análogo do mesmo (*por exemplo*, um composto de fórmula (10)). Numa modalidade, um agente terapêutico inclui um di-sal farmaceuticamente aceitável do composto (1) ou um análogo do mesmo (*por exemplo*, um composto de fórmula (10)). Tal como aqui descrito, alguns dos análogos podem ser tri-sais. Numa modalidade, um agente terapêutico inclui o composto (1) ou um análogo do mesmo (*por exemplo*, um composto de fórmula (10)) sob a forma de um mono- ou di-sal farmaceuticamente aceitável selecionado do grupo que consiste em cloridrato, bromidrato, hidrogenossulfato, sulfatos, fosfatos, fumaratos, succinatos, oxalatos e lactatos, bisulfatos, hidroxils, tartarato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, malato, maleato, fumarato sulfonato, metilsulfonato, formiato, acetato, e carboxilato. Numa modalidade, um agente terapêutico inclui composto (1) ou um análogo do mesmo na forma de um mono- ou di-sal farmaceuticamente aceitável selecionado a partir de sulfato de p-tolueno, benzenossulfonato, metanossulfonato, oxalato, succinato, tartarato, citrato, fumarato e maleato. Numa modalidade, um agente terapêutico inclui composto (1) ou um análogo do mesmo na forma de um mono- ou di-sal farmaceuticamente aceitável tendo um contra-íon selecionado do grupo que consiste em amônio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, zinco, lítio e/ou com contra-íons tais como metamino,

dimetilamino, dietilamino, contra-íons de trietilamino e combinações dos mesmos. Numa modalidade, um agente terapêutico inclui o composto aqui descrito na forma de um di-sal de halogeneto, tal como um sal de di-cloridrato ou um sal de di-hidrobrometo.

[00211] Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico inclui um agente anticancerígeno. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico é selecionado, sem limitação, de acivicina, aclarubicina, acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, alitretinoína, alopurinol, altretamina, ambomicina, ametantrona, amifostina, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antraquinina trióxido de arsênico, asparaginase, asperlin, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bevacizumab, bicalutamida, bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, bleomicina, brequinar, bropirimina, busulfan, cactinomicina, caloformona, capecitabina, caracemida, carbetimer, carboplatina, carmustina, carubicina, carzelesina, cedefingol, celecoxib, clorambucil, cirolemicina, cisplatina, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, decitabina, dexormaplatina, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorrubicina, droloxifeno, dromostanolona, duazomicina, edatrexato, eflomitina, elsamitrucina, enloplatina, enpromato, epipropidina, epirrubicina, erbulozol, esorubicina, estramustina, etanidazol, etoposido, etoprina, fadrozol, fazarabina, fenretinido,

floxuridina, fludarabina, fluorouracil, flurocitabina, fosquidona, fostriecina, fulvestrante, gemcitabina, hidroxiureia, idarubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleucina II (IL-2, incluindo interleucina II recombinante ou rIL2), interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta-1a, interferon gama 1b, iproplatina, irinotecan, lanreotide, letrozol, leuprolide, liarozol, lometrexol, lomustine, losoxantrone, masoprocol, maitansina, hidrocloro de mecloretamina, megestrol, acetato de melengestrol, melfalan, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metoprina, meturedepa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogillina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, mitoxantrona, ácido micofenólico, nelarabina, nocodazol, nogalamicina, ormnaplatina, oxisurano, paclitaxel, pegaspargase, peliomicina, pentamustina, peplomicina, perfosfamida, pipobromana, piposulfano, hidrocloro de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfímero, porfiromicina, prednimustina, procarbazina, puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, semustina, simtrazeno, esparfosato, eesparsomicina, espirogermânio, espiromustina, espiroplatina, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, talisomicina, tamoxifeno, tecogalan, tegafur, teloxantrona, temoporfina, teniposida, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, topotecan, toremifeno, trestolona, triciribina, trimetrexato, triptoreolina, tubulozol, uracil mostarda, uredepa, vaproetida,

verteporfina, vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, vinepidina, vinglicinato, vinleurosina, vinorelbina, vinrosidina, vinzolidina, vorozol, zeniplatina, zinostatina, zoledronato, zorubicina e combinações dos mesmos.

[00212] Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico é selecionado, sem limitação, a partir de hormônios análogos e antihormônios, inibidores de aromatase, agonistas e antagonistas de LHRH, inibidores de fator de crescimento, fator de crescimento de anticorpos, fator de crescimento de receptores de anticorpos, inibidores de tirosina quinase; antimetabólitos; antibióticos antitumor; derivados de platina; agentes de alquilação; agentes antimitóticos; inibidores de tubulina; inibidores de PARP, inibidores de topoisomerase, inibidores de quinase serina/treonina, inibidores de tirosina quinase, inibidores de interação proteína-proteína, inibidores MEK, inibidores ERK, inibidores IGF-1R, inibidores de receptor ErbB, análogos rapamicina, amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastina, interferon, interferon alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato e porfímero, 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxi-citidina, 2-metoxioestradiol, 2C4, 3-aletina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleukina, alitretinoína, alovectina-7, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina,

aranose, arglabina, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, 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-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastina, AZD-2014, azacitidina, azaepotilona B, azonafida, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrato de biricodar, BCX-1777, BKM-120, bleocina, 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 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, ácido bleomicínico, bleomicina A, bleomicina B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostalicina, busulfan, BYL-719, pró-droga CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxiftalatoplatica, CCl-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflatonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleuquina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotriani seno, cilengitida, ciclosporin, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabin, colchicin, combretastatina A4, inibidores de COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP-37, CTLA-4 anticorpos monoclonais, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicina, citarabina, D 24851, decitabina, deoxorubicina, deoxirubicina, desoxicofomicina, depsipeptídeo, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilstilbestrol, diflomotecan, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol,

DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotida, efaproxiral, eflornitina, inibidores de EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitrucina, epotilona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etinilcxitidina, etiniloestradiol, exatecan, mesilato de exatecan, exemestano, exisulind, fenretinida, figitumumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestana, fotemustina, galarubicina, maltolato de gálio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecano, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT imunogen, GMK, GPX-100, vacinas de peptídeo gp100, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herceptina, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurônico, hidroxiureia, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), imunol, indisulam, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-2b peguilado, interleuquina-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatina, irofulven, isohomohalicondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, oestrogênios conjugadps, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatina, leflunomida, lenograstim, leuprolide, leuporelina, lexitronam, LGD-1550, linezolida, texafirina de lutetio, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecan, LY-S6AKT1, LY-

2780301, mafosfamida, marimastato, mecloroetamina, inibidores de MEK, MEK-162, metiltestosterona, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodrônico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexafin gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastato, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, 06-benzilguanina, oblimerseno, omeprazol, oncófago, oncoVEXGM-CSF, ormiplatina, ortataxel, anticorpos de OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticorpos de 4-1BB, oxantrazol, oestrogênio, panitumumab, patupilona, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticorpos PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel estabilizado por albumina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemtrexed, pentrix, perifosina, álcool perílico, pertuzumab, inibidores de PI3K, inibidores de PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatina, pivaloioximetilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprênico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrona, ranpirnase, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, análogos de rebecamicina, inibidores de receptor de tirosina quinase (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, sargramostim, satraplatina, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustina, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, spiroplatina, squalamina, ácido suberanilohidroxâmico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporfina, Tarceva, tariquidar, tasisulam, taxotero, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, propionato de testosterona, tesmilifeno, tetraplatina, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, teralux, terarubicina, timalfasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, triciribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, tiquerb/tiverb, 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-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronato, zosuquidar, e combinações dos mesmos.

[00213] Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico é selecionado do grupo que consiste em tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrante, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de

ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoxmesterona, medroxiprogesterona, octreotida e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico é selecionado, sem limitação, do grupo que consiste em agonistas de LHRH e antagonistas de LHRH. Em algumas modalidades, um agonista de LHRH é selecionado do grupo que consiste em acetato de goserelina, acetato de luprolida, pamoato de triptorelina e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico inclui um antagonista de LHRH selecionado do grupo que consiste em Degarelix, Cetrorelix, Abarelix, Ozarelix, Degarelix e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico inclui um inibidor de um fator de crescimento. Em algumas modalidades, o inibidor de um fator de crescimento é selecionado, sem limitação, do grupo que consiste em inibidores de: fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblasto (FGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fatores de crescimento semelhantes a insulina (IGF), fator de crescimento epidérmico humano (HER), fator de crescimento de hepatócitos (HGF) e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o fator de crescimento epidérmico humano (HER) é selecionado do grupo que consiste em HER2, HER3 e HER4.

[00214] Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico inclui um inibidor de tirosina quinase. Em algumas modalidades do método de

tratamento, o inibidor de tirosina quinase é selecionado, sem limitação, do grupo que consiste em cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib e trastuzumab e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico inclui um inibidor de aromatase. Em algumas modalidades do método de tratamento, o inibidor de aromatase é selecionado do grupo que consiste em anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano e combinações dos mesmos.

[00215] Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico inclui um antimetabólito. Em algumas modalidades do método de tratamento, o antimetabólito compreende um antifolato. Em algumas modalidades do método de tratamento, o antifolato é selecionado do grupo que consiste em metotrexato, raltitrexed, análogos de pirimidina e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o antimetabólito é um análogo de pirimidina. Em algumas modalidades do método de tratamento, o análogo de pirimidina é selecionado do grupo que consiste em 5-fluorouracil, capecitabina, gemcitabina e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o antimetabólito é um análogo de purina ou um análogo de adenosina. Em algumas modalidades do método de tratamento, o análogo de purina ou análogo de adenosina é selecionado do grupo que consiste em mercaptopurina, tioguanina, cladribina e pentostatina, citarabina, fludarabina e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo

agente terapêutico inclui um antibiótico antitumor. Em algumas modalidades do método de tratamento, o antibiótico antitumoral é selecionado do grupo que consiste em antraciclinas, doxorrubicina, daunorrubicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico inclui um derivado de platina. Em algumas modalidades do método de tratamento, o derivado de platina é selecionado do grupo que consiste em cisplatina, oxaliplatina, carboplatina e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico inclui um agente de alquilação. Em algumas modalidades do método de tratamento, o agente de alquilação é selecionado do grupo que consiste em estramustina, mecloretamina, melfalan, clorambucil, busulfano, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosouréias e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico inclui uma nitrosouréia. Em algumas modalidades do método de tratamento, a nitrosouréia é selecionada do grupo que consiste em carmustina, lomustina, tiotepa e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico inclui um agente antimitótico. Em algumas modalidades do método de tratamento, o agente antimitótico é selecionado do grupo que consiste em alcaloides Vinca e taxanos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o taxano é selecionado do grupo que consiste em paclitaxel,

docetaxel e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, os alcaloides de Vinca são selecionados do grupo que consiste em vinblastina, vindesina, vinorelbina, vincristina e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico inclui um inibidor de topoisomerase. Em algumas modalidades do método de tratamento, o inibidor da topoisomerase é uma epipodofilotoxina. Em algumas modalidades do método de tratamento, o inibidor de topoisomerase, que é uma epipodofilotoxina, selecionada do grupo que consiste em etoposido, etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecano, irinotecano, mitoxantron e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico inclui um inibidor de serina/treonina quinase. Em algumas modalidades do método de tratamento, o inibidor de serina/treonina quinase é selecionado do grupo que consiste em inibidores de PDK 1, inibidores de B-Raf, inibidores de mTOR, inibidores de mTORC1, inibidores de PI3K, inibidores mTOR/PI3K duplos, inibidores de STK 33, inibidores de AKT, inibidores de PLK 1, inibidores de CDKs, inibidores de Aurora quinase e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico inclui um inibidor de tirosina quinase. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico inclui um inibidor de PTK2/FAK. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico inclui um inibidor de interação proteína-proteína. Em algumas modalidades do método de

tratamento, o inibidor da interação da proteína-proteína é selecionado do grupo que consiste em IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico inclui um análogo de rapamicina. Em algumas modalidades do método de tratamento, o análogo de rapamicina é selecionado do grupo que consiste em everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico é selecionado do grupo que consiste em amifostina, anagelídeo, clodronato, filgrastina, interferon, interferon alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato e porfímero e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o segundo agente terapêutico é selecionado do grupo que consiste em 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxi-citidina, 2-metoxi-estradiol, 2C4,3-aleta, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleucina, alitretina, alovectina-7, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aranose, arglabina, arzoxifeno, atamestano, atrasentano, auristatina PE, 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-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastina AZD-2014, azacitidina, azaepotilona B,

azonafida, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrato de biricodar, BCX-1777, BKM-120, bleocina, 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 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, ácido bleomicínico, bleomicina A, bleomicina B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostalicina, busulfano, BYL-719, pró-droga CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxiftalatoplatina, CCl-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, cefixima CBT-1, ceflafonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotriานiseno, cilengitida, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colcicina, combretastatina A4, inibidores de COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP-37, anticorpos monoclonais de CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicina, citarabina, D 24851, decitabina, deoxorubicina, deoxirubicina, deoxicofomicina, depsipeptídeo, desoxiepotilon B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilstilbestrol, diflomotecano, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexato, edotreotido, efaproxiral, eflornitina, inibidores de EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitrucina, epotilon B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etinilcxitidina, etiniloestradiol, exatecano, mesilato de exatecano, exemestano, exisulind, fenretinida, figitumumab,

floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de gálio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecano, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT imunogen, GMK, GPX-100, vacinas de peptídeos gp100, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetrona, herceptina, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurônico, hidroxiuréia, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), imunol, indisulam, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-2b peguulado, interleuquina-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatina, irofulveno, isohomohalicondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, oestrogênios conjugados, kahalid F, quetoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatina, leflunomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexitronam, LGD-1550, linezolida, texafirina lutetio, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecano, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastato, mecloroetamina, inibidores de MEK, MEK-162, metiltestosterona, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodrônico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexafina gadolinio, MS-

209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastato, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, 06-benzilguanina, oblimerseno, omeprazol, oncófago, oncoVEXGM- CSF, ormiplatina, ortataxel, anticorpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticorpos 4-1BB, oxantrazol, estrogênio, panitumumab, patupilon, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticorpos PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel estabilizado com albumina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosina, álcool perílico, pertuzumab, inibidores de PI3K, inibidores de PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatina, pivaloiloxybutilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poligênico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrona, ranpirnase, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, análogos de rebecamicina, inibidores de receptor de tirosina quinase (RTK), revimida, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-MAb, rababato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31 -7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecano, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicina, SAHA, sargramostim, satraplatina, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustina, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib,

spiroplatina, squalamina, ácido suberanilohidroxâmico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedalina, talaporfin, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, propionato de testosterona, tesmilifeno, tetraplatina, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, teralux, terarubicina, timofasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofin, trabectedina, transmid-107, ácido transretinico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, triciribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, tiquerb/tiverb, 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-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronato, zosuquidar e combinações dos mesmos.

[00216] Em algumas modalidades, o outro agente terapêutico compreende um esteroide. Os esteroides incluem, mas não estão limitados a, dexametasona, prednisolona, prednisolona de metil, prednisona, hidrocortisona, triamcinolona, betametasona e cortivazol. Em algumas modalidades, o outro agente terapêutico compreende um anti-emético. Os anti-eméticos incluem, mas não estão limitados a, agonistas de receptores de 5-HT3 (tais como dolasetrona, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetrona e mirtazapina), agonistas de dopamina (tais como

domperidona, olanzapina, droperidol, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina, alizaprida, proclorperazina e metoclopramida), antagonistas de receptores de NK1 (como aprepitant e casopitant), anti-histamínicos (como ciclizina, difenidramina, dimenhidrinato, doxilamina, meclizina, prometazina, hidroxizina), cannabinoides (como cannabis, dronabinol, nabilona e sativex), benzodiazepínicos (como midazolam e lorazepam), anticolinérgicos (como a hipossina), trimetobenzamida, gengibre, emetrol, propofol, menta, muscimol e ajwain.

[00217] As composições farmacêuticas podem ser administradas a um indivíduo através de qualquer via de administração adequada. Numa modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo por via oral, parentérica, transdérmica ou transmucosal. Numa modalidade a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo por via parentérica. Numa modalidade, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo através de uma via de administração parentérica selecionada do grupo que consiste em intravenosa (IV), subcutânea (SC) e intramuscular (IM). Numa modalidade, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo através de uma via de administração selecionada entre retal e transdérmica. Numa modalidade, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo numa forma de dosagem selecionada do grupo constituído por soluções estéreis, suspensões, supositórios, comprimidos e cápsulas. Numa modalidade, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo numa forma de dosagem oral,

selecionada do grupo constituído por um comprimido, cápsula, pastilha, xarope, líquido, suspensão e elixir. Numa modalidade, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo numa forma de dosagem oral selecionada do grupo constituído por comprimidos, cápsulas de casca dura, cápsulas de gelatina mole, esferas, grânulos, agregados, pós, géis, sólidos e semi-sólidos.

[00218] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo como uma forma de dosagem selecionada do grupo que consiste em formas de liberação sustentada, formas de liberação controlada, formas de liberação retardada e formas de liberação de resposta.

[00219] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo uma vez por dia. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo de acordo com um regime de dosagem pouco frequente (por exemplo, administrado uma vez por semana ou menos frequentemente). Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo de acordo com um regime de dosagem frequente (por exemplo, administrado mais de uma vez por semana). Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo uma vez por semana. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo uma vez a cada quatro semanas. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo duas vezes por semana. Em algumas modalidades, a

composição farmacêutica é administrada a um indivíduo uma vez a cada duas semanas. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo uma vez a cada três semanas. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo num ciclo repetido uma vez por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas, uma vez a cada quatro semanas ou combinações dos mesmos.

[00220] Numa modalidade, o método de tratamento compreende administrar a um indivíduo que necessite de tal tratamento: (i) um primeiro agente terapêutico incluindo um composto compreendendo composto **(1)**, composto **(10)** um análogo do mesmos, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em combinação com (ii) um segundo agente terapêutico, em que o primeiro agente terapêutico e o segundo agente terapêutico são administrados simultaneamente ou sequencialmente; e compreende ainda o ensaio da expressão de um gene de resposta ao estresse do retículo endoplasmático (ER) em uma amostra biológica. Em algumas modalidades, o gene de resposta ao estresse do retículo endoplasmático é selecionado do grupo que inclui, mas não está limitado a, C/EBP-Proteína Homóloga (CHOP), Fator de Ativação de Transcrição 3 (ATF3) e CHOP e ATF3. Em algumas modalidades, o gene de resposta ao estresse do retículo endoplasmático é selecionado do grupo que inclui, mas não está limitado a, ATF3, fator de ativação de transcrição 4 (ATF4) CHOP, IRE1, proteína de imunoglobulina de ligação (BiP), fator de iniciação da tradução eucariótica 2A (eIF2a), proteína de ligação X-

box 1 (XBP1). A amostra biológica pode ser células tumoriais, mononucleares do sangue periférico ou biópsia da pele. A amostra biológica pode ser obtida antes, durante ou após a administração do medicamento. Em algumas modalidades, o método de tratamento compreende ainda o ajuste de uma dose do primeiro agente terapêutico para atingir a indução de cerca de 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 225%, 250%, 275 %, 300%, 325%, 350%, 375%, 400%, 425%, 450%, 475%, 500%, 525%, 550%, 575%, 600% ou superior a 600% de um ou mais gene de estresse ER. Em algumas modalidades, o método de tratamento compreende ainda o ajuste de uma dose do primeiro agente terapêutico para obter a indução de cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 100% a cerca de 150%, cerca de 150% a cerca de 200%, cerca de 200% a aproximadamente 250%, cerca de 250% a cerca de 300%, cerca de 300% a cerca de 350%, cerca de 350% a cerca de 400%, cerca de 400% a cerca de 450%, cerca de 450% a cerca de 500%, cerca de 500% a cerca de 550%, cerca de 550% a cerca de 600%, ou superior a 600% dos genes de estresse ER. Em algumas modalidades, o método de tratamento compreende ainda o ajuste de uma dose do primeiro agente terapêutico para atingir a indução de cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 100% a cerca de 200%, cerca de 200% a cerca de 300%, cerca de 300% a cerca de 400%, cerca de 400% a cerca de 500%, cerca de 500% a cerca de 600% ou superior a 600% dos genes de estresse ER.

