

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 895 600**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2014 E 19158371 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.08.2021 EP 3546461**

(54) Título: **7-Bencil-4-(2-metilbencil)-2,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a]pirido[3,4-e]pirimidin-5(1H)-ona, sales de la misma y procedimientos de uso de la misma en terapia de combinación**

(30) Prioridad:

15.11.2013 US 201361904718 P
13.03.2014 US 201414208657
25.07.2014 US 201414341392
25.07.2014 WO PCT/US2014/048241

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2022

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

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

ES 2 895 600 T3

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

DESCRIPCIÓN

7-Bencil-4-(2-metilbencil)-2,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a]pirido[3,4-e]pirimidin-5(1H)-ona, sales de la misma y procedimientos de uso de la misma en terapia de combinación

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 5 El ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL; Apo2L) es una proteína endógena que induce selectivamente la apoptosis en células cancerosas. TRAIL es un potente inductor de apoptosis en una amplia gama de líneas celulares de cáncer humano a través del receptor de muerte proapoptótico 4 (DR4; TRAIL-R1) y el receptor de muerte 5 (DR5; TRAIL-R2) en la superficie celular a través del acoplamiento de las rutas apoptóticas extrínsecas o intrínsecas. TRAIL desempeña un papel directo en la supresión tumoral durante la vigilancia inmunitaria, pero este mecanismo antitumoral se pierde durante la progresión de la enfermedad. La capacidad de TRAIL para iniciar selectivamente la apoptosis en las células cancerosas ha llevado a realizar ensayos clínicos en curso con administración de TRAIL recombinante y anticuerpos agonistas de receptores de TRAIL de mayor duración dirigidos a cualquiera de sus dos receptores de muerte proapoptóticos.
- 10 A pesar de su potencia, el TRAIL recombinante tiene propiedades limitantes de la eficacia, como reducida semivida en suero, estabilidad, coste y suministro. El suministro al cerebro de TRAIL recombinante o de anticuerpos agonistas de receptores de TRAIL está limitado por la incapacidad del TRAIL recombinante y de los anticuerpos agonistas de receptores de TRAIL de cruzar la barrera hematoencefálica. En consecuencia, existe una necesidad continua de composiciones y tratamientos contra el cáncer.
- 15 Allen et al., Science Translational Medicine, 2013, 5 (171): 171ra17 divulgan la inactivación dual de Akt y ERK por señales de TIC10, translocación nuclear de Foxo3a, inducción del gen TRAIL y potentes efectos antitumorales.
- 20 El documento WO 2012/149546 divulga que las composiciones relacionadas con TIC10 tienen utilidad en el tratamiento de enfermedades, particularmente cáncer, incluido el cáncer de cerebro.
- Jacob et al., (2014) Angew. Chem. En t. Ed. 53: 6628-6631 divulgan el compuesto de fórmula (1), también denominado ONC201, de la presente solicitud.

25 BREVE SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención proporciona el compuesto (2) que tiene la estructura química



(2).

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (2) de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 30 En algunos modos de realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención incluye un segundo producto terapéutico que es un agente anticáncer. En un modo de realización, el agente anticáncer es un inhibidor mitótico. En un modo de realización, el agente anticáncer se selecciona del grupo que consiste en: paclitaxel, docetaxel y una combinación de los mismos. En un modo de realización alternativo, el segundo producto terapéutico es un antiangiogénico. En un modo de realización, el antiangiogénico es bevacizumab.
- 35 La presente invención también proporciona el compuesto (2) o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de (2) para su uso como un medicamento.

La presente invención proporciona además el compuesto (10) o la composición farmacéutica que comprende el compuesto (2) para su uso en el tratamiento del cáncer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 40 El resumen anterior, así como la siguiente descripción detallada de los modos de realización de la presente invención, se entenderán mejor cuando se lean junto con los dibujos adjuntos de un modo de realización ejemplar.

En los dibujos:

La Figura 1 ilustra una relación dosis-respuesta que muestra los efectos de diversas concentraciones del

compuesto ejemplar (1) sobre la viabilidad de células tumorales y normales; y

La Figura 2 ilustra el ensayo de viabilidad celular en células de fibroblasto de pulmón fetal humano (MRC-5) después de un tratamiento de 72 horas con el compuesto ejemplar (1).