[00221] Numa modalidade, o método de tratamento compreende administrar a um indivíduo que necessite de

tal tratamento: (i) um primeiro agente terapêutico incluindo um composto compreendendo composto (1), composto (10) um análogo do mesmos, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em combinação com (ii) um segundo agente terapêutico, em que o primeiro agente terapêutico e o segundo agente terapêutico são administrados simultaneamente ou sequencialmente; e compreende ainda o ensaio da expressão de atividade proteassomal em uma amostra biológica. Em algumas modalidades, a atividade proteassomal pode ser uma atividade semelhante à da quimotrisina, tipo tripsina e/ou caspase. Em algumas modalidades, a amostra biológica pode ser células tumorais, mononucleares do sangue periférico ou células da pele. A amostra biológica pode ser obtida antes, durante ou após a administração do medicamento. Em algumas modalidades, o método de tratamento compreende ainda o ajuste da dose para atingir a inibição de cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 35%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 55%, cerca de 60 %, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100% da atividade proteassomal. Em algumas modalidades, o método de tratamento compreende ainda o ajuste da dose para atingir a inibição de pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, ou pelo menos 95% da atividade proteassomal. Em algumas

modalidades, o método de tratamento compreende ainda o ajuste da dose para atingir a inibição de cerca de 20% a cerca de 30%, cerca de 30% a cerca de 40%, cerca de 40% a cerca de 50%, cerca de 50% a cerca de 60%, cerca de 60% a cerca de 70%, cerca de 70% a cerca de 80%, cerca de 80% a cerca de 90% ou superior a 90% da atividade proteassomal.

[00222] Num aspecto, aqui fornecido são métodos de tratamento, que compreendem administrar a um indivíduo que necessite de tal tratamento uma combinação de um primeiro agente terapêutico incluindo um composto de fórmula (1) ou de fórmula (10), um análogo do mesmos, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (*por exemplo, um di-sal ou tri-sal*) e um segundo agente terapêutico, compreendendo o método:

[00223] (I) administrar ao indivíduo o primeiro agente terapêutico;

[00224] (Ii) esperar até que um tempo de espera predeterminado tenha decorrido após o tempo de administração do primeiro agente terapêutico ao indivíduo; e/ou até que os eventos adversos sejam resolvidos ou estejam sendo resolvidos; e

[00225] (iii) administrar um segundo agente terapêutico ao sujeito, em que o tempo de espera predeterminado é escolhido de modo a obter um efeito terapêutico retardado do primeiro agente terapêutico sem risco aumentado ou com um risco reduzido de possíveis efeitos tóxicos combinados do primeiro e segundo agentes terapêuticos. Em algumas modalidades do método de tratamento, o tempo de espera predeterminado é

determinado com base na taxa de depuração do composto do primeiro agente terapêutico ou seumetabolito. Em algumas modalidades do método de tratamento, o tempo de espera predeterminado é determinado por uma avaliação quantitativa da função renal e parâmetros de insuficiência renal. Em algumas modalidades do método de tratamento, o tempo de espera predeterminado é determinado por um ensaio para a determinação da função renal, em que o ensaio é selecionado do grupo que consiste em nível sérico do composto do primeiro agente terapêutico ou seumetabolito; taxa de depuração do composto do primeiro agente terapêutico ou seumetabolito; depuração urinária de 24 horas do composto do primeiro agente terapêutico ou um metabólito do mesmo.

[00226] Numa modalidade do método de tratamento, o tempo de espera predeterminado é substancialmente igual ao tempo necessário para a depuração sistêmica do composto do primeiro agente terapêutico ou seumetabolito a partir do corpo do indivíduo. Numa modalidade do método de tratamento, o tempo de espera predeterminado é substancialmente igual ao tempo necessário para a depuração renal do composto do primeiro agente terapêutico ou um metabólito do mesmo a partir do corpo do indivíduo. Numa modalidade do método de tratamento, o tempo de espera predeterminado é substancialmente igual ao tempo necessário para a depuração hepática do composto do primeiro agente terapêutico ou um metabólito do mesmo a partir do corpo do indivíduo. Numa modalidade do método de tratamento, o tempo de espera

predeterminado é substancialmente igual ao tempo necessário para a depuração total do composto do primeiro agente terapêutico ou um metabólito do mesmo a partir do corpo do indivíduo. Numa modalidade do método de tratamento, o tempo de espera predeterminado é de cerca de 4 horas. Em outras modalidades, o tempo de espera é de 1 dia. Em algumas modalidades, o tempo de espera é até que a C_{max} do composto do primeiro agente terapêutico tenha passado. Em outras modalidades, o tempo de espera é depois que a maioria dos eventos adversos são resolvidos ou estão sendo resolvidos. Numa modalidade do método de tratamento, o tempo de espera predeterminado é de cerca de 2 dias, cerca de 3 dias, cerca de 4 dias, cerca de 5 dias, cerca de 6 dias ou cerca de 7 dias. Numa modalidade do método de tratamento, o tempo de espera predeterminado é uma gama de cerca de 1-7 dias, cerca de 1-6 dias, cerca de 1-5 dias, cerca de 1-4 dias, cerca de 1-3 dias, ou cerca de 1 a 2 dias. Numa modalidade, o tempo de espera é de até 3 semanas. Os precedentes são considerados "períodos de tempo terapêuticos".

[00227] Quando a ordem de administração é revertida, o tempo para a administração do primeiro agente terapêutico pode ser após a C_{max} do segundo agente terapêutico (ou seja, a primeira droga administrada) tenha passado. Numa modalidade, a administração do primeiro agente terapêutico pode ser após a maioria ou substancialmente toda a primeira droga administrada ter sido eliminado do corpo ou os efeitos de toxicidade para

a primeira droga administrada são resolvidos ou estão sendo resolvidos.

[00228] Em algumas modalidades, o método de tratamento compreende ainda os níveis de monitorização do composto do primeiro agente terapêutico ou um metabólito do mesmo no indivíduo utilizando um perfil farmacocinético. Em algumas dessas modalidades, os níveis de monitorização do composto do primeiro agente terapêutico ou um metabolito do mesmo no indivíduo utilizando um perfil farmacocinético compreende a construção de um perfil farmacocinético do composto do primeiro agente terapêutico ou um metabólito do mesmo para o indivíduo utilizando concentrações do composto do primeiro agente terapêutico ou um metabólito do mesmo em pelo menos duas amostras obtidas do indivíduo em pontos de tempo adequados para construir um perfil farmacocinético. Em algumas modalidades do método, que incluem níveis de monitorização do composto do primeiro agente terapêutico ou um metabólito do mesmo no indivíduo utilizando perfil farmacocinético, as amostras são recolhidas do indivíduo em ponto de atendimento ou ponto de uso por amostragem ou auto - amostragem em dispositivos de ponto de atendimento ou dispositivos de ponto de uso ou em matrizes adequadas para o armazenamento das amostras antes da quantificação em um laboratório. Em algumas modalidades do método de tratamento, cada um dos dispositivos de ponto de atendimento ou dispositivos de ponto de uso é capaz de quantificar o composto do primeiro agente terapêutico ou um metabólito do mesmo. Em algumas modalidades do método, que incluem níveis de

monitorização do composto do primeiro agente terapêutico ou um metabólito do mesmo no indivíduo, uma ou mais amostras são recolhidas do indivíduo em ponto de cuidado ou ponto de uso por dispositivo de biópsia para análise nos dispositivos de ponto de atendimento ou ponto de uso ou para armazenamento antes da análise por um laboratório. Em algumas modalidades do método, uma biópsia é tomada após um intervalo de tempo de 3-8 horas após a administração do primeiro agente terapêutico ao indivíduo. Em algumas modalidades do método, uma biópsia é tomada após um intervalo de tempo de 3-24 horas após a administração do primeiro agente terapêutico ao indivíduo. Em algumas modalidades do método, uma biópsia é tomada após um intervalo de tempo de 8-24 horas após a administração do primeiro agente terapêutico do mesmo ao indivíduo. Em algumas modalidades do método, uma biópsia é tomada após um intervalo de tempo de 2 dias após a administração do primeiro agente terapêutico ao indivíduo. Em algumas modalidades do método, uma biópsia é tomada após um intervalo de tempo de 3 dias após a administração do primeiro agente terapêutico ao indivíduo. Em algumas modalidades do método, uma biópsia é tomada após um intervalo de tempo de 4 dias após a administração do primeiro agente terapêutico ao indivíduo. Em algumas modalidades do método, uma biópsia é tomada após um intervalo de tempo de 1-7 dias após a administração do primeiro agente terapêutico.

[00229] Em algumas modalidades do método de tratamento, o perfil farmacocinético inclui parâmetros farmacocinéticos adequados para orientar a dosagem do

primeiro agente terapêutico para o indivíduo a ser tratado. Em algumas modalidades do método de tratamento, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que segue a sua administração ao indivíduo varia de cerca de 1000 ng/dL a 1500 ng/dL durante um período de tempo terapêutico. Em algumas modalidades, C_{max} é inferior a 1500 ng/dL e superior a 85 ng/dL durante um período de tempo terapêutico. Em algumas modalidades do método de tratamento, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo após a sua administração ao indivíduo varia de cerca de 1000 ng/mL a 1500 ng/mL durante um período de tempo terapêutico. Em algumas modalidades, C_{max} é inferior a 1500 ng/mL e superior a 85 ng/mL durante um período de tempo terapêutico.

[00230] Em algumas modalidades, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que segue sua administração ao indivíduo é um C_{max} de cerca de 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, ou 1490 ng/dL a cerca de 1500 ng/dL; de cerca 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, 127, 128, 129, 130,

131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, ou 149 ng/dL a cerca de 150 ng/dL; uu de cerca de 10, 10,5, 11, 11,5, 120, 12,5, 13, 13,5, 14 ou 14,5 ng/dL a cerca de 15 ng/dL.

[00231] Em algumas modalidades, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que segue sua administração ao indivíduo é um C_{max} de cerca de 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, ou 1490 ng/dL a cerca de 1500 ng/dL; de cerca 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, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, ou 149 ng/dL a cerca de 150 ng/dL; uu de cerca de 10, 10,5, 11, 11,5, 120, 12,5, 13, 13,5, 14 ou 14,5 ng/dL a cerca de 15 ng/dL.

[00232] Em algumas modalidades, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que se segue à sua administração é selecionado de cerca de 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 ou 1490 ng/dL. Em algumas modalidades, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que segue a sua administração é selecionado de cerca 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, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 ou 149 ng/dL. Em algumas modalidades, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que se segue à sua administração é selecionado dentre cerca de 10, 10,5, 11, 11,5, 120, 12,5, 13, 13,5, 14 ou 14,5 ng/dL.

[00233] Em algumas modalidades, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que se segue à sua administração é selecionado de cerca de 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 ou 1490 ng/mL. Em algumas modalidades, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que segue a sua administração é selecionado de cerca 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, 127, 128, 129, 130,

131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144 145, 146, 147, 148 ou 149 ng/mL. Em algumas modalidades, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que se segue à sua administração é selecionado dentre cerca de 10, 10,5, 11, 11,5, 120, 12,5, 13, 13,5, 14 ou 14,5 ng/dL.

[00234] Em algumas modalidades, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que se segue à sua administração é selecionado de cerca de 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485, 1495 ou 1500 ng/dL. Em algumas modalidades, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que se segue à sua administração é selecionado de cerca de 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 ou 149 ng/dL. Em algumas modalidades, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que se segue à sua administração é selecionado de cerca 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 ou 14,5 ng/dL.

[00235] Em algumas modalidades, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que se segue à sua administração é selecionado de cerca de 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075,

1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485, 1495 ou 1500 ng/mL. Em algumas modalidades, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que se segue à sua administração é selecionado de cerca de 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 ou 149 ng/mL. Em algumas modalidades, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que se segue à sua administração é selecionado de cerca 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 ou 14,5 ng/mL.

[00236] Em algumas formas de realização do método de tratamento, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro)

("C_{max}") do indivíduo que segue a sua administração ao indivíduo varia de cerca de 85 ng/dL a 1500 ng/dL; de cerca de 8,5 ng/dL a 150 ng/dL; ou de cerca de 0,85 ng/dL a 15 ng/dL. Em algumas modalidades, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que se segue à sua administração é selecionado de cerca de 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485 ou 1495 ng/dL para cerca de 1500 ng/dL; de cerca de 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, ou 149 ng/dL a cerca de 150 ng/dL; ou de cerca 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, ou 14,5 ng/dL a cerca de 15 ng/dL.

[00237] Em algumas modalidades do método de tratamento, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que segue a sua administração varia de cerca de 85 ng/mL a 1500 ng/mL; de cerca de 8,5 ng/mL a 150 ng/mL; ou de cerca de 0,85 ng/mL a 15 ng/mL. Em algumas modalidades, a concentração máxima do primeiro agente terapêutico no sangue (sangue total, plasma ou soro) ("C_{max}") do indivíduo que se segue à sua administração é selecionado de cerca de 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465,

1475, 1485 ou 1495 ng/mL a cerca de 1500 ng/mL; de cerca de 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, ou 149 ng/mL a cerca 150 ng/mL; ou de cerca 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, ou 14,5 ng/mL a cerca de 15 ng/mL.

[00238] Em algumas modalidades do método, a exposição total da droga ao longo do tempo, medida como a área sob a curva ("AUC") de um gráfico da concentração da droga no sangue (sangue total, plasma ou soro) do indivíduo, seguindo a administração da droga contra o tempo após a administração da droga varia de cerca de 150 ng hr/mL a cerca de 8000 ng hr/mL; de cerca de 15 ng hr/mL a cerca de 800 ng hr/mL; ou de cerca de 1,5 ng hr/mL a cerca de 80 ng hr/mL. Em algumas modalidades, a AUC é inferior a 8000 ng hr/mL e é maior ou igual a 150 ng hr/mL. Em algumas modalidades, a AUC é inferior a 800 ng hr/mL e é maior ou igual a 15 ng hr/mL. Em algumas modalidades, a AUC é inferior a 80 ng hr/mL e é maior ou igual a 1,5 ng hr/mL.

[00239] Em algumas modalidades do método, a exposição total da droga ao longo do tempo é um AUC desde cerca de 100 ng hr/mL até cerca de 8000 ng hr/mL; de cerca de 10 ng hr/mL a cerca de 800 ng hr/mL; ou de aproximadamente 1 ng hr/mL a cerca de 80 ng hr/mL. Em algumas modalidades, a exposição total da droga ao longo do tempo é um AUC desde cerca de 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 ou 7800 ng hr/mL a cerca de 8000 ng hr/mL. Em algumas modalidades, a exposição total da droga ao longo do tempo é um AUC de cerca de 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 ou 780 ng hr/mL a cerca de 800 ng hr/mL. Em algumas modalidades, a exposição total á droga ao longo do tempo é uma AUC desde cerca de 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 ou 78 ng hr/mL a cerca de 80 ng hr/mL.

[00240] Em algumas modalidades do método, a exposição total da droga ao longo do tempo é um AUC desde cerca de 100 ng hr/mL até cerca de 8000 ng hr/mL; de cerca de 10 ng hr/mL a cerca de 800 ng hr/mL; ou de aproximadamente 1 ng hr/mL a cerca de 80 ng hr/mL. Em algumas modalidades, a exposição total da droga ao longo do tempo é um AUC desde cerca de 150 ng hr/mL até cerca de

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 ou 200 ng hr/mL. Em algumas modalidades, a exposição total da droga ao longo do tempo é um AUC desde cerca de cerca de 15 ng hr/mL até cerca de 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 ou 20 ng hr/mL. Em algumas modalidades, a exposição total da droga ao longo do tempo é um AUC desde cerca de 1,5 ng hr/mL até cerca de 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 ou 2 ng hr/mL. Em algumas modalidades, a exposição total da droga ao longo do tempo é um AUC desde cerca de 100 ng hr/mL a cerca de 200 ng hr/mL; de cerca de 10 ng hr/mL a cerca de 20 ng hr/mL; ou de aproximadamente 1 ng hr/mL a cerca de 2 ng hr/mL.

[00241] Em algumas modalidades do método, a exposição total da droga ao longo do tempo é um AUC selecionado de cerca de 100, 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 ou 7800 e 8000 ng hr/mL. Em algumas modalidades, a exposição total da droga ao longo do tempo é um AUC selecionado de cerca de 10, 15, 20,

40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760 ou 780 e 800 ng hr/mL. Em algumas modalidades do método, a exposição total á droga ao longo do tempo é uma AUC selecionado de cerca de 1, 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 ou 78 e 80 ng hr/mL.

[00242] Noutro aspecto, aqui fornecidos são métodos de tratamento, ou utilização de uma composição para tratar um estado de doença, que compreende administrar a um indivíduo que necessite de tal tratamento uma combinação de um primeiro agente terapêutico e um segundo agente terapêutico, compreendendo o método:

[00243] (I) administrar ao indivíduo o primeiro agente terapêutico incluindo um composto de fórmula **(1)** ou de fórmula **(10)**, um análogo do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

[00244] (Ii) níveis de monitorização do composto do primeiro agente terapêutico ou um metabólito do mesmo no indivíduo utilizando perfil farmacocinético; e

[00245] (iii) administrar o segundo agente terapêutico condicional ao nível do primeiro agente terapêutico no indivíduo. Em algumas modalidades do método, a etapa de monitorização inclui a construção de um perfil farmacocinético do composto do primeiro agente terapêutico ou um metabólito do mesmo para o indivíduo utilizando concentrações do composto do primeiro agente terapêutico ou um metabólito do mesmo numa pluralidade

de amostras obtidas do indivíduo em pontos de tempo adequados para construir um perfil farmacocinético. Em algumas modalidades do método, pelo menos duas amostras são coletadas em ponto de atendimento ou ponto de uso por amostragem ou auto-amostragem em dispositivos de ponto de atendimento ou dispositivos de ponto de uso ou em matrizes adequadas para o armazenamento das amostras antes da quantificação do composto ou um metabólito do mesmo por um laboratório. Em algumas modalidades do método, cada dispositivo de ponto de atendimento ou dispositivos de ponto de uso é capaz de quantificar o composto ou um metabólito do mesmo. Em algumas modalidades do método, o perfil farmacocinético inclui parâmetros farmacocinéticos adequados para guiar a dosagem do composto ou um sal do mesmo para o indivíduo. Em algumas modalidades do método, as amostras incluem de 2-12 amostras. Em algumas modalidades do método, as amostras são recolhidas durante um período de tempo de até 8 horas, até 24 horas, até 48 horas, ou até 72 horas. Em algumas modalidades do método, os parâmetros farmacocinéticos incluem pelo menos um parâmetro selecionado do grupo que consiste em AUC, AUC_{inf} , T_{max} , C_{max} , tempo acima do limiar, concentração no estado estacionário, taxa de absorção, taxa de depuração, taxa de distribuição, terminal $T-1/2$ ou parâmetros obtidos a partir de análise farmacocinética não compartimental (PK) ou compartimental PK, incluindo análise de PK compartilhada baseada em modelo fisiológico. Em algumas modalidades do método, o método de tratamento compreende ainda a geração de um relatório que inclui o perfil

farmacocinético do indivíduo. Em algumas modalidades do método, o relatório inclui uma recomendação sobre a dosagem com base no perfil farmacocinético do indivíduo. Em algumas modalidades do método, uma redução na dosagem do composto (1), o análogo do mesmo, ou o sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é indicado para reduzir o risco de toxicidade com base em um ou mais parâmetros farmacocinéticos. Em algumas modalidades do método, a redução na dosagem do composto ou do sal do mesmo é indicada com base no tempo acima do limiar, em que o limiar é a concentração da droga acima da qual ocorre a toxicidade ou uma ou mais das AUC, AUC_{inf} , tempo médio de residência (MRT), exponenciais definindo o perfil farmacocinético, volume de distribuição no estado estacionário (V_{ss}), volume de distribuição durante a fase terminal (V_z) ou combinação de um grupo de variáveis farmacocinéticas para descrever adequadamente o perfil farmacocinético. Em algumas modalidades do método, um ajuste de dose do composto ou um sal do mesmo é indicado para aumentar a eficácia com base em um ou mais parâmetros farmacocinéticos. Em algumas modalidades do método, um aumento na dosagem do composto ou um sal do mesmo é indicado com base em uma ou mais das AUC, AUC_{inf} , MRT, exponenciais que definem o perfil farmacocinético, volume de estado estacionário (V_{ss}) de distribuição, volume de distribuição durante a fase terminal (V_z) ou combinação de um grupo de variáveis farmacocinéticas para descrever adequadamente o perfil farmacocinético. Em algumas modalidades do método, a dose do composto ou um sal do mesmo é ajustada para

dentro de 5% a 25% de um valor alvo desejado. Em algumas modalidades do método, cada uma das amostras é aplicada ao dispositivo de ponto de atendimento ou ao dispositivo de ponto de uso para determinar a concentração do composto ou um metabólito do mesmo, em que o dispositivo de ponto de atendimento ou o ponto do dispositivo de utilização comprehende uma tira de fluxo lateral que tem uma construção e composição de tal modo que uma aplicação de uma ou mais das amostras à tira de fluxo lateral faz com que uma fração da droga na amostra se ligue com um componente da tira de fluxo lateral tal que é produzido um sinal detectável proporcional à concentração do medicamento na amostra aplicada. Em algumas modalidades do método, as amostras são aplicadas em matrizes adequadas para o armazenamento das amostras antes da quantificação por um laboratório. Em algumas modalidades do método, as amostras são armazenadas como manchas de sangue secas. Em algumas modalidades do método, as concentrações de droga são medidas por ELISA, LC MS MS, LC UV ou LCMS. Em algumas modalidades do método, os parâmetros farmacocinéticos incluem pelo menos um de concentração em estado estacionário, absorção e terminal $T_{1/2}$. Em algumas modalidades do método, pelo menos uma das amostras é sangue total.

IX. MÉTODOS TERAPÊUTICOS MULTIMODAIS

[00246] Num aspecto, aqui fornecidos são métodos terapêuticos multimodais em que a administração de um composto de fórmula (1) ou de fórmula (10), um análogo do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a um indivíduo que necessite de tal tratamento, é

suplementado por administração de outras modalidades terapêuticas. Numa modalidade, o método terapêutico multimodal compreende administrar a um indivíduo uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (1) ou de fórmula (10), um análogo do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em conjunto com a terapia de radiação ou após a radiação, é determinado não ter sido eficaz. Numa modalidade, o método terapêutico multimodal compreende administrar a um indivíduo uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (1) ou de fórmula (10), um análogo do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em conjunto com terapia de radiação, em que a composição farmacêutica compreendendo o composto de fórmula (1) ou de fórmula (10), um análogo do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e a terapia de radiação são administrados simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem. Numa modalidade, o método terapêutico multimodal compreende administrar a um indivíduo uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (1) ou de fórmula (10), um análogo do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em conjunto com a terapia de radiação numa disposição sequencial. Numa modalidade, o método terapêutico multimodal compreende administrar a um indivíduo que necessite de tal tratamento uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (1) ou de fórmula (10), um análogo do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo concomitantemente com a terapia de radiação. Numa modalidade, o método

terapêutico multimodal é utilizado para o tratamento do câncer. Numa modalidade, o método terapêutico multimodal inclui a administração a um indivíduo com câncer que necessite de tal tratamento, uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (1) ou de fórmula (10), um análogo do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e irradiando células cancerosas com um feixe de radiação. Numa modalidade, o método terapêutico multimodal utiliza a técnica de radioterapia conforme (CRT) para administrar um histograma de volume de dose (DVH) prescrito para um indivíduo com câncer. Numa modalidade o método terapêutico multimodal utiliza a técnica de terapia de radiação de intensidade modulada (IMRT) para fornecer radiação para células cancerígenas. Numa modalidade, o método terapêutico multimodal utiliza técnicas que compensam o movimento de tumores no indivíduo durante o tratamento (por exemplo, onde as doses de radiação devem ser administradas a um tumor torácico que se move à medida que o paciente respira). Por exemplo, o método terapêutico multimodal usa técnicas de varredura de quatro tomografias computadorizadas (4D CT) para ajustar o campo de radiação distribuído para compensar o movimento do tumor ao longo do ciclo de respiração.

[00247] Qualquer tipo adequado de radiação, incluindo radiação gama que é administrada fracionada, IMRT (terapia de radiação de intensidade modulada), faca gama, terapia de prótons e braquiterapia pode ser usado com o método terapêutico multimodal. Terapia de radiação e administração de um composto de fórmula (1) ou de

fórmula (10), um análogo do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser utilizado para tratar tumores cerebrais tais como glioblastoma ou doença que tem metástase para o cérebro por câncer de pulmão. O método terapêutico multimodal pode ser usado para tratar câncer de pulmão, câncer de pâncreas, câncer de reto, câncer de mama, sarcoma, câncer de próstata, doenças malignas ginecológicas e linfoma. A faca gama é usada com frequência para tratar metástases cerebrais. Numa modalidade, o método terapêutico multimodal inclui o uso de terapia com prótons para tratar o câncer, incluindo tumores cerebrais, câncer de próstata e qualquer tumor nos órgãos vitais próximos, onde é muito importante minimizar a toxicidade no tecido normal próximo.

[00248] Numa modalidade, o método terapêutico multimodal inclui a administração a um indivíduo com câncer que necessite de tal tratamento, uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (1) ou de fórmula (10), um análogo do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em combinação com a terapia com células adotivas (*por exemplo, CAR-T (JCAR 14, 15, 16, 17, KTE-C19 ou CTL019); outra célula T (AFM13); Ou NK (CDNO-109 ou NK-92)) simultaneamente ou em combinação.*

[00249] Numa modalidade, o método terapêutico multimodal elimina a doença residual mínima sem adicionar à toxicidade resultante do tratamento por um composto de fórmula (1) ou de fórmula (10), um análogo do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do

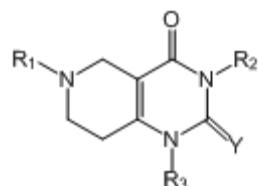
mesmo. Numa modalidade, o método terapêutico multimodal melhora o prognóstico e/ou reduz os efeitos secundários adversos associados a um estado ou estado de doença em um indivíduo em tratamento.

X. DERIVADOS ADICIONAIS E ANÁLOGOS E SAIS DE COMPOSTO

(1) E COMPOSTOS RELACIONADOS

[00250] Num aspecto, aqui fornecido estão compostos e sais relacionados do composto (1) e processos de fazer o mesmo. Os versados na técnica compreenderão que os mesmos princípios e conceitos gerais descritos acima em conjunto com compostos (1), (10) e sais dos mesmos, incluindo princípios e conceitos relacionados a métodos e composições farmacêuticas, aplicam-se com a mesma força aos derivados e análogos e sais do composto (1) e sais dos mesmos.

[00251] Numa modalidade, os análogos têm a estrutura do composto (25) :

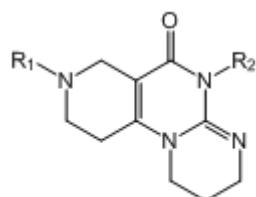


(25)

em que Y representa NR₄ ou O, e em que R₁, R₂, R₃, e R₄ independentemente representam hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, carboxil, haloalquil, alcenil, cicloalcenil, alcinil, aril, aralquil, hidroxialquil, alcoxi, ariloxi, alcoxialquil, alcoxicarbonil, aralcoxi, aralquiltio, alcanoil, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinil, arilsulfinil, alquilsulfonil, arilsulfonil, heteroaril,

acil e heterociclo. Em algumas modalidades, R₁, R₂, R₃, e R₄ são opcionalmente substituídos. Em algumas modalidades, alguns ou todos os hidrogênios em R₁, R₂, R₃, e R₄ pode ser substituído por deutério. Em outras modalidades, os análogos têm a estrutura do composto (25), em que R₁, R₂, R₃, e R₄ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄alquil C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona, C₁₋₄benzil-piperazina e C₁₋₄alquiltioil em que C₁₋₄alquil C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona e C₁₋₄benzil-piperazina são opcionalmente substituídos com C₁₋₄alquil, hidroxil ou halo. Ainda noutras modalidades, os análogos têm a estrutura do composto (25), em que R₁, R₂, R₃, e R₄ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, CH₃, CH₂Ph, CH₂- ((2-Cl) -Ph), CH₂- (2-tienil), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazina), CH₂- (2,4-di F-Ph), CH₂- ((2-CH₃) -Ph), CH₂CHOHPh e (CH₂)₃CO-4F-Ph.

[00252] Numa modalidade, os análogos têm a estrutura do composto (26) :



(26)

em que R₁ e R₂ independentemente representam hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, carboxil, haloalquil, alcenil, cicloalcenil, alcinil, aril, aralquil, hidroxialquil, alcoxi, ariloxi, alcoxialquil, alcoxcarbonil, aralcoxi, aralquiltio, alcanoil, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinil,

arilsulfinil, alquilsulfonil, arilsulfonil, heteroaril, acil e heterociclo. Em algumas modalidades, R₁ e R₂ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄alquil C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona, C₁₋₄benzil-piperazina e C₁₋₄alquiltienil, em que C₁₋₄alquil C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona e C₁₋₄benzil-piperazina são opcionalmente substituídos com C₁₋₄alquil C₁₋₄alcoxil, hidroxil, alquil ou halo C₁₋₄per-halogenados. Em algumas modalidades, R₁ é selecionado do grupo que consiste em H, CH₃, CH₂Ph, CH₂- ((2-Cl) -Ph), CH₂- (2-tienil), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazina), CH₂- (2,4-di F-Ph), CH₂- ((2-CH₃) -Ph), CH₂CHOHPh e (CH₂)₃CO-4F-Ph. Em algumas modalidades, R₂ é selecionado do grupo que consiste em H, CH₃, CH₂Ph, CH₂- ((2-Cl) -Ph), CH₂- (2-tienil), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazina), CH₂- (2,4-di F-Ph), CH₂- ((2-CH₃) -Ph), CH₂CHOHPh e (CH₂)₃CO-4F-Ph.

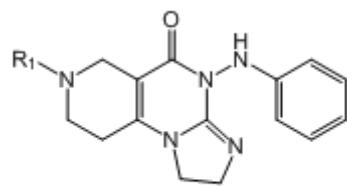
[00253] Em algumas modalidades, R₁ é um benzil opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes substituintes sozinhos ou em combinação nas posições orto, meta e/ou para do anel benzil: -CH₃, -NO₂, -OCH₃-C-C₂, -C-C₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_PX_{2p+1}-OCX₃, ou -OC_PX_{2p+1}, onde p é um número inteiro de 2 a 20 e onde X representa um halogênio que inclui um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, de preferência, flúor, cloro ou bromo, mais preferencialmente, flúor ou cloro. Em algumas modalidades, R₂ é um benzil substituído com um ou mais dos seguintes substituintes sozinhos ou em combinação nas posições orto, meta e/ou para do anel benzil: -CH₃, -NO₂, -OCH₃-C-C₂, -C-C₂H, -

CX_3 , $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2-\text{C}-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, ou $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, onde p é um número inteiro de 2 a 20 e onde X representa um halogênio.

[00254] Em algumas modalidades, R_1 é um hidrogênio. Em algumas modalidades, R_1 é um arilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo benzil ou feniletil. Em algumas modalidades, o arilalquil é substituído com alquil C_{1-4} , alcoxil C_{1-4} , hidroxil, alquil ou halo C_{1-4} per-halogenados.

[00255] Em algumas modalidades, R_2 é um arilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo benzil ou feniletil. Em algumas modalidades, o arilalquil é substituído com alquil C_{1-4} , alcoxil C_{1-4} , hidroxil, alquil ou halo C_{1-4} per-halogenados. Numa modalidade, o arilalquil é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ e $-\text{OCH}_3$. Numa modalidade, R_2 é um heterocicloalquilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo morfolinoalquil ou piperazinilalquil. Em algumas modalidades, R_2 é um heteroarilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo isoxazolidinilmetil ou piridilmetil. Numa modalidade, o heterocicloalquilalquil ou heteroarilalquil é substituído com alquil C_{1-4} , alcoxil, hidroxil C_{1-4} , alquil ou halo C_{1-4} per-halogenados. Numa modalidade, o heterocicloalquilalquil ou heteroarilalquil é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ e $-\text{OCH}_3$.

[00256] Numa modalidade, os análogos têm a estrutura do composto (27) :



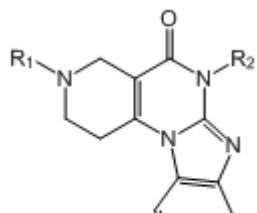
(27)

em que R_1 representam hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, carboxil, haloalquil, alcenil, cicloalcenil, alcinil, aril, aralquil, hidroxialquil, alcoxi, ariloxi, alcoxialquil, alcoxicarbonil, aralcoxi, aralquiltio, alcanoil, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinil, arilsulfinil, alquilsulfonil, arilsulfonil, heteroaril, acil e heterociclo. Em algumas modalidades, R_1 é selecionado do grupo que consiste em H, C_{1-4} alquil C_{1-4} alquilfenil, C_{1-4} alquilfenilcetona, C_{1-4} benzil-piperazina e C_{1-4} alquiltienil, em que C_{1-4} alquil C_{1-4} alquilfenil, C_{1-4} alquilfenilcetona e C_{1-4} benzil-piperazina são opcionalmente substituídos com C_{1-4} alquil C_{1-4} alcoxil, hidroxil, alquil ou halo C_{1-4} per-halogenados. Em algumas modalidades, R_1 é selecionado do grupo que consiste em H, CH_3 , CH_2Ph , CH_2- ((2-Cl) -Ph), CH_2- (2-tienil), CH_2CH_2Ph , CH_2CH_2 (4-N-benzil-piperazina), CH_2- (2,4-di F-Ph), CH_2- ((2-CH₃) -Ph), $CH_2CHOHPh$ e $(CH_2)_3CO-4F-Ph$.

[00257] Em algumas modalidades, R_1 é um benzil opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes substituintes sozinhos ou em combinação nas posições orto, meta e/ou para do anel benzil: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3-C-C_2$, $-C-C_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_PX_{2p+1}-OCX_3$, ou $-OC_PX_{2p+1}$, onde p é um número inteiro de 2 a 20 e onde X representa um halogênio que inclui um

átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, de preferência, flúor, cloro ou bromo, mais preferencialmente, flúor ou cloro. Em algumas modalidades, R₁ é um hidrogênio. Em algumas modalidades, R₁ é um arilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo benzil ou feniletíl. Em algumas modalidades, o arilalquil é substituído com alquil C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, hidroxil, alquil ou halo C₁₋₄per-halogenados.

[00258] Numa modalidade, os análogos têm a estrutura do composto (28) :



(28)

em que R₁ e R₂ independentemente representam hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, carboxil, haloalquil, alcenil, cicloalcenil, alcinil, aril, aralquil, hidroxialquil, alcoxi, ariloxi, alcoxialquil, alcoxcarbonil, aralcoxi, aralquiltio, alcanoil, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinil, arilsulfinil, alquilsulfonil, arilsulfonil, heteroaril, acil e heterociclo. Em algumas modalidades, R₁ e R₂ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄alquil C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona, C₁₋₄benzil-piperazina e C₁₋₄alquiltienil, em que C₁₋₄alquil C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona e C₁₋₄benzil-piperazina são opcionalmente substituídos com C₁₋₄alquil C₁₋₄alcoxil, hidroxil, alquil ou halo C₁₋₄per-halogenados.

Em algumas modalidades, R_1 é selecionado do grupo que consiste em H, CH_3 , CH_2Ph , CH_2- ((2-Cl) -Ph), CH_2- (2-tienil), CH_2CH_2Ph , CH_2- (2,4-di F-Ph), CH_2- ((2- CH_3) -Ph), $CH_2CHOHPh$, CH_2CH_2 (4-N-benzil-piperazina) e $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. Em algumas modalidades, R_2 é selecionado do grupo que consiste em H, CH_3 , CH_2Ph , CH_2- ((2-Cl) -Ph), CH_2- (2-tienil), CH_2CH_2Ph , CH_2CH_2 (4-N-benzil-piperazina), CH_2- (2,4-di F-Ph), CH_2- ((2- CH_3) -Ph), $CH_2CHOHPh$ e $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. Em algumas modalidades, quando R_1 representa CH_2Ph , R_2 não representa CH_2- ((2- CH_3) -Ph).

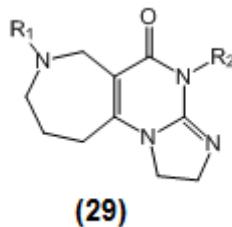
[00259] Em algumas modalidades, R_1 é um benzil opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes substituintes sozinhos ou em combinação nas posições orto, meta e/ou para do anel benzil: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3-C-C_2$, $-C-C_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_PX_{2p+1}-OCX_3$, ou $-OC_PX_{2p+1}$, onde p é um número inteiro de 2 a 20 e onde X representa um halogênio que inclui um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, de preferência, flúor, cloro ou bromo, mais preferencialmente, flúor ou cloro. Em algumas modalidades, R_2 é um benzil substituído com um ou mais dos seguintes substituintes sozinhos ou em combinação nas posições orto, meta e/ou para do anel benzil: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3-C-C_2$, $-C-C_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2-C-C(CX_3)_3$, $-C_PX_{2p+1}$, $-OCX_3$, ou $-OC_PX_{2p+1}$, onde p é um número inteiro de 2 a 20 e onde X representa um halogênio.

[00260] Em algumas modalidades, R_1 é um hidrogênio. Em algumas modalidades, R_1 é um arilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo benzil ou feniletil. Em algumas modalidades, o arilalquil é substituído com

alquil C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, hidroxil, alquil ou halo C₁₋₄per-halogenados.

[00261] Em algumas modalidades, R₂ é um arilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo benzil ou feniletíl. Em algumas modalidades, o arilalquil é substituído com alquil C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, hidroxil, alquil ou halo C₁₋₄per-halogenados. Numa modalidade, o arilalquil é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, -CH₃, -CF₃ e -OCH₃. Numa modalidade, R₂ é um heterocicloalquilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo morfolinoalquil ou piperazinilalquil. Em algumas modalidades, R₂ é um heteroarilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo isoxazolidinilmetil ou piridilmetil. Numa modalidade, o heterocicloalquilalquil ou heteroarilalquil é substituído com alquil C₁₋₄, alcoxil, hidroxil C₁₋₄, alquil ou halo C₁₋₄per-halogenados. Numa modalidade, o heterocicloalquilalquil ou heteroarilalquil é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, -CH₃, -CF₃ e -OCH₃.