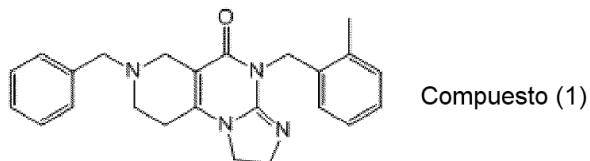
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

- 5 Los términos científicos y técnicos utilizados en el presente documento pretenden tener los significados comúnmente entendidos por los expertos en la técnica. Dichos términos se encuentran definidos y se usan en contexto en varias referencias estándar, que incluyen J. Sambrook y D. W. Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 3^a ed., 2001; F. M. Ausubel, Ed., Short Protocols in Molecular Biology, Current Protocols; 5^a ed., 2002; B. Alberts et al., Molecular Biology of the Cell, 4^a ed., Garland, 2002; D. L. Nelson y M. M. Cox, Lehninger 10 Principles of Biochemistry, 4^a 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, 3^a edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 15 dic 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Turksen (Ed.), Embryonic stem cells: methods and 15 protocols en Methods Mol Biol. 2002;185, Humana Press; Current Protocols in Stem Cell Biology, ISBN: 9780470151808, así como la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 20120276088.

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

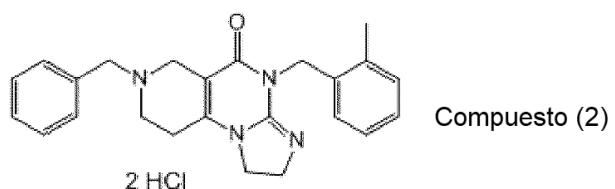
I. COMPOSICIONES

- 20 En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende el compuesto (1):

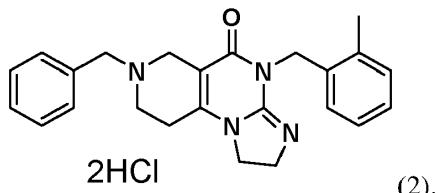


El compuesto (1) tiene la misma estructura química que se revelaría mediante el análisis estructural (por ejemplo, RMN, difracción de rayos X) del compuesto NSC 350625, disponible en el Developmental Therapeutics Program Repository del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU.

- 25 La sal diclorhidrato del compuesto (1) es el compuesto (2).



La presente invención proporciona el compuesto (2), que tiene la estructura química



- 30 La sal diclorhidrato del compuesto (1), es decir, el compuesto (2), se puede preparar a partir del compuesto (1), que se puede obtener comercialmente o sintetizar utilizando la metodología de síntesis química estándar conocida por un experto en la técnica.

- 35 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto (2) de la presente invención y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, incluyen los que se encuentran en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7^a edición, editado por Raymond C. Rowe et al., American Pharmaceutical Association, Washington, EE. UU. y Pharmaceutical Press, Londres; y ediciones anteriores.

Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables, procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas y diversas formas de dosificación, así como modos de administración, son bien conocidos en la técnica, como se detalla por ejemplo en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, editado por Larry L. Augsburger y Stephen W. Hoag., Londres: Informa Healthcare, 2008; y en L. V. Allen, Jr. et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 8a ed., Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; A. R. Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21a ed., 2005, en particular el capítulo 89; y J. G. Hardman et al., *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill Professional, 10a ed., 2001.

5 Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables, procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas y diversas formas de dosificación, así como modos de administración, son bien conocidos en la técnica, como se detalla por ejemplo en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, editado por Larry L. Augsburger y Stephen W. Hoag., Londres: Informa Healthcare, 2008; y en L. V. Allen, Jr. et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 8a ed., Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; A. R. Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21a ed., 2005, en particular el capítulo 89; y J. G. Hardman et al., *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill Professional, 10a ed., 2001.

10 En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de la presente invención se formula para administración ocular. En algunos modos de realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se formulan para administración ocular tópica. En algunos modos de realización, las composiciones farmacéuticas se formulan como pomadas, gotas o líquidos. En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de la presente invención puede incluir vehículos farmacéuticos convencionales tales como bases acuosas, en polvo u oleosas, aglutinantes o similares.

15 En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de la presente invención se formula como una formulación intravenosa. En un modo de realización, la formulación intravenosa comprende el compuesto (2) disuelto en un disolvente. En un modo de realización, el disolvente comprende agua. En uno de dichos modos de realización, la formulación intravenosa comprende el compuesto (2) disuelto en agua a una concentración de 25 mg/ml. En algunos modos de realización, la formulación intravenosa incluye una concentración mayor o menor de compuesto (2). En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto (2) en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto (2) en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto (2) en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 10% de compuesto (2). En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye aproximadamente un 5 % del compuesto (2).

20 En algunos modos de realización, la formulación intravenosa tiene un pH de aproximadamente 3. En un modo de realización, el pH de la formulación intravenosa se ajusta a pH 3 con un tampón fosfato. En algunos modos de realización, la formulación intravenosa incluye dextrosa o cloruro de sodio. En un modo de realización, la formulación intravenosa que incluye el compuesto (2) en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml y pH 3 forma una solución estable. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto (2) en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml y pH < 5 y forma una solución estable. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto (2) y uno o más antioxidantes. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye una mezcla de sal monoclorhidrato y diclorhidrato del compuesto (2). En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto (2) como una solución al 1 % que tiene el compuesto (2) en una concentración de 35 aproximadamente 10mg/ml. En uno de dichos modos de realización, la formulación intravenosa es una solución que tiene un pH de aproximadamente 3,3. En un modo de realización, el pH es inferior a 4,0.