[00262] Numa modalidade, os análogos têm a estrutura do composto (29) :



em que R₁ e R₂ independentemente representam hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil,

carboxil, haloalquil, alcenil, cicloalcenil, alcinil, aril, aralquil, hidroxialquil, alcoxi, ariloxi, alcoxialquil, alcoxicarbonil, aralcoxi, aralquiltio, alcanoil, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinil, arilsulfinil, alquilsulfonil, arilsulfonil, heteroaril, acil e heterociclo. Em algumas modalidades, R₁ e R₂ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄alquil C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona, C₁₋₄benzil-piperazina e C₁₋₄alquiltienil, em que C₁₋₄alquil C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona e C₁₋₄benzil-piperazina são opcionalmente substituídos com C₁₋₄alquil C₁₋₄alcoxil, hidroxil, alquil ou halo C₁₋₄per-halogenados. Em algumas modalidades, R₁ é selecionado do grupo que consiste em H, CH₃, CH₂Ph, CH₂- ((2-Cl) -Ph), CH₂- (2-tienil), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazina), CH₂- (2,4-di F-Ph), CH₂- ((2-CH₃) -Ph), CH₂CHOHPh e (CH₂)₃CO-4F-Ph. Em algumas modalidades, R₂ é selecionado do grupo que consiste em H, CH₃, CH₂Ph, CH₂- ((2-Cl) -Ph), CH₂- (2-tienil), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazina), CH₂- (2,4-di F-Ph), CH₂- ((2-CH₃) -Ph), CH₂CHOHPh e (CH₂)₃CO-4F-Ph. Em algumas modalidades, quando R₁ representa CH₂Ph, R₂ não representa CH₂- ((2-CH₃) -Ph).

[00263] Em algumas modalidades, R₁ é um benzil opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes substituintes sozinhos ou em combinação nas posições orto, meta e/ou para do anel benzil: -CH₃, -NO₂, -OCH₃-C-C₂, -C-C₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_PX_{2p+1}-OCX₃, ou -OC_PX_{2p+1}, onde p é um número inteiro de 2 a 20 e onde X representa um halogênio que inclui referirse a um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, de

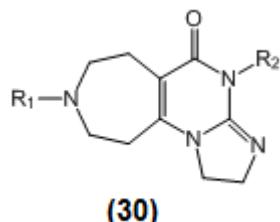
preferência, flúor, cloro ou bromo, mais preferencialmente, flúor ou cloro. Em algumas modalidades, R₂ é um benzil substituído com um ou mais dos seguintes substituintes sozinhos ou em combinação nas posições orto, meta e/ou para do anel benzil: -CH₃, -NO₂, -OCH₃-C-C₂, -C-C₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂-C-C(CX₃)₃, -C_PX_{2p+1}, -OCX₃, ou -OC_PX_{2p+1}, onde p é um número inteiro de 2 a 20 e onde X representa um halogênio.

[00264] Em algumas modalidades, R₁ é um hidrogênio. Em algumas modalidades, R₁ é um arilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo benzil ou feniletil. Em algumas modalidades, o arilalquil é substituído com alquil C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, hidroxil, alquil ou halo C₁₋₄per-halogenados.

[00265] Em algumas modalidades, R₂ é um arilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo benzil ou feniletil. Em algumas modalidades, o arilalquil é substituído com alquil C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, hidroxil, alquil ou halo C₁₋₄per-halogenados. Numa modalidade, o arilalquil é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, -CH₃, -CF₃ e -OCH₃. Numa modalidade, R₂ é um heterocicloalquilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo morfolinoalquil ou piperazinilalquil. Em algumas modalidades, R₂ é um heteroarilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo isoxazolidinilmetil ou piridilmetil. Numa modalidade, o heterocicloalquilalquil ou heteroarilalquil é substituído com alquil C₁₋₄, alcoxil, hidroxil C₁₋₄, alquil ou halo C₁₋₄per-halogenados. Numa modalidade, o heterocicloalquilalquil

ou heteroarilalquil é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ e $-\text{OCH}_3$.

[00266] Numa modalidade, os análogos têm a estrutura do composto (30) :



em que R_1 e R_2 independentemente representam hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, carboxil, haloalquil, alcenil, cicloalcenil, alcinil, aril, aralquil, hidroxialquil, alcoxi, ariloxi, alcoxialquil, alcoxcarbonil, aralcoxi, aralquiltio, alcanoil, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinil, arilsulfinil, alquilsulfonil, arilsulfonil, heteroaril, acil e heterociclo. Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, C_{1-4} alquil C_{1-4} alquilfenil, C_{1-4} alquilfenilcetona, C_{1-4} benzil-piperazina e C_{1-4} alquiltienil, em que C_{1-4} alquil C_{1-4} alquilfenil, C_{1-4} alquilfenilcetona e C_{1-4} benzil-piperazina são opcionalmente substituídos com C_{1-4} alquil C_{1-4} alcoxil, hidroxil, alquil ou halo C_{1-4} per-halogenados. Em algumas modalidades, R_1 é selecionado do grupo que consiste em H, CH_3 , CH_2Ph , CH_2- ((2-Cl) -Ph), CH_2- (2-tienil), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, CH_2CH_2 (4-N-benzil-piperazina), CH_2- (2,4-di F-Ph), CH_2- ((2- CH_3) -Ph), CH_2CHOHPh e $(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$ 4F-Ph. Em algumas modalidades, R_2 é selecionado do grupo que consiste em H, CH_3 , CH_2Ph , CH_2- ((2-Cl) -Ph), CH_2- (2-tienil), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, CH_2CH_2 (4-N-benzil-piperazina), CH_2-

(2,4-di F-Ph), CH_2- ((2- CH_3) -Ph), CH_2CHOHPh e $(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$ 4F-Ph. Em algumas modalidades, quando R_1 representa CH_2Ph , R_2 não representa CH_2- ((2- CH_3) -Ph).

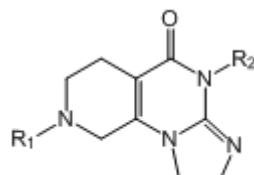
[00267] Em algumas modalidades, R_1 é um benzil opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes substituintes sozinhos ou em combinação nas posições orto, meta e/ou para do anel benzil: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3-\text{C}-\text{C}_2$, $-\text{C}-\text{C}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}-\text{OCX}_3$, ou $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, onde p é um número inteiro de 2 a 20 e onde X representa um halogênio que inclui refer-se a um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, de preferência, flúor, cloro ou bromo, mais preferencialmente, flúor ou cloro. Em algumas modalidades, R_2 é um benzil substituído com um ou mais dos seguintes substituintes sozinhos ou em combinação nas posições orto, meta e/ou para do anel benzil: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3-\text{C}-\text{C}_2$, $-\text{C}-\text{C}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2-\text{C}-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, ou $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, onde p é um número inteiro de 2 a 20 e onde X representa um halogênio.

[00268] Em algumas modalidades, R_1 é um hidrogênio. Em algumas modalidades, R_1 é um arilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo benzil ou feniletil. Em algumas modalidades, o arilalquil é substituído com alquil C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, hidroxil, alquil ou halo C₁₋₄per-halogenados.

[00269] Em algumas modalidades, R_2 é um arilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo benzil ou feniletil. Em algumas modalidades, o arilalquil é substituído com alquil C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄, hidroxil, alquil ou halo C₁₋₄per-halogenados. Numa modalidade, o

arilalquil é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, -CH₃, -CF₃ e -OCH₃. Numa modalidade, R₂ é um heterocicloalquilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo morfolinoalquil ou piperazinilalquil. Em algumas modalidades, R₂ é um heteroarilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo isoxazolidinilmetil ou piridilmetil. Numa modalidade, o heterocicloalquilalquil ou heteroarilalquil é substituído com alquil C₁₋₄, alcoxil, hidroxil C₁₋₄, alquil ou halo C₁₋₄perhalogenados. Numa modalidade, o heterocicloalquilalquil ou heteroarilalquil é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, -CH₃, -CF₃ e -OCH₃.

[00270] Numa modalidade, os análogos têm a estrutura do composto (31) :



(31)

em que R₁ e R₂ independentemente representam hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, carboxil, haloalquil, alcenil, cicloalcenil, alcinil, aril, aralquil, hidroxialquil, alcoxi, ariloxi, alcoxialquil, alcoxcarbonil, aralcoxi, aralquiltio, alcanoil, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinil, arilsulfinil, alquilsulfonil, arilsulfonil, heteroaril, acil e heterociclo. Em algumas modalidades, R₁ e R₂ são independentemente selecionados do grupo que consiste em

H, C₁₋₄alquil C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona, C₁₋₄benzil-piperazina e C₁₋₄alquiltienil, em que C₁₋₄alquil C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona e C₁₋₄benzil-piperazina são opcionalmente substituídos com C₁₋₄alquil C₁₋₄alcoxil, hidroxil, alquil ou halo C₁₋₄per-halogenados. Em algumas modalidades, R₁ é selecionado do grupo que consiste em H, CH₃, CH₂Ph, CH₂- ((2-Cl) -Ph), CH₂- (2-tienil), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazina), CH₂- (2,4-di F-Ph), CH₂- ((2-CH₃) -Ph), CH₂CHOHPh e (CH₂)₃CO-4F-Ph. Em algumas modalidades, R₂ é selecionado do grupo que consiste em H, CH₃, CH₂Ph, CH₂- ((2-Cl) -Ph), CH₂- (2-tienil), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazina), CH₂- (2,4-di F-Ph), CH₂- ((2-CH₃) -Ph), CH₂CHOHPh e (CH₂)₃CO-4F-Ph. Em algumas modalidades, quando R₁ representa CH₂Ph, R₂ não representa CH₂- ((2-CH₃) -Ph).

[00271] Em algumas modalidades, R₁ é um benzil opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes substituintes sozinhos ou em combinação nas posições orto, meta e/ou para do anel benzil: -CH₃, -NO₂, -OCH₃-C-C₂, -C-C₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_PX_{2p+1}-OCX₃, ou -OC_PX_{2p+1}, onde p é um número inteiro de 2 a 20 e onde X representa um halogênio que inclui refer-se a um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, de preferência, flúor, cloro ou bromo, mais preferencialmente, flúor ou cloro. Em algumas modalidades, R₂ é um benzil substituído com um ou mais dos seguintes substituintes sozinhos ou em combinação nas posições orto, meta e/ou para do anel benzil: -CH₃, -NO₂, -OCH₃-C-C₂, -C-C₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂-C-

$C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, ou $-OC_pX_{2p+1}$, onde p é um número inteiro de 2 a 20 e onde X representa um halogênio.

[00272] Em algumas modalidades, R_1 é um hidrogênio. Em algumas modalidades, R_1 é um arilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo benzil ou feniletil. Em algumas modalidades, o arilalquil é substituído com alquil C_{1-4} , alcoxil C_{1-4} , hidroxil, alquil ou halo C_{1-4} per-halogenados.

[00273] Em algumas modalidades, R_2 é um arilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo benzil ou feniletil. Em algumas modalidades, o arilalquil é substituído com alquil C_{1-4} , alcoxil C_{1-4} , hidroxil, alquil ou halo C_{1-4} per-halogenados. Numa modalidade, o arilalquil é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, $-CH_3$, $-CF_3$ e $-OCH_3$. Numa modalidade, R_2 é um heterocicloalquilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo morfolinoalquil ou piperazinilalquil. Em algumas modalidades, R_2 é um heteroarilalquil substituído ou não substituído, tal como um grupo isoxazolidinilmetil ou piridilmetil. Numa modalidade, o heterocicloalquilalquil ou heteroarilalquil é substituído com alquil C_{1-4} , alcoxil, hidroxil C_{1-4} , alquil ou halo C_{1-4} per-halogenados. Numa modalidade, o heterocicloalquilalquil ou heteroarilalquil é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, $-CH_3$, $-CF_3$ e $-OCH_3$.

XI. EXEMPLOS

[00274] Deve ser entendido que a descrição e os exemplos específicos fornecidos a seguir são destinados

a ilustração apenas e não se destinam a limitar o escopo da presente divulgação. Os seguintes exemplos destinam-se a ilustrar as modalidades divulgadas e não devem ser interpretadas como sendo limitações a elas. Compostos adicionais, diferentes dos descritos abaixo, podem ser preparados usando os seguintes esquemas de reação descritos acima ou variações ou modificações apropriadas dos mesmos.

Exemplo 1. Síntese do hidriodeto de 2-clorobenzilamino-2-imidazolina

[00275] A uma solução agitada de hidriodeto de 2-metiltio-2-imidazolina (244 mg, 1,00 mMol) em dioxano seco (2,0 mL) adicionou-se 2-clorobenzilamina (141 mg, 1,0 mMol). A mistura reacional foi agitada durante 90 min a 70°C sob uma atmosfera de argon. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada num funil sinterizado, lavada com dioxano frio (2 mL) e seca sob vácuo. O composto sólido branco 4 • HI (R₂= 2-clorobenzil) (242 mg, 72%) é utilizado sem purificação adicional.

Exemplo 2. Síntese de 2-clorobenzilamino-2-imidazolina

[00276] A uma solução agitada de hidratodeto de 2-clorobenzilamino-2-imidazolina (242 mg, 0,72 mMol) em água (3 mL), adicionou-se hidróxido de sódio 1,0 N (2 mL) a 7°C. A mistura reacional foi agitada durante 30 min a 7°C sob argon. Depois disso, adicionou-se cloreto de metíleno (5 mL) e a mistura foi agitada durante mais 5 min. A mistura reacional foi extraída com cloreto de metíleno (2 x 2,5 mL), a camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄anidro, filtrada e evaporada. A base livre

resultante (150 mg, 100%) foi obtida como um líquido viscoso e foi utilizada para a reação seguinte sem qualquer purificação adicional. MS(ESI) 210 (M+H).

Exemplo 3. Síntese de 4-oxo-3-piperidina carboxilato de metil-1-benzil (Composto (6)).

[00277] A um cloridrato agitado de metil-1-benzil 4-oxo-3-piperidina carboxilato (5,7 g, 20 mMol) em acetato de etila (50 mL), adicionou-se trietilamina (6 mL) a 7°C. A mistura reacional foi agitada durante 30 min a 7°C sob atmosfera de argon. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL) lavada com água (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada. O resíduo de base livre resultante (5, R_1 = benzil) como um óleo viscoso foi utilizado na reação seguinte sem MS de purificação adicional (ESI) 248 (M+H)

Exemplo 4. Síntese de ONC902 (Composto (14))

[00278] A uma solução de 2-clorobenzilamino-2-imidazolina (150 mg, 0,72 mMol), carboxilato de 4-oxo-3-piperidina de 1-benzil (5, R_1 = benzil) (195 mg, 0,79 mMol) em 1-butanol (2 mL) foi adicionado PPTS (10 mg) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 48 h. Depois disso, a mistura reacional foi submetida a refluxo a 125°C a 130°C durante 2 h. Os solventes foram removidos sob vácuo, extraídos com acetato de etila (10 mL), lavados com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 10 mL) e água (10 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada. A base livre em bruto foi purificada por RP HPLC (10% -40% de acetonitril/água) para dar sal de ONFA de ONC902 como um

sólido branco (228 mg, 50% de rendimento) MS (ESI) 407 (M+H).

[00279] O mesmo processo foi usado começando com diferentes benzilaminas para preparar vários análogos, por exemplo, ONC903, 904, 905, 906, 912, 210, 211, 212, 213, 214, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225 e 226.

Exemplo 5. Síntese de ONC907 (Composto (19))

[00280] A uma suspensão de hidreto de sódio a 60% (3,5 g, 88 mMol) em tolueno seco (50 mL), adicionou-se gota a gota carbonato de dimetil (4,32 g, 48,0 mMol) em 0,5 h à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. Após a adição de algumas gotas de metanol, uma solução de 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (4,8 g, 24 mMol) dissolvida em tolueno seco (20 mL) foi adicionada gota a gota à mistura reacional enquanto se agitava a 80°C sobre 1h. A mistura reacional foi agitada durante 3 h à mesma temperatura e depois arrefecida a 0°C (banho de gelo) e ajustada para pH 6-6,5 com ácido acético. A mistura fria resultante foi diluída com água (10 mL) e ajustada para pH 8 com solução a 5% de hidróxido de sódio. A camada de tolueno foi separada e a camada aquosa foi extraída com tolueno (20 mL). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O composto foi seco em vácuo para dar carboxilato de metil-1-terc-butoxicarbonil-4-oxo-3-piperidina (5,0 g, 80%). O composto obtido foi levado para a próxima reação sem qualquer purificação adicional.

[00281] 2-metibenzilamino-2-imidazolina (190 mg, 1 mMol), 1-terc-butoxicarbonil-4-oxo-3-piperidina carboxilato de metil (315 mg, 1,1 mMol) em 1-butanol (2 mL) foi adicionado PPTS (10,0 Mg) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 48 h. Depois disso, a mistura reacional foi submetida a refluxo a 125°C a 130°C durante 2 h. Os solventes foram removidos sob vácuo, extraídos com acetato de etila (10 mL), lavados com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x10 mL) e água (10 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada. A base livre em bruto foi clivada com ácido trifluoroacético a 10% em diclorometano, purificada por HPLC RP (10% -40% de acetonitril/água) para dar sal de TFA ONC907 (262 mg, 50%) como um MS sólido branco (ESI) 297 (M+H).

Exemplo 6. Síntese de ONC909 (Composto (21))

[00282] Uma mistura de ONC907 (100 mg, 0,2 mMol), brometo de feniletil (55,0 mg, 0,28 mMol) e carbonato de potássio (150 mg, 1,0 mMol) em N, N-dimetilformamida (3 mL) foi aquecida a 70°C durante 12 h. Os solventes foram removidos sob vácuo, extraídos com acetato de etila (10 mL), lavados com água (5 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada. A base livre em bruto foi purificada por RP HPLC (10% -40% de acetonitril/água) para dar sal de TFA ONC909 (62 mg, 50%) como um MS sólido branco (ESI) 401 (M+H).

[00283] O mesmo processo foi usado começando com diferentes halogenetos para dar ONC910 e 214. Os compostos 227, 228, 229 e 230 (mais os compostos listados na tabela X como no prepn foram preparados

usando o processo análogo dos Exemplos 1 e 5 começando com uma benzilamina diferente.

[00284] O composto ONC911 foi preparado a partir de ONC910 por tratamento com TFA.

[00285] Composto (**72**) foi preparado fazendo reagir o composto de NH do precursor preparado por analogia com o Exemplo 5 e tratando-o com óxido de estireno.

Exemplo 7. Síntese de ONC908 (Composto (**20**))

[00286] A uma solução de 2-metibenzilamino-2-imidazolina (190,0 mg, 1,0 mMol), metil 4-oxo-3-piperidina carboxilato de metil (185,0 mg, 1,0 mMol) em 1-butanol (2,0 mL) foi adicionado PPTS (10,0 Mg) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 48 h. Depois disso, a mistura reacional foi submetida a refluxo a 125°C a 130°C durante 2 h. Os solventes foram removidos sob vácuo, extraídos com acetato de etila (10 mL), lavados com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 10 mL) e água (10 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄anidro, filtrada e evaporada. A base livre em bruto foi purificada por HPLC a 10% -40% de acetonitril e água para dar sal de TFA ONC908 (270,0 mg, 50%) como um MS sólido branco (ESI) 311 (M+H).

Exemplo 8. Síntese de ONC201 (Composto (**1**))

[00287] A 800 ml de NaHCO₃ saturado agitado num balão de fundo redondo de 2 L, composto (**3**) (239,7 g, 0,845 mol, 1,6 equiv.) foi adicionado em porções. Adicionou-se n-butanol (500 mL) à mistura resultante e a mistura foi agitada durante 30 min e então transferida para um funil separador. A fase orgânica, contendo composto (**4**), foi separada e transferida para um balão de fundo redondo de

três tubulações de 2 L equipado com agitação mecânica, entrada N₂, um termopar, um condensador e uma armadilha Dean-Stark. Composto (5) (100 g, 0,528 mol, 1 equiv.) e p-toluenossulfonato de piridínio (PPTS) (6,63 gm 0,026 mol, 5% molar) foram adicionados ao conteúdo do balão. A mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 6 horas. A água na mistura reacional foi separada na armadilha Dean-Stark, conforme necessário. A temperatura de refluxo aumentou de 93 °C a 118 °C. O progresso da reação foi monitorado por HPLC. Quando a área do pico do composto (1) em HPLC permaneceu constante com o tempo de reação, a reação foi interrompida.