30 En un modo de realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende aproximadamente un 0,1-99% de una sal del compuesto (2). En uno de dichos modos de realización, la composición farmacéutica incluye además un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un modo de realización, un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado incluye un aceite. En un modo de realización, un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado incluye un agua estéril. En un modo de realización, un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado incluye un vehículo acuoso.

40 En algunos modos de realización, la formulación intravenosa incluye dextrosa y/o sodio.

45 En un modo de realización, la formulación intravenosa comprende una sal diclorhidrato del compuesto (1), es decir, el compuesto (2), disuelto en agua a 25 mg/ml. En uno de dichos modos de realización, la formulación intravenosa se ajusta a pH 3 con tampón fosfato. En uno de dichos modos de realización, la formulación intravenosa incluye dextrosa o cloruro de sodio. En uno de dichos modos de realización, la formulación intravenosa incluye un aumento o disminución mayor o menor de la concentración del compuesto (2). En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto (2) en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml. En un modo de realización, la formulación intravenosa que incluye el compuesto (2) en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml y pH 3 forma una solución estable. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto (2) en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml y pH < 5 y forma una solución estable. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto (2) y uno o más antioxidantes. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye una mezcla de sal monoclorhidrato y diclorhidrato del compuesto (1). En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto (2) como una solución al 1 % que tiene compuesto (2) en una concentración de aproximadamente 10 mg/ml. En uno de dichos modos de realización, la formulación intravenosa es una solución que tiene un pH de aproximadamente 3,33. En un modo de realización, el pH es inferior a 4,0.

50 En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 10 % (o de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml) del compuesto (2). En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye aproximadamente un 5% (o aproximadamente 50 mg/ml) del compuesto (2). En un

modo de realización, la velocidad de infusión intravenosa se puede reducir para disminuir los efectos secundarios del compuesto (2).

En un modo de realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende aproximadamente un 0,1-99 % del compuesto (2); y un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un aceite o un agua estéril u otros vehículos acuosos. En un modo de realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende el compuesto (2) en un intervalo de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 50 % para formas de dosificación oral.

En algunos modos de realización, una composición farmacéutica de la presente invención incluye un antioxidante. Los antioxidantes adecuados incluyen: derivados del ácido ascórbico, tales como ácido ascórbico, ácido eritórbico, ascorbato de sodio, derivados de tiol, tales como tioglicerol, cisteína, acetilcisteína, cistina, ditioeritreitol, ditiotreitol, glutatión, tocoferoles, hidroanisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), sales de ácido sulfuroso tales como sulfato de sodio, bisulfito de sodio, bisulfito de sodio-acetona, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, sulfoxilato de sodio-formaldehído y tiosulfato de sodio, ácido nordihidroguayarático. Cabe señalar que los antioxidantes usados para formulaciones acuosas incluyen típicamente: sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfoxilato de sodio-formaldehído y ácido ascórbico y combinaciones de los mismos, mientras que los antioxidantes usados en soluciones oleosas, disolventes orgánicos, incluyen hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA) y galato de propilo y combinaciones de los mismos. En otros modos de realización más, un antioxidante puede ser uno o más de un flavanoide, una isoflavona, monotioglicerol, L-cisteína, ácido tioglicólico, α-tocoferol, 6-palmitato de ácido ascórbico, ácido dihidrolipoico, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), vitamina E, galato de propilo, p-caroteno, ácido ascórbico. Los antioxidantes se pueden usar típicamente en aproximadamente un 0,1 % a un 1,0 % en peso, más típicamente en aproximadamente un 0,2 %.

En algunos modos de realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención incluye un segundo producto terapéutico que es un agente anticáncer.

En un modo de realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto (2) y al menos otro producto terapéutico.

En uno de dichos modos de realización, el al menos otro producto terapéutico se selecciona del grupo que consiste en análogos de hormonas y antihormonas, inhibidores de aromatasa, agonistas y antagonistas de LHRH, inhibidores de factores de crecimiento, anticuerpos contra factores de crecimiento, anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento, inhibidores de tirosina cinasa; antimetabolitos; antibióticos antitumorales; derivados de platino; alquilantes; antimitóticos; inhibidores de tubulina; inhibidores de PARP, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de serina / treonina cinasa, inhibidores de tirosina cinasa, inhibidores de la interacción proteína-proteína, inhibidores de RAF, inhibidores de MEK, inhibidores de ERK, inhibidores de IGF- 1R, inhibidores de receptores de ErbB, análogos de rapamicina, inhibidores de BTK, inhibidores de CRM1 (por ejemplo, KPT185), moduladores de P53 (por ejemplo, nutlinas), antiangiogénicos (por ejemplo