Exemplo 9. Síntese de Di-Sal de ONC201 (Composto (1) • 2HCl)

[00288] Sem isolamento do composto (1), a mistura reacional do Exemplo 8 foi lavada com 500 mL de água e diluída com éter metil terc-butílico (MTBE) (800 mL). A fase orgânica foi lavada com água (500 mL x 2) e transferida para um balão de fundo redondo de três tubulações de 3 L equipado com agitação mecânica, entrada N₂, um termopar, um condensador e uma armadilha Dean-Stark. Ao agitar a mistura reacional, adicionou-se gota a gota 1 N de HCl em solução de dioxano-MTBE (HCl 4 N em dioxano: 300 mL, 1,2 mol, 2,27 equiv., MTBE: 1200 mL) até não se precipitar mais precipitado a partir da mistura reacional após a adição de HCl. A mistura da reação foi aquecida a refluxo 60-65°C durante 2 horas. A água foi separada na armadilha Dean-Stark, conforme necessário. Ao arrefecer até à temperatura ambiente, o

precipitado sólido foi filtrado através de um funil de vidro sinterizado e lavado com n-butanol-MTBE (1: 2, 600 mL) e MTBE (600 mL), respectivamente. O sólido foi seco no forno de vácuo a 65°C durante a noite (16 horas) para dar 200 g de um sólido amarelo.

[00289] Para um balão de fundo redondo de três tubulações de 2 L equipado com agitação mecânica, entrada N₂, termopar e condensador, adicionou-se o sólido acima (200 g) seguido de etanol (1000 mL). A mistura foi aquecida a refluxo a 78°C durante 2 horas. Ao arrefecer até à temperatura ambiente, o sólido foi filtrado através de um funil de vidro sinterizado e lavado com etanol (200 mL x 3). O sólido úmido foi seco no forno de vácuo a 85°C durante 3 dias até o solvente residual satisfizer o relatório descritivo. Obtiveram-se 120 g de composto (2) sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 49%, com pureza de HPLC de 99,7%.

Exemplo 10. Atividade dos análogos do Composto (1)

[00290] Uma série de análogos exemplificativos do composto (1) foram preparados com base nas sínteses descritas aqui. Para cada um destes compostos, mediu-se a viabilidade de células cancerosas humanas às 72 horas pós-tratamento com o composto. A alteração na potência (em relação a ONC201) foi determinada e é apresentada na tabela abaixo.

POTÊNCIA RELATIVA DE ANÁLOGOS DE COMPOSTO (1)

No.	Identificador	R ₁	R ₂	Potência 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-benzil-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
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
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
53	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
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
35	ONC222	CH ₂ Ph	CH ₂ - (3-isoxazolidinil)	B
36	ONC224	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ - (4-morfolinil)	A
38	ONC221	H	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)	A
72	ONC225	CH ₂ Ph	CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph)	A

* Relativo à potência de ONC201; **A** indica um aumento de potência de > 2 vezes de ONC201; **B** indica potência que está dentro de 2 vezes de ONC201; e **C** indica uma diminuição da potência de >2 vezes do ONC201.

[00291] Além disso, uma dose única de composto (52) por administração oral ou intraperitoneal a camundongos portadores de xenoenxerto de cólon humano resultaram em uma redução significativa do volume do tumor em comparação com as coortes de controle tratadas pelo veículo. Composto (52) tem uma ampla janela terapêutica,

uma vez que é bem tolerada em doses pelo menos até 225 mg/kg em camundongos.

Exemplo 11. Regimes de dosagem

[00292] Composto (1) é administrado a camundongos portadores de tumor, de acordo com um dos seguintes regimes de dosagem utilizando um ciclo recorrente de 7 dias.

[00293] Dia 1: 200 mg/kg por via oral;

[00294] Dia 1/Dia 4:100 mg/kg por via oral por dose;

[00295] Dia 1/Dia 2:100 mg/kg por via oral por dose; ou

[00296] Dia 1: 2 doses divididas por 6 horas de intervalo a 100 mg/kg por via oral por dose.

[00297] A eficácia dos regimes de dosagem é avaliada e comparada.

Exemplo 12. Determinando o alvo do Composto (1)

[00298] O espectro alvo do composto (1) na linha celular de carcinoma do cólon humano HCT116 foi determinada.

[00299] Brevemente, composto (33) (**ONC911**) foi imobilizado em diferentes densidades de imobilização para grânulos de sefarose. Para análise por espectrometria de massa quantitativa, as células de carcinoma de cólon humano HCT116 foram cultivadas em meios com diferentes formas de aminoácidos isotopicamente marcados (SILAC = marcação isotópica estável por aminoácidos na cultura celular). Os proteomas correspondentes podem ser distinguidos pela diferença de massa introduzida. As experiências de ligação foram realizadas em duplicado com um interruptor parcial de rótulos para excluir artefatos de rotulagem.

As proteínas ligadas foram eluídas completamente das matrizes de afinidade, separadas por SDS-PAGE e sujeitas a digestão tríptica. Os peptídeos recuperados foram analisados por LC-MS/MS em um espectrômetro de massa LTQ Orbitrap Velos (Thermo Fisher). Os dados brutos gerados por LC-MS/MS foram processados por MaxQuant para obter dados quantitativos de abundância de proteínas.

[00300] As proteínas quantificadas foram analisadas para o enriquecimento das proteínas em comparação com a matriz de controle e a competição da proteína ligada por incubação com o composto (1). Tal padrão de ligação e deslocamento seria esperado de uma proteína alvo específica.

Resultados

[00301] Primeiro, as células HCT116 foram cultivadas e rotuladas metabomicamente pelo SILAC. Foi conseguida uma codificação eficiente de SILAC com taxas de incorporação das variantes isotópicas de arginina e lisina superiores a 95%. Foram preparadas células suficientes para experiências subsequentes. Os extratos celulares foram gerados por lise celular mediada pelo detergente. Além disso, os núcleos celulares remanescentes foram extraídos por lise na presença de NaCl 400 mM de modo a incluir proteínas nucleares. Os extratos citosólicos e nucleares foram combinados.

[00302] O composto de ligação (33) (**ONC911**) foi imobilizado através do seu grupo amino para esferas de sefareose. Foram preparados grânulos com quatro diferentes densidades de imobilização de 6 mM, 3 mM, 1 mM e 0,3 mM. Essas matrizes foram utilizadas para

enriquecer proteínas de extratos de HCT116 e para investigar o deslocamento de proteínas ligadas por 50 μ M de composto (1).

[00303] No total, foram identificadas \sim 3600 proteínas. Enriquecimento específico de proteínas por composto imobilizado (33) (**ONC911**) foi observado para todas as densidades de acoplamento e repetições.

[00304] O número de candidatos-alvo aumentou com a densidade de imobilização. A Tabela 3 resume os candidatos alvo do composto (1). Com o maior enriquecimento de densidade de acoplamento (6 mM) pela matriz de afinidade e deslocamento consistente sobre duas repetições por composto (1) foi observado para 14 proteínas. Com uma densidade de acoplamento de 3 mM, foram identificados dois candidatos alvo potenciais, os quais foram compartilhados com a alta densidade de acoplamento. Nas densidades de acoplamento inferiores (1 e 0,3 mM), duas e uma proteína se comportaram consistentemente como alvos, respectivamente.

[00305] Além disso, várias proteínas mostraram enriquecimento pela matriz de afinidade e deslocamento por composto (1), mas o deslocamento foi observado em apenas uma das duas repetições por densidade de acoplamento. Tais proteínas são designadas como "OK (com outlier)" na Tabela 3.

[00306] Em resumo, o composto imobilizado (33) (**ONC911**) parece ser funcional e é capaz de enriquecer especificamente as proteínas a partir de um lisado celular. Além disso, competição distinta com 50 μ M de composto (1) foi observada.

Tabela 3: RESUMO DOS CANDIDATOS OBJETIVOS IDENTIFICADOS

Uniprot ID	Nomes das Proteínas	Nomes dos Genes	Classificação de alvo 0,3 mM	Classificação de alvo 1 mM	Classificação de alvo 3 mM	Classificação de alvo 6 mM
Q7Z739	Proteína familiar 3 contendo o domínio YTH	YTHDF3	OK (com outlier)	OK (com outlier)	OK	OK
P35637	Proteínas de Ligação ao RNA FUS	FUS	OK (com outlier)		OK	OK
P52597	Ribonucleoproteína nuclear heterogênea P	HNRNPF		OK (com outlier)	OK (com outlier)	OK
Q96D17	Proteína nuclear pequena U5 ribonucleoproteína 40 kDa	SNRNP40	OK (com outlier)		OK (com outlier)	OK
P08621	Proteína nuclear pequena U1 ribonucleoproteína 70 kDa	SNRNP70			OK (com outlier)	OK
Q9NZR1	Tropomodulina-2	TMOD2				OK
Q01082	Cadeia beta de espectrina, não-eritrocítica 1	SPTBN1				OK
Q9Y5A9	Proteína familiar 2 contendo o domínio YTH	YTHDF2				OK
Q13813	Cadeia beta de espectrina, não-eritrocítica 1	SPTAN1				OK
A1L390	Dominio de homologia de plecstrina - contendo membro 3 da família G	PLEKHG3				OK
P09234	proteína nuclear pequena U1 ribonucleoproteína C	SNRPC				OK
Q86XK2	Proteínas F-box 11 apenas	FBXO11				OK
O15427	Transportador de monocarboxilato 4	SLC16A3				OK
P09012	proteína nuclear pequena U1 ribonucleoproteína A	SNRPA				OK
Q9Y520	Proteína PRRC2C	PRRC2C	OK (com outlier)	OK		
Q9GZS1	Subunidade RPA49 de polimerase de RNA direcionada à DNA I	POLR1E		OK		
P61962	Fator 7 associado a DDB1 e CUL4	DCAF7	OK			
043172	proteína nuclear pequena U4/U6 ribonucleoproteína Prp4	PRPF4	OK (com outlier)	OK (com outlier)	OK (com outlier)	OK (com outlier)
P62314	proteína nuclear pequena ribonucleoproteína Sm D1	SNRPD1			OK (com outlier)	OK (com outlier)

Q13523	Homólogo de serina/treonina-proteína quinase PRP4	PRPF4B			OK (com outlier)	OK (com outlier)
P52701	Proteína Msh6 de reparo de erro de pareamento de DNA	MSH6				OK (com outlier)
Q02880	DNA topoisomerase 2 - alfa	TOP2B				OK (com outlier)
P11388	Desidrogenase de inosina-5-monofosfato 2	TOP2A				OK (com outlier)
P12268	Proteína semelhante a muscle-blind 1	IMPDH2				OK (com outlier)
Q9NR56	Proteína 1 contendo repetição de WD rico em glutamato	MBNL1				OK (com outlier)
Q9BQ67	proteína nuclear pequena U2 ribonucleoproteína B	GRWD1				OK (com outlier)
P08579	Interador mitótico e substrato de PLK1	SNRPB2				OK (com outlier)
Q8IVT2	Sobrevivência do fator de junção relacionado ao neurônio motor 30	MISP				OK (com outlier)
O75940	Desmoplaquina	SMNDC1				OK (com outlier)
P15924	Proteína 2 semelhante à associada a ubiquitina	DSP				OK (com outlier)
Q14157	Proteína 1 contendo repetição de WD	WDR1				OK (com outlier)
O75083	Forma de fosforilase de glicogênio no fígado	PYGL				OK (com outlier)
P06737						OK (com outlier)

[00307] Uniprot ID: o melhor identificador Uniprot; Nome da proteína: Nome da proteína de acordo com a Uniprot.

[00308] Classificação do alvo: Avaliação da respectiva proteína na densidade de acoplamento indicada do composto ONC216. "OK" indica que a proteína respectiva foi consistentemente enriquecida e competiu em 2 experimentos replicados independentes. "OK (com outlier)" indica enriquecimento pela matriz de afinidade e deslocamento pelo Composto (1), mas o deslocamento foi observado em apenas uma das duas repetições.

Exemplo 13. Antagonismo GPCR do Composto (1)

[00309] O ONC201 foi avaliado em um ensaio funcional de célula completa de uma atividade de receptor acoplado a proteína β -Arrestina G (GPCR) que mede diretamente a atividade do receptor de dopamina detectando a interação de β -Arrestina com o GPCR ativado que pode servir como repórter. Para cada receptor de dopamina (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4 e DRD5), as linhas celulares que sobre expressam os construtos repórter foram expandidas a partir dos estoques de congelamento. As células foram semeadas em um volume total de 20 μ L em microplacas de parede branca de 384 poços e incubadas a 37°C antes do teste. Com antagonista seguido de desafio agonista na concentração CE_{80} . A diluição intermediária dos estoques da amostra foi realizada para gerar uma amostra de 5 x no tampão de ensaio. Adicionou-se 3,5 μ L de amostra 5 x às células e incubou-se a 37 ° C ou à temperatura ambiente durante 30 minutos. A concentração do veículo foi de 1%. 5 μ L de 6 x EC_{80} agonista em tampão de ensaio foi adicionado às células e incubado a 37 ° C ou temperatura ambiente durante 90 ou 180 minutos antes da leitura do ensaio. % de Antagonismo foi calculado utilizando a seguinte fórmula % de Antagonismo = 100% \times (1 - (RLU média da amostra de teste - RLU média do controle do veículo)/(RLU média da CE_{80} controle - RLU média do controle do veículo)).

Exemplo 14. Composto de avaliação (1) interações com Efflux e proteínas transportadoras

[00310] A capacidade de ONC201 para interferir com a atividade da proteína transportadora é avaliada para

determinar os regimes de dosagem para ONC201 em combinação com substratos em proteínas transportadoras. O tempo ou o nível de dose de ONC201 em combinação com outro agente terapêutico podem ser modificados com base nestes resultados de ensaio. As proteínas transportadoras incluem OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 e MATE2-S transportadores de soluto (SLC).

[00311] A capacidade de ONC201 para interferir com as proteínas de efluxo foi avaliada para determinar se ONC201 poderia inibir a capacidade dessas proteínas para efluxo de substratos de moléculas pequenas. A inibição destas proteínas de efluxo poderia aumentar a eficácia de substratos de proteínas de efluxo combinando com ONC201 para aumentar suas concentrações intracelulares ou para alterar sua biodistribuição. As proteínas Efflux incluem MDR1 e BCRP.

[00312] A interação da ONC201 com o transportador MDR1 e BCRP humano foi investigada *in vitro* usando MDR1 e BCRP sobreexpressando rim canino Madin-Darby (MDCKII-MDR1 e MDCKII-BCRP) e as células parentais (MDCKII). A permeabilidade bidirecional dos respectivos substratos de sonda em MDCKII-MDR1 e -BCRP e monocamadas MDCKII foram realizadas para investigar se ONC201 é um inibidor para MDR1 e BCRP. Digoxina e prazosina foram utilizados como substratos da sonda para MDR1 e BCRP, respectivamente.

[00313] Os resultados do ensaio de inibição estão resumidos na Tabela 4 abaixo. ONC201 é um inibidor de MDR1 e BCRP a 200 micromolar. A combinação de ONC201 com

substratos de MDR1 ou BCRP pode aumentar a eficácia do substrato aumentando as concentrações intracelulares do substrato ou alterando sua biodistribuição.

Tabela 4:

Transportador (Substrato de Sonda)	Inibidor	Permeabilidade aparente do substrato da sonda (10^{-6} cm/s) no Sistema de Teste do Transportador Correspondente		Taxa de Efluxo	% de inibição (Taxa de Efluxo)
		A-B	B-A		
MDR1 (Digoxina)	Nenhum	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
BCRP (Prazosina)	Nenhum	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-para-basolateral; BA: basolateral-para-apical; PC: controle positivo

Exemplo 15. Avaliando o potencial inibidor do Composto

(1) para Enzimas P450

[00314] O potencial da ONC201 para induzir enzimas do citocromo P450 humano (CYP) com a atenção para as três principais enzimas induzíveis de metabolismo de drogas, ou seja, CYP 1A2, 2B6 e 3A4, utilizando hepatócitos humanos plaquetados criopreservados foi avaliada.

[00315] Os resultados experimentais de indução CYP da ONC201 estão resumidos na Tabela 5 abaixo. ONC201 não induziu P450 a um efeito que foi $\geq 20\%$ dos controles positivos neste ensaio. Portanto, pode ser usado em combinação de outras drogas sem alterar a atividade das enzimas CYP.

Tabela 5: Indução de mRNA de CYP em Hepatócitos Humanos Criopreservados com Vários Tratamentos

CYP	Doador	Dobra de indução de mRNA ^a com diferentes tratamentos				
		ONC201 2 µM	ONC201 20 µM	ONC201 200 µM	NC ^b	PC ^c
1A2	CDP	1,56	0,21	0,03	1,16	28,71
	NHI	2,85	0,50	0,18	1,31	35,53
	EJW	1,91	0,26	0,02	1,34	31,06
2B6	CDP	1,46	1,01	1,41	1,16	8,56
	NHI	3,69	2,56	1,81	1,37	14,38
	EJW	2,46	1,39	0,34	1,27	8,98
3A4	CDP	2,09	3,13	1,27	1,03	44,18
	NHI	3,79	2,91	0,84	1,37	62,38
	EJW	3,39		8,42	0,51	85,90

^a Os valores de dobragem por indução de mRNA do CYP foram calculados usando um método padrão $\Delta\Delta C_T$ com o gene 18S como o gene de referência e a expressão do gene do alvo (CYP) dos hepatócitos tratados com o controle do veículo como linha de base.

^b NC: controle negativo - flumazenil (25 µM) foi usado como tratamento de controle negativo

^c PC: controle positivo - omeprazol (50 µM), fenobarbital (750 µM) e rifampicina (25 µM) foram utilizados como tratamento de controle positivo para CYP 1A2, 2B6 e 3A4, respectivamente.

[00316] Os dados são calculados a partir de medidas triplicadas.

[00317] Os potenciais inibitórios de ONC201 contra sete (7) citocromo P450s humanos (CYP), ou seja, CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4, foram investigados *in vitro* em microssomas de fígado humanos reunidos (HLM) usando oito (8) reações do substrato de marcador específico da isoforma do CYP. Foram estas, destilação de fenacetina mediada por CYP1A2, hidroxilação de bupropiona mediada por CYP2B6, destilação de amodiaquina N mediada por CYP2C8, hidroxilação de diclofenaco 4' mediada por

CYP2C9, hidroxilação de mefenitoína S mediada por CYP2C19, hidroxilação de bufuralol 1' mediada por CYP2D6, hidroxilação de midazolam 1' mediada por CYP3A4 e hidroxilação de testosterona 6 β .

[00318] ONC201 inibiu as isozimas CYP (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4) com valores IC₅₀ variando de 34,9 a 428,6 μ M (4 a 48 vezes acima da Cmax de 9 μ M, 40-480 vezes acima da concentração plasmática média às 24 horas de 0,9 μ M) e a inibição não foi significativamente dependente do tempo (ver Tabela 6). Estes resultados indicam que ONC201 pode ser administrado com a maioria dos outros medicamentos sem preocupações de segurança relacionadas com interações medicamentosas.

Tabela 6:

CYP	Substrato Marcador (Conc.)	Reação de Isoforma Catalizada	Inibição Direta IC ₅₀ ^a (μM)	Inibição dependente do tempo IC ₅₀ ^a (μM)
1A2	Fenacetina (50 μM)	O-destilação	428,6	>500 ^b
2B6	Bupropiona (50 μM)	hidroxilação	51,3	97,7
2C8	Amodiaquina (2 μM)	N-destilação	34,9	31,4
2C9	Diclofenaco (5 μM)	4'-hidroxilação	103,2	107,3
2C19	S-mefenitoína (20 μM)	4'-hidroxilação	85,3	82,8
2D6	Bufuralol (10 μM)	1'-hidroxilação	82,7	174,4
3A4	Midazolam (2,5 μM)	1'-hidroxilação	73,3	85,8
3A4	Testosterona (50 μM)	6β-hidroxilação	49,3	24,0

^a IC₅₀ valores para **Erro! Fonte de referência não encontrada.** foram determinados ajustando dados normalizados ao modelo de regressão não-linear inibitória sigmoidal usando GRAPHPAD PRISM®.

^b > 500 - sem inibição > 50% no intervalo de concentração testado (1,5 - 500 μM).

Exemplo 16 Ensaio Clínico Oral Humano de ONC201 em Pacientes com Tumores Sólidos Refractários.

[00319] ONC201 induz apoptose em células tumorais, mas não normais, em doses que desencadeiam altos níveis de morte celular em células cancerosas humanas. O perfil de segurança de ONC201 em estudos de segurança GLP em ratos e cães foi consistente com a citotoxicidade preferencial de ONC201 no tumor em células normais *in vitro*. Assim, os perfis *in vitro* e *in vivo* de ONC201 indicam uma ampla janela terapêutica que é altamente desejável para a terapêutica contra o câncer. Um cronograma de cada 21

dias foi selecionado para os estudos clínicos com base em resultados pré-clínicos que indicam DP sustentada em tumores e após experimentos preliminares iniciais sugerindo que a dosagem mais frequente não pareceu aumentar substancialmente a eficácia *in vivo* .

[00320] Com base no perfil atraente de eficácia e segurança do ONC201, bem como o novo envolvimento das vias de sinalização que são importantes para muitos tipos de câncer, a introdução clínica do ONC201 em pacientes com câncer avançado foi realizada. O objetivo principal deste estudo de escalonamento de dose de primeira fase em humanos era determinar a dose recomendada de fase II (RP2D) de ONC201 administrada por via oral em pacientes com câncer avançado, bem como avaliar a segurança e tolerabilidade da droga. Os objetivos secundários incluíram avaliações de farmacocinética, farmacodinâmica e atividade pré-tumoral preliminar da ONC201.

[00321] Em resumo, esta fase I, estudo aberto tratou 10 pacientes durante o escalonamento da dose com tumores sólidos avançados confirmados histologicamente. Mais 10 pacientes foram acumulados em uma fase de expansão contínua para aumentar a experiência de segurança. Os pacientes receberam ONC201 por via oral a cada 3 semanas em doses de 125 a 625 mg usando um design de titulação acelerado.

[00322] O RP2D foi definido como 625 mg que atingiu uma C_{max} de 1,5 a 7,5 mg/mL (~ 3,9-19,4 mM). As concentrações plasmáticas saturadas a 375 mg, sugerindo que o escalonamento da dose acima de 625 mg não estava

garantida. Nenhum evento adverso relacionado a droga de Grau >1 ocorreu. Durante a fase de escalonamento da dose, o número médio de ciclos (21 dias) foi de 3,1. A fase de expansão com 10 pacientes confirmou a segurança da ONC201 no RP2D. A análise de PK revelou uma meia-vida de 9,6 horas e uma AUC de 25 h. μ g/L. Induziu-se a indução prolongada de queratina clivada com caspase sérica 18 e a indução de TRAIL foi observada. Oito de 10 pacientes apresentaram doença estável e um paciente com adenocarcinoma de próstata experimentou doença estável prolongada, permanecendo em estudo por 27 semanas. Um paciente adicional com câncer de endométrio sofreu uma resposta mista.

[00323] ONC201 é extremamente bem tolerado, possui um perfil PK favorável com absorção saturável de concentrações plasmáticas micromolares e exibe sinais de atividade clínica quando administrado oralmente a 625 mg a cada 3 semanas.

PACIENTES E MÉTODOS

Ética

[00324] O estudo foi realizado no Hospital Universitário Robert Wood Johnson/Rutgers Cancer Institute of New Jersey (CINJ), de acordo com a Declaração de Helsinque e as Boas Diretrizes de Normas de Harmonização de Boas Práticas Clínicas e foi aprovado pelos comitês de regulamentação relevantes e pelo Conselho de Revisão Institucional Do CINJ. Os pacientes forneceram consentimento escrito e esclarecido para a participação em seu estudo.

População de Pacientes

[00325] Pacientes de 18 anos ou mais com tumores sólidos avançados que não apresentavam tratamento padrão ou eram resistentes a tratamentos padrão, status de desempenho ECOG de ≥ 1 , e a doença avaliável pelos critérios RECIST 1.1 foram elegíveis. Se os pacientes tivessem recebido radioterapia, eles tiveram que ter uma lesão mensurável fora da área irradiada. Os pacientes tinham que ter terminado toda a quimioterapia citotóxica anterior há pelo menos 4 semanas, agentes alquilantes há pelo menos 6 semanas, agentes molecularmente direcionados há menos 28 dias e radioterapia há menos 14 dias antes da primeira dose. Todos os eventos adversos relacionados ao tratamento prévio de Grau ≤ 2 , exceto a alopecia e a neuropatia, tinham que ter sido resolvidos. Os pacientes tiveram que exibir a função normal da medula e dos órgãos, conforme definido pelos seguintes parâmetros: contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mCL}$; plaquetas $\geq 100.000/\text{mCL}$; Hemoglobina $\geq 9,0 \text{ mg/dL}$ sem transfusão em 2 semanas anteriores; Bilirrubina total dentro do intervalo normal (para pacientes com metástases hepáticas, bilirrubina sérica $\leq 1,5 \times \text{LSN}$); AST (SGOT)/ALT (SGPT) $\leq 2,5 \times$ limite superior do normal; e medição ou estimativa da depuração da creatinina $\geq 40 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ para pacientes com níveis de creatinina acima do normal. Os critérios de exclusão incluíram metástases cerebrais sintomáticas ou metástases cerebrais assintomáticas tratadas com esteroides, tratamento prévio com bevacizumabe, reações alérgicas prévias a compostos semelhantes a ONC201, doenças intercorrentes não controladas, terapia

retroviral combinada para HIV, doença cardíaca ativa/história de disfunção cardíaca, acidente vascular cerebral ou convulsões em nos últimos 3 meses, comprometimento da função GI que pode alterar a absorção de ONC201, gravidez e tratamento com fator de crescimento estimulante de colônia hematopoiética ≤ 2 semanas antes do início do tratamento.

Estudo de Design e Avaliação de Toxicidade

[00326] O projeto foi um ensaio aberto e de escalonamento da fase I do monoagente ONC201 em pacientes com tumores avançados e refratários que esgotaram ou recusaram as opções padrão de tratamento para suas respectivas indicações. As cápsulas (125 mg) da ONC201 foram fornecidas pela Oncoceutics Inc (Philadelphia, PA). O ONC201 foi administrado por via oral uma vez a cada ciclo de 21 dias usando um design de escalonamento acelerado de dose. A dose inicial oral foi de 125 mg (10% do nível de eventos adversos não observados em ratos e cães). O estudo foi realizado com um único paciente, o desenvolvimento acelerado da dose que foi projetado para parar se algum paciente experimentasse eventos adversos de Grau ≥ 2 , pelo menos possivelmente relacionados ao ONC201. Neste caso, um design de escalonamento de dose 3+3 tradicional teria sido usado. O escalonamento da dose pode prosseguir após a coorte previamente administrada completar um ciclo de tratamento e cumpriu os critérios para prosseguir com o próximo nível de dose. A inscrição em cada nível de dose subsequente exigiu que todos os pacientes matriculados no nível de dose anterior completaram a dose do Ciclo 1

e foram avaliados 21 dias depois para avaliar a segurança. Os níveis de dose passaram de 125 mg a 250 mg, 375 mg, 500 mg e, finalmente, a 625 mg.

[00327] Após a determinação do RP2D, uma fase de expansão de até 22 pacientes foi iniciada para inscrever pacientes adicionais no RP2D para aumentar a robustez dos dados de segurança gerados pelo teste.

[00328] Todas as toxicidades foram avaliadas com base nos Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos versão 4. DLT foi definido como um evento adverso relacionado a drogas ou resultado laboratorial anormal que ocorreu no primeiro ciclo de tratamento que atendesse a um dos seguintes critérios: ≥ toxicidade não hematológica de grau 3; ≥ náusea, vômito ou diarreia de grau 3 que persistiu por > 72 horas, apesar da terapia antiemética ou antidiarreica ideal; AST/ALT de 3 a 4º ano em combinação com uma elevação de grau 2 na bilirrubina; neutropenia de grau 4 durando = 7 dias; Neutropenia e febre de grau 4 > 38,5°C; Neutropenia de grau 3 com > infecção de grau 3; trombocitopenia de qualquer grau se associada a sangramento clinicamente significativo; trombocitopenia de grau 4; ou anemia de grau 4 e foi avaliada como não relacionada com doença, progressão da doença, doença inter-corrente ou medicamentos concomitantes; e é determinado pelo investigador como "possivelmente relacionado", "provavelmente relacionado" ou "definitivamente relacionado" com a administração da ONC201.

Avaliações de Segurança

[00329] As avaliações de segurança, incluindo hemograma completo, química sérica e toxicidade, foram avaliadas na linha de base, seguidas de semanalmente durante os primeiros 2 ciclos e, a cada 3 semanas depois. A monitorização do eletrocardiograma foi realizada imediatamente antes da administração da ONC201, seguida de 15 minutos, 1 hora e 2 horas, após a administração da droga. Os eventos adversos foram classificados com o CTCAE versão 4.0. As respostas tumorais foram avaliadas usando RECIST a cada 2 ciclos.

Análises Farmacocinéticas

[00330] As amostras de plasma para PK foram coletadas na linha de base, 30 minutos, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 24 horas, 48 horas e 168 horas após a primeira dose de ONC201 e antes das doses antes do tratamento nos ciclos 2-6. A PK foi analisada por LC-MS/MS usando um método GLP validado para detectar ONC201 em plasma humano. A análise PK foi realizada utilizando o PHOENIX® WINNONLIN® Versão 6.3 (PHARSIGHT®, St. Louis, Missouri).

Análise Estatística

[00331] Foram utilizadas estatísticas descritivas para análise de dados de segurança e resposta tumoral.

Análises Farmacodinâmicas

[00332] As amostras de sangue para PD foram coletadas às 6 horas, dias 2, 3, 8 e 15 após o tratamento com ONC201 para o ciclo 1 e pré-dose no dia da administração do medicamento para os ciclos 2 e 3. Os níveis séricos de citoqueratina clivada 18 (cCK18) foram avaliados utilizando o ensaio M30 e os níveis séricos de citoqueratina 18 (CK18) foram avaliados utilizando o

ensaio M65 (Perviva A.B., Suécia). As avaliações de outros marcadores específicos do tumor também foram avaliadas por padrão de cuidados.

Sensibilidade In Vitro de Tipo de Tumor

[00333] A atividade in vitro de ONC201 foi avaliada em 1020 linhas celulares geneticamente anotadas que da coleção de Genômica de Sensibilidade a Drogas em Câncer (<http://www.cancerrxgene.org>). Os valores IC₅₀ foram determinados por ensaios de viabilidade celular às 72 horas após o tratamento, conforme relatado anteriormente. Os valores IC estimado₅₀ foram calculados em média em múltiplas linhas celulares para cada tipo de tumor. Os tipos de tumores foram categorizados em três grupos diferentes que representavam tercis de valores IC₅₀ médios. Esses grupos são referidos como "alto", "baixo" e "médio" na Tabela 11 com base em sua classificação de tercil dentro do espectro de sensibilidade ONC201.

RESULTADOS

Características dos Pacientes

[00334] Durante a fase de escalonamento da dose, 10 pacientes avaliáveis foram matriculados neste estudo. As características do paciente estão listadas na Tabela 7. Após a conclusão da fase de escalonamento da dose, 10 pacientes adicionais foram matriculados em uma fase de expansão contínua (Tabela 8).

Tabela 7. Dados demográficos do paciente e experiência de segurança com ONC201 administrado a cada três semanas em fase de escalonamento de dose.

Pat #	Tipo de Tumor	Idade	Gênero	Peso	ONC201	Eventos Adversos	
		(anos)		(kg)	(mg)	Grau 1	Grau 2-4
1	NSCLC	80	F	47,3	125	Febre (possivelmente relacionada)	0
2	Adenocarcinoma do apêndice	47	M	77,8	250	0	0
3	Câncer do útero	72	F	48	375	0	0
4	Câncer do rim	62	M	123	500	0	0
5	Câncer de mama	55	F	87	625	0	0
6	Adenocarcinoma da próstata	69	M	92,4	625	0	0
7	Câncer pulmonar de células pequenas	70	M	55	625	0	0
8	Adenocarcinoma do cólon	71	M	73,5	625	0	0
9	Sarcoma de células fusiformes	74	F	95,2	625	0	0
10	Ovário	68	F	61	625	0	0
Tamanho médio		69,5		75,7			

Tabela 8. Dados demográficos e experiência de segurança dos pacientes na fase de expansão com ONC201 RP2D (625 mg a cada três semanas).

Pat #	Tipo de Tumor	Idade	Gênero	Peso	Número de doses	Eventos Adversos	
		(anos)		(kg)		Grau 1	Grau 2-4
11	Câncer do útero	67	F	72,7	5*	0	0
12	Câncer do útero	56	F	47,7	5*	0	
13	Câncer do ovário	64	F	49,3	2	Vomitar (possivelmente relacionado)	0
14	Câncer da vesícula biliar	75	F	60,6	4*	0	0
15	Tumor desmoplásico de células redondas pequenas (DSRCT)	26	M	49,3	2	0	0
16	Câncer de cólon	48	M	84,5	2	0	0
17	Adenocarcinoma da próstata	69	M	82,2	3*	0	0
18	Câncer do ovário	56	F	62,7	2	0	0
19	Adenocarcinoma da próstata	67	M	118,2	3*	0	0
20	Câncer de útero	60	F	82,7	2*	0	0
Tamanho médio		62		67,7	3		

*Indica que o paciente permanece no estudo.

Método de Escalonamento de Dose, Determinação de RP2D e Segurança

[00335] As coortes de dose estão listadas na Tabela 9. 625 mg foi a dose mais alta alcançada e foi determinado como o RP2D. O único evento adverso durante a fase de escalonamento da dose que foi possivelmente atribuído ao ONC201 foi uma febre de baixo grau em um paciente. Um paciente inscrito na coorte de dose superior foi

substituído devido à progressão rápida da doença no ciclo 1.

[00336] O único evento adverso entre os 10 pacientes matriculados na fase de expansão possivelmente atribuída à ONC201 foi o vômito em um paciente. Ambos os eventos adversos foram de Grau 1 e revertidos rapidamente. Estudos laboratoriais e exames físicos não revelaram anormalidades relacionadas a drogas. Da mesma forma, as avaliações cardiovasculares não revelaram efeitos relacionados à droga.

Tabela 9: Coortes expansão e escalonamento de dose e expansão com ONC201 administradas a cada 3 semanas.

Coorte	Dose de ONC201 (mg)	Número de Pacientes
1	125	1
2	250	1
3	375	1
4	500	1
5	625	6
Expansão	625	10
	Total	20

Farmacocinética

[00337] O plasma coletado em pontos de tempo em série foi usado para analisar os níveis de exposição sistêmica de ONC201 em pacientes (Figura 5). Os parâmetros de PK foram determinados para todos os pacientes e resumidos para a coorte de dose superior (Tabela 10). Embora o escalonamento da dose envolvesse coortes de paciente único, exposição sistêmica ao ONC201, conforme determinado pela AUC e C_{max} , pareceu saturar a uma dose de 375 mg (Figura 6). Para a coorte de dose superior, a C_{max} média foi 3312 (SD 2133) ng/mL, que ocorreu em média 1,8 horas após a administração. A V_z média foi 381 (SD

164) L, consistente com um grande volume distributivo. O AUC médio foi de 26,3 (SD 10,8) h. μ G/mL e CL/F médio foi de 27,19 (SD 10,95) L/h. A $t_{1/2}$ média foi de 9,62 (SD 1,76) horas.

Tabela 10. Parâmetros farmacocinéticos ONC201 médios determinados em pacientes que receberam 625 mg de ONC201 a cada três semanas.

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	T_{atraso} (h)	AUC_{último} (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
Média	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
Mín	1530	0,37	0,00	13490	0,055	7,71	13868	156	14,03
Tamanho médio	2725	1,91	0,00	24265	0,072	9,60	25620	404	24,83
Máx	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
Geo. Média	2894	1,34	.	23777	0,073	9,49	24601	348	25,41
Geo. CV%	58,0	113,5	.	42,9	18,0	18,0	42,4	52,9	42,4

[00338] Geralmente, observou-se que CL/F era variável, mas consistente em todos os grupos de dose. Não houve relações aparentes entre drogas CL/F e sexo e idade do paciente. Observáveis, observaram-se tendências superficiais com peso do paciente e BSA. Observou-se um aumento geral no CL/F com o aumento do peso e BSA. Embora tenha sido observada uma leve tendência ascendente, não houve forte correlação entre CL/F e CL_{CR}.

[00339] Foram observadas correlações mais fortes com a estimativa do volume distributivo (V_z) e peso do paciente e BSA. Um aumento pronunciado em V_z foi observado com o aumento do peso do paciente. Um aumento maior que 2 vezes em V_z é previsto a partir desta tendência com um aumento de peso de 50 para 100 kg.

Observou-se uma tendência semelhante entre V_z e BSA. O efeito do peso do paciente foi explorado ainda mais em parâmetros de exposição normalizados por dose. As tendências de exposição decrescente com aumento de peso foram observadas em parcelas de $C_{max}/$ Dose e AUC/Dose versus peso do paciente. O CL/F normalizado em peso foi traçado versus Dose, mostrando uma tendência semelhante ao CL/F não normalizado, mas com uma variabilidade significativamente menor em pacientes no grupo de dose de 625 mg.

Respostas do Paciente

[00340] A Tabela 11 lista os resultados do paciente para os 10 pacientes avaliáveis inscritos na fase de escalonamento da dose. Dos 10 pacientes avaliáveis completaram pelo menos 2 ciclos, 4 pacientes completaram pelo menos 4 ciclos e 1 paciente recebeu 8 ciclos e permanece na terapia. Em média, os pacientes receberam 3,1 doses de ONC201. Entre os 10 pacientes matriculados na fase de expansão, 6 pacientes permanecem em terapia.

Tabela 11. Respostas clínicas e farmacodinâmicas na fase de escalonamento da dose.

Pat #	Tipo de Tumor	ONC201		Melhor Resposta Geral*	Tempo no estudo (semanas)	Indução M30 (> 50%)	Sensibilidade In Vitro de Tipo de Tumor
		Força	Número de doses				
		(mg)					
1	NSCLC	125	4	SD	12	Não	Méd.
2	Câncer do apêndice	250	4	SD	12	Não	N/A
3	Câncer do útero	375	2	MR	6	Sim	Méd.
4	Câncer do rim	500	2	SD	6	Não	Méd.
5	Câncer de mama	625	2	SD	6	Sim	Baixo
6	Adenocarcinoma da próstata	625	9	SD	27	Sim	Alto
7	Câncer pulmonar de células pequenas	625	2	SD	6	Sim	Alto
8	Adenocarcinoma do cólon	625	4	SD	12	Sim	Alto
9	Sarcoma de células fusiformes	625	2	SD	6	Não	Baixo
10	Ovário	625	1	PD	3	Não	Méd.

*MR-resposta mista, SD- doença estável, PD - doença progressiva. Tipo de tumor *in vitro* a categorização de sensibilidade é descrita na seção de métodos.

[00341] Os resultados clínicos e laboratoriais indicaram que a droga possuía atividade biológica nos pacientes tratados. Paciente # 3, um paciente de 72 anos de idade com câncer endometrial de células claras avançadas teve uma resposta mista com múltiplos nós diminuindo em > 30%, juntamente com o desenvolvimento de novos nós. O paciente # 4, um homem de 62 anos com câncer renal e metástase óssea com dor debilitante na

clavícula experimentou alívio de sua dor clavicular. Paciente # 6, um paciente de 69 anos com adenocarcinoma de próstata com doença estável prolongada e estava em estudo há 27 semanas. Paciente # 8, um paciente com câncer de cólon de 71 anos apresentou doença estável por 12 semanas com 4 doses de ONC201.

Farmacodinâmica

[00342] Dada a heterogeneidade dos tipos de tumores nos pacientes inscritos, nenhum biomarcador amplamente utilizado estava disponível para ensaiar uniformemente todas as amostras de pacientes. Em particular, o ensaio de M30 no soro é capaz de detectar uma forma de citoqueratina-18 clivada com caspase que ocorre durante a apoptose, o que é útil em um estudo heterogêneo de tumores sólidos porque a maioria dos tumores sólidos expressa citoqueratina-18. O ELISA em sanduíche M30 tem sido amplamente utilizado em ensaios clínicos como biomarcadores da morte celular induzidos por uma variedade de diferentes agentes quimioterapêuticos do câncer em um espectro de diferentes tumores sólidos. Além do ensaio M30 no soro, o ensaio ELISA em sanduíche M65, que também foi utilizado em estudos clínicos para detectar aumentos na citoqueratina total 18 que pode ocorrer com necrose tumoral e progressão da doença, foi utilizado para diferenciar a apoptose tumoral da necrose.

[00343] Como esperado, o paciente com progressão clínica rápida que estava em estudo para um ciclo apresentou aumentos no M65, mas não no ensaio M30. Em contraste, o paciente que permaneceu no estudo ao longo

de 8 ciclos apresentou aumentos no M30, mas não no ensaio M65. Quatro dos pacientes admitidos na fase de escalonamento da dose do estudo tiveram uma indução no teste M30 após uma única dose de ONC201, mais frequentemente no dia 21 após o tratamento (Figura 7). Para tentar compreender melhor a relevância da indução heterogênea de M30 observada, a sensibilidade in vitro dos tipos de tumores determinados em uma grande coleção de linhas celulares do programa Genômico de Sensibilidade a Drogas em Câncer (GDSC) foi comparada com as dos pacientes do estudo (Figura 8). Curiosamente, esses pacientes que apresentaram indução em M30 também foram os 3 pacientes com tipos de tumores que apresentaram alta sensibilidade in vitro ao ONC201 (Tabela 11).

[00344] Dada a indução a jusante de TRAIL por ONC201 em modelos pré-clínicos, os níveis de TRAIL no soro também foram quantificados usando ensaios ELISA. Metade dos pacientes exibiu um aumento modesto (~ 20%) no TRAIL do soro que atingiu seu pico, a maior parte das vezes, nas primeiras 24 horas da administração do fármaco.

DISCUSSÃO

[00345] Este exemplo é o primeiro estudo de ONC201, uma terapia de câncer em investigação, em seres humanos. O objetivo principal do estudo foi determinar o RP2D de ONC201 oral administrado a cada 3 semanas a pacientes com tumores sólidos que esgotaram todas as opções de tratamento. Como antecipado pelo perfil de segurança pré-clínico benigno da ONC201, não foram observadas toxicidades de grau 1 relacionadas ao fármaco nas

concentrações plasmáticas micromolares que são efetivas em modelos pré-clínicos em qualquer paciente. Devido ao excelente perfil de segurança do fármaco, o estudo permitiu a progressão para os próximos níveis de dose sem exigir inscrição adicional de pacientes e foi completado sem se desviar do projeto de titulação acelerado. Este estudo determinou 625 mg administrados uma vez a cada 3 semanas como o RP2D na ausência de toxicidade e o fato de que esta dose atinge a concentração plasmática terapêutica. Este RP2D excede o limiar de saturação observado a 375mg e, portanto, não requer ajuste para a área da superfície do corpo para níveis sanguíneos alvo consistentemente alcançáveis. O RP2D foi confirmado em uma fase de expansão com 10 pacientes adicionais avaliáveis para segurança.

[00346] O perfil farmacocinético de ONC201 indica absorção significativa do fármaco com administração oral que foi rápida, como indicado pela média de 1,8 horas. Importante, os parâmetros PK, como C_{max} e AUC na coorte de dose superior tratada no RP2D excedeu aqueles associados ao NOAEL em estudos de toxicologia de GLP. A observação de que a exposição sistêmica ao ONC201 saturado a níveis 2 de dose abaixo do RP2D sugere saturação de absorção. Uma vez que a saturação da absorção ocorre a uma dose que produz concentrações plasmáticas terapêuticas aparentemente bem toleradas, isso pode funcionar como uma característica de segurança. Essas observações suportam a decisão de interromper o aumento da dose de ONC201 além do RP2D

enquanto fornece uma margem de segurança em torno da dose alvo.

[00347] Dado que o objetivo primário do estudo foi baseado na segurança clínica em um grupo de pacientes altamente heterogêneos com câncer agressivo, é de salientar que alguns pacientes apresentaram alguma evidência de benefício clínico. Estes incluíram um paciente com câncer de endométrio de células claras resistente ao tratamento que apresentava resposta mista, 2 pacientes que aliviaram sintomas associados a manifestações tumorais e 2 pacientes (adenocarcinomas de próstata e cólon) com doença estável por > 2 meses. Neste ensaio clínico, o tratamento foi encerrado após a progressão da doença usando os critérios RECIST, que estipula um aumento de 20% no tamanho do tumor. Os sinais de atividade anti-tumoral e a ausência de quaisquer efeitos colaterais significativos neste ensaio indicam que a ONC201 pode oferecer benefício clínico sem impor toxicidades típicas que as terapêuticas anticancerígenas impõem aos pacientes.

[00348] Semelhante aos achados pré-clínicos, as medidas de PD com o ensaio M30 revelaram que os efeitos da ONC201 foram mantidos ao longo do tempo em vários pacientes. A indução TRAIL do soro foi observada em 2 pacientes; no entanto, este ensaio foi limitado à detecção de TRAIL solúvel no soro, uma vez que as biópsias não estavam disponíveis. O perfil ONC201 PK juntamente com seus efeitos de PD sustentados produz uma oportunidade para regimes de combinação com administração escalonada que minimiza os riscos de

interação fármaco-fármaco, ao mesmo tempo que mantém a atividade biológica sinérgica. As interações sinérgicas entre ONC201 e terapias de câncer aprovadas foram identificadas com taxanos, bevacizumab, bortezomib e sorafenib.

[00349] Em conclusão, mostramos que o ONC201 é muito bem tolerado no RP2D de 625 mg e exibe sinais de atividade biológica em pacientes com tumores sólidos avançados.

[00350] Será apreciado pelos especialistas na técnica que as mudanças poderiam ser feitas nas modalidades exemplares mostradas e descritas acima, sem se afastar do seu conceito inventivo amplo. Entende-se, portanto, que esta invenção não se limita às modalidades exemplares mostradas e descritas, mas destina-se a cobrir modificações dentro do espírito e escopo da presente invenção, como definido pelas reivindicações. Por exemplo, características específicas das modalidades exemplares podem ou não fazer parte da invenção reivindicada e as características das modalidades descritas podem ser combinadas. A menos que especificamente estabelecido neste documento, os termos "a" e "o" não estão limitados a um elemento, mas devem ser lidos como significando "pelo menos um".

[00351] Deve ser entendido que pelo menos algumas das figuras e descrições da invenção foram simplificadas para se concentrar em elementos que são relevantes para uma compreensão clara da invenção, ao mesmo tempo que elimina, para fins de clareza, outros elementos que aqueles versados na técnica entenderão que também pode

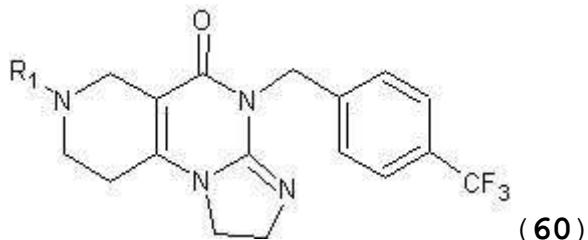
compreender uma porção da invenção. No entanto, porque esses elementos são bem conhecidos na técnica, e porque eles não facilitam necessariamente uma melhor compreensão da invenção, uma descrição de tais elementos não é proporcionada neste documento.

[00352] Além disso, na medida em que o método não depende da ordem particular de etapas estabelecida neste documento, a ordem particular das etapas não deve ser interpretada como limitação nas reivindicações. As reivindicações dirigidas ao método da presente invenção não devem ser limitadas ao desempenho das suas etapas na ordem escrita e aqueles versados na técnica poderão facilmente apreciar que as etapas podem ser variadas e ainda permanecem dentro do espírito e escopo da presente invenção.

[00353] Todas as referências, incluindo publicações, pedidos de patentes e patentes, citadas neste documento são incorporadas por meio deste por referência, na mesma medida como se cada referência fosse individualmente e especificamente indicada para ser incorporada por referência e fosse estabelecida em sua totalidade neste documento.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado** por ter a fórmula (60)



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R₁ é um benzil.

2. Composição farmacêutica, **caracterizada** por compreender um composto conforme definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um veículo farmaceuticamente aceitável em que o referido veículo farmaceuticamente aceitável inclui veículos farmacêuticos convencionais tais como bases aquosas, pulverulentas ou oleosas, espessantes ou semelhantes.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada** pelo fato de que compreende adicionalmente um antioxidante.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada** pelo fato de que o sal compreende um contra-íon selecionado do grupo que consiste em: cloridrato, bromidrato, hidrogenossulfato, sulfatos, fosfatos, fumaratos, succinatos, oxalatos e lactatos, bissulfatos, hidroxil, tartarato, nitrato, citrato, bitartarato, carbonato, malato, maleato, fumarato sulfonato, metilsulfonato, formato, acetato e carboxilato, p-toluenosulfonato, benzenossulfonato,

metanossulfonato, oxalato, succinato, tartarato, citrato, fumarato, glucuronato, ascorbato e maleato, amônio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, zinco, lítio, metilamino, dimetilamino, dietilamino e trietilamino.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o sal é um di-sal.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o di-sal é um di-sal de cloridrato.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o di-sal é um di-sal de bromidrato.

8. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 7, caracterizada pelo fato de que compreende o composto conforme definido na reivindicação 1 e está na forma de uma unidade de dosagem oral ou unidade de dosagem parentérica.

9. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 8, caracterizada pelo fato de que compreende o composto conforme definido na reivindicação 1 para tratar câncer.

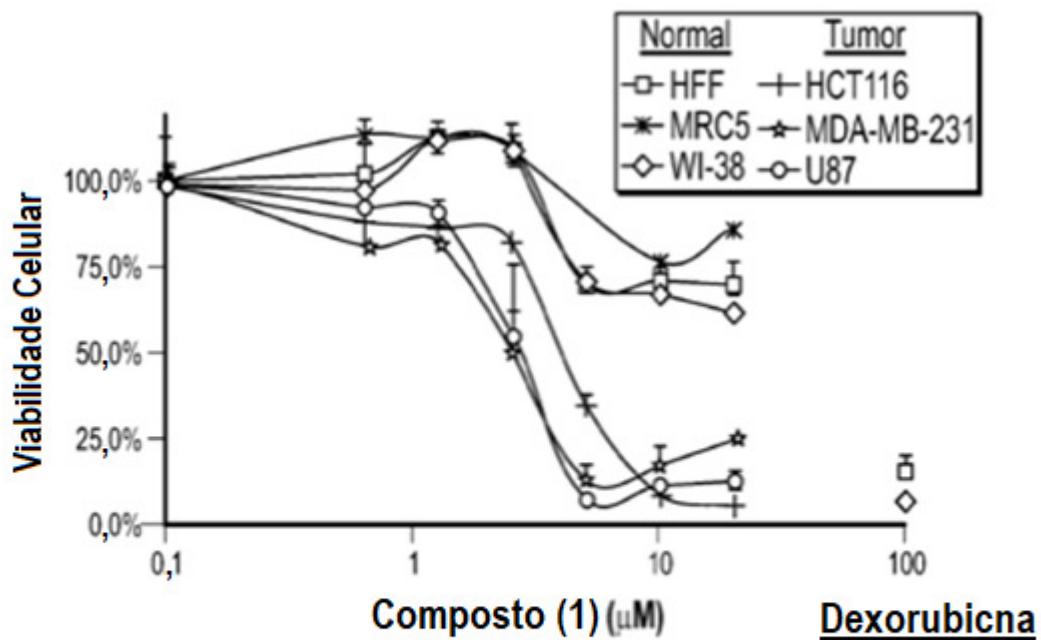


FIG. 1

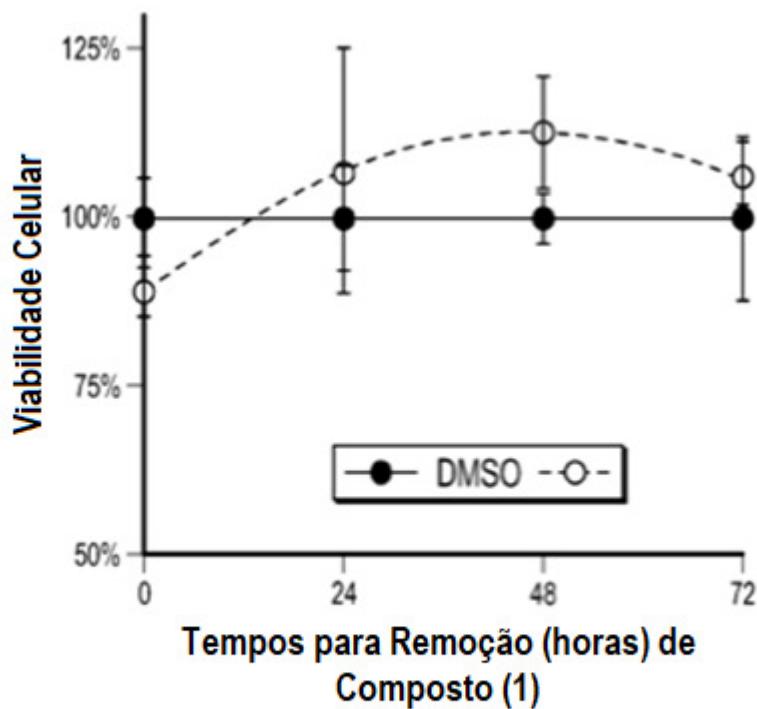


FIG. 2

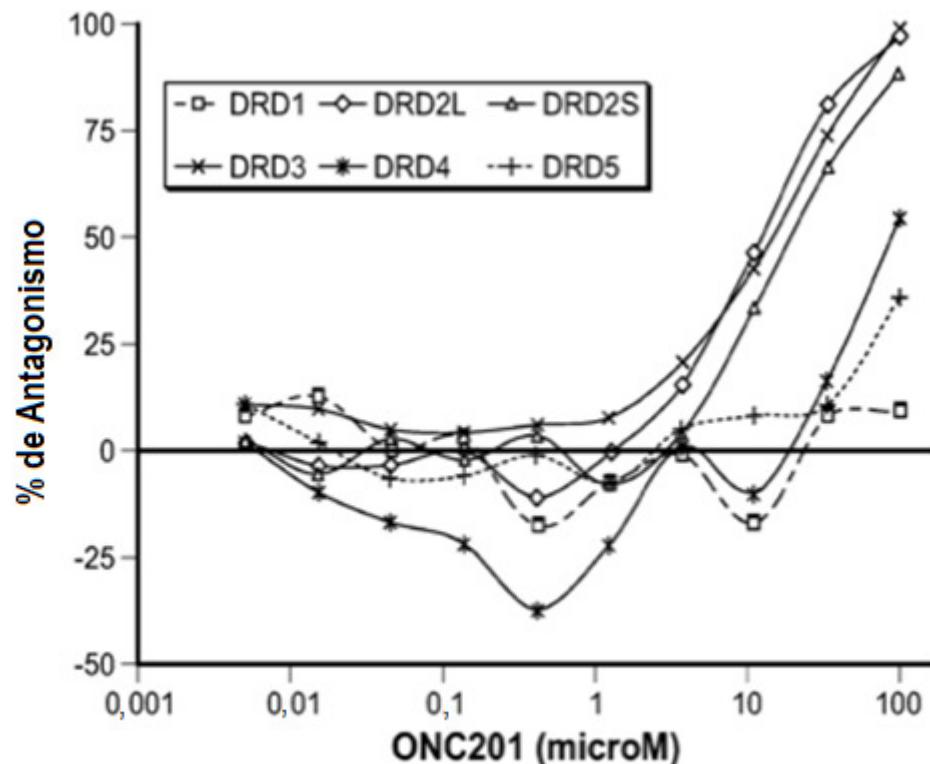


FIG. 3

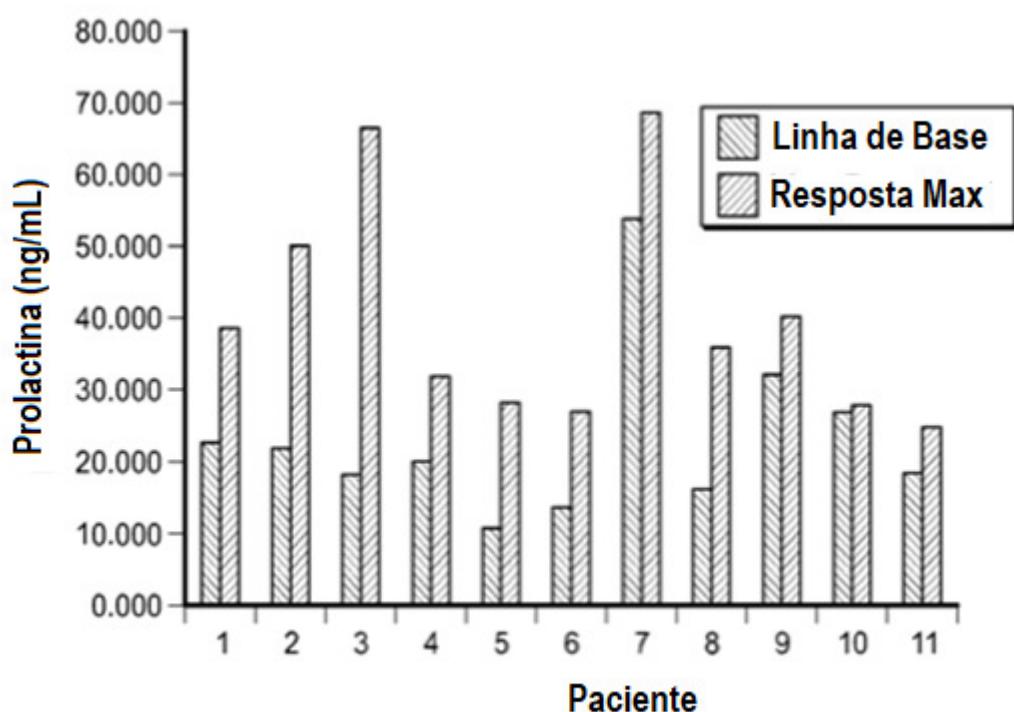


FIG. 4

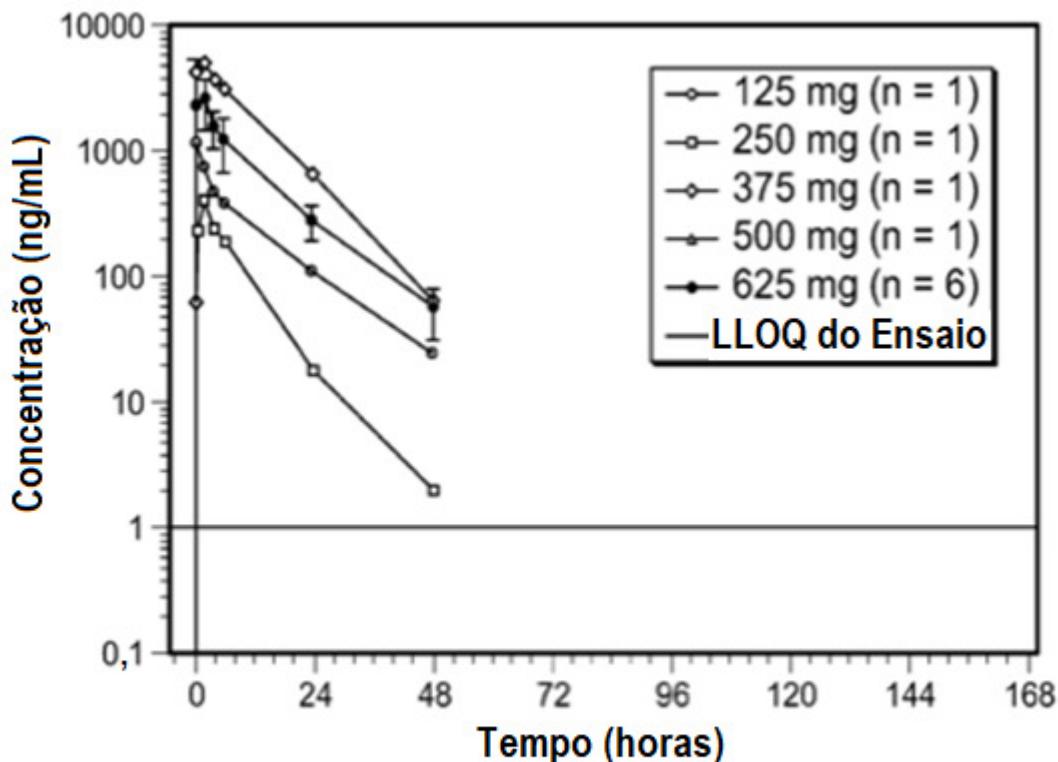


FIG. 5A

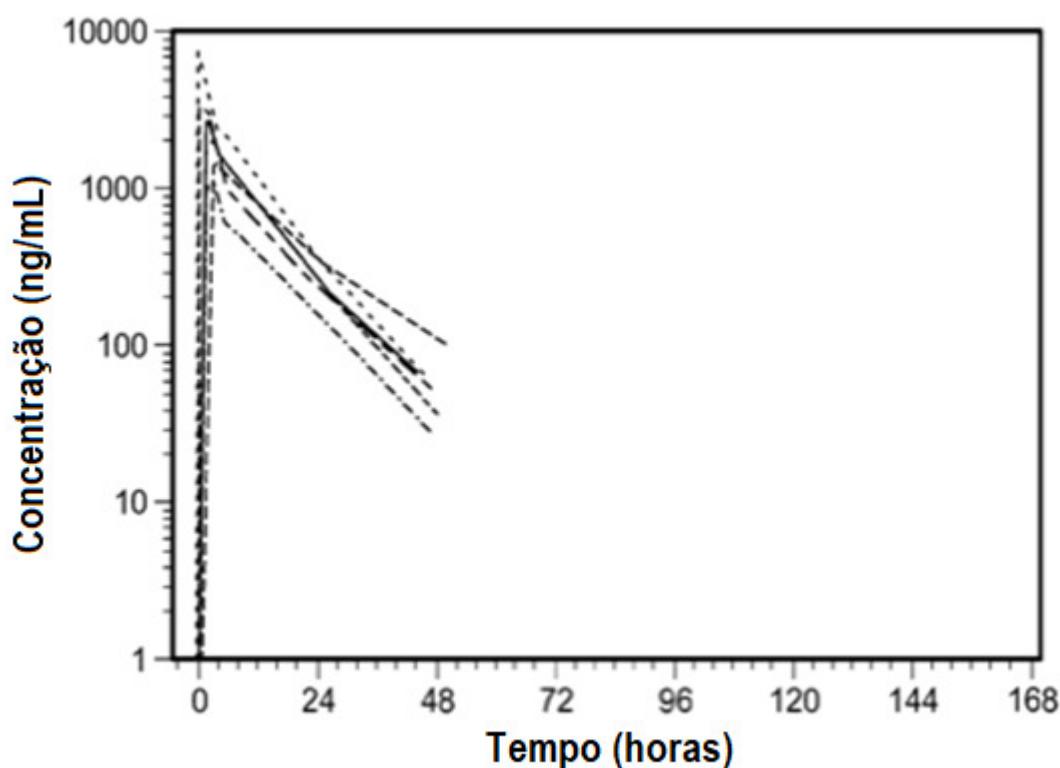


FIG. 5B

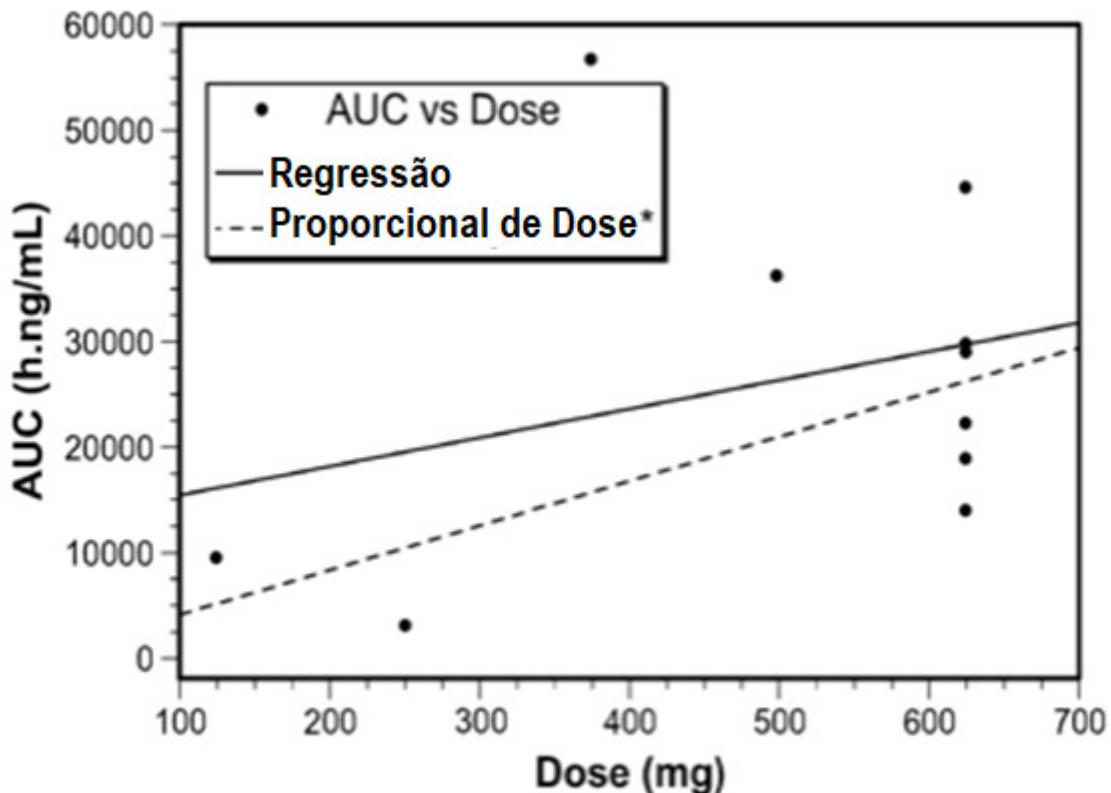


FIG. 6A

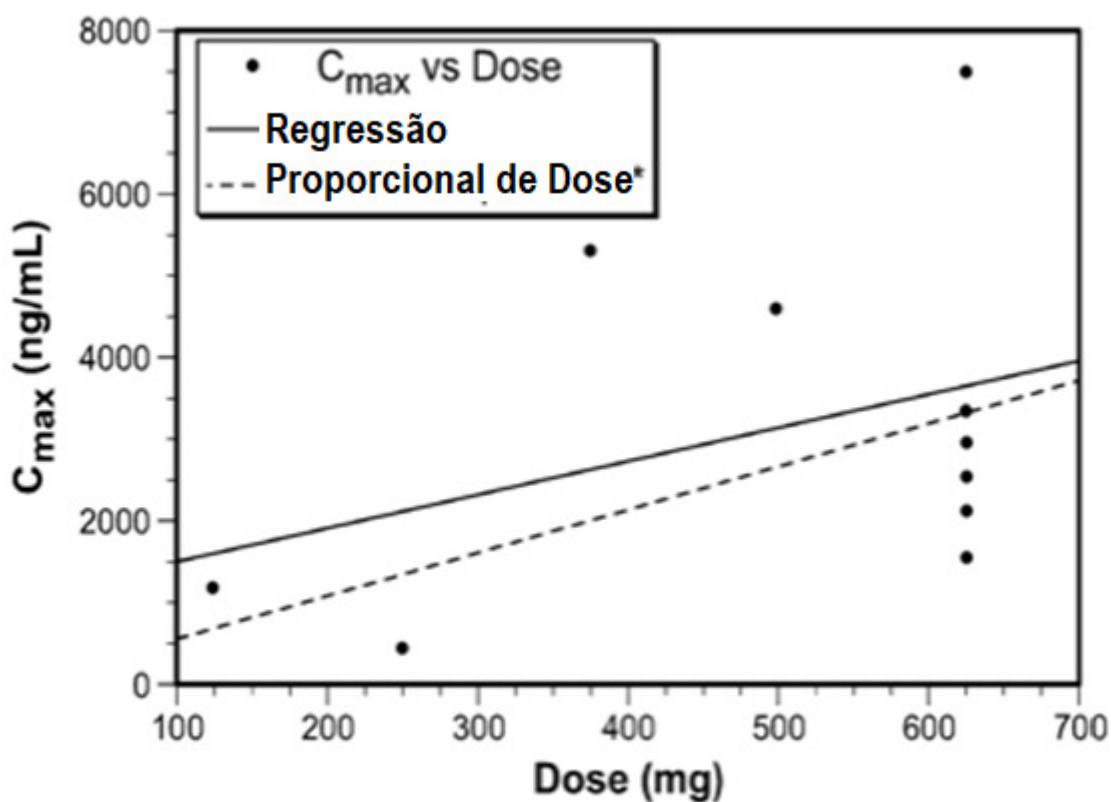


FIG. 6B

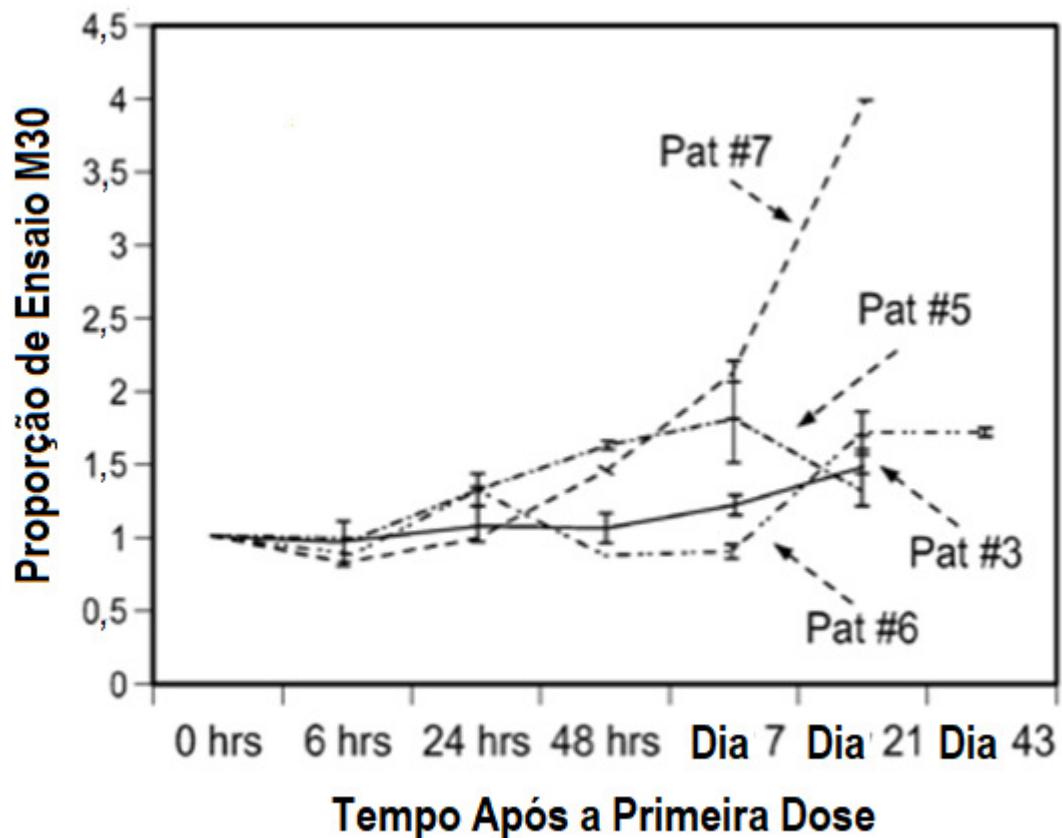


FIG. 7A

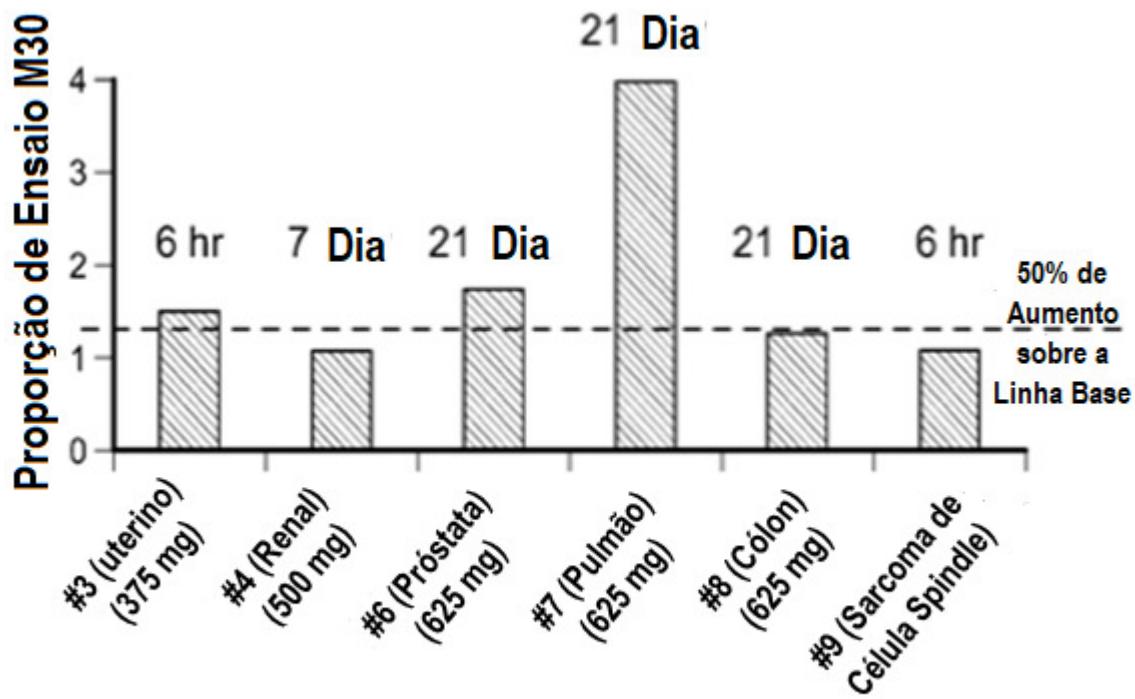


FIG. 7B

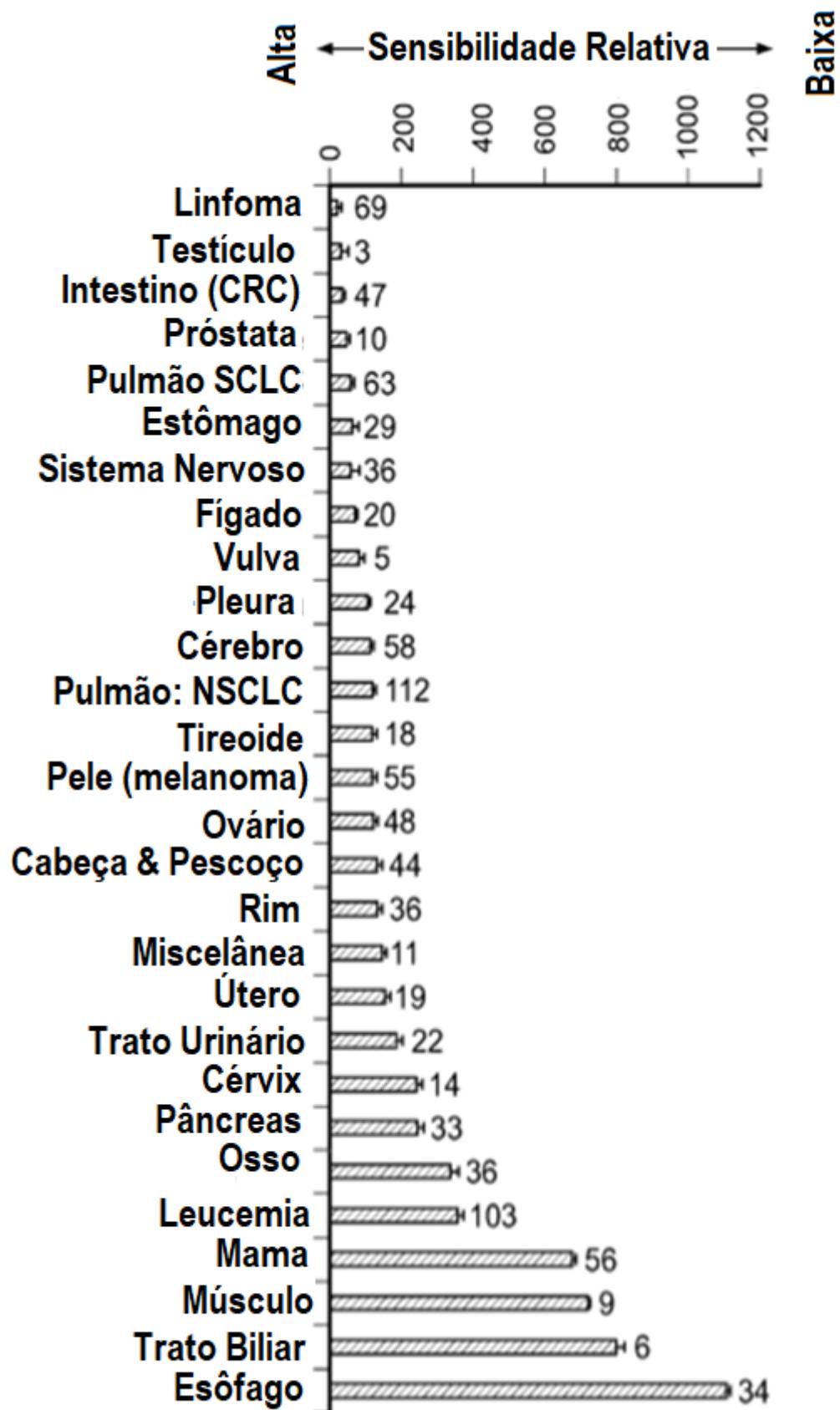


FIG. 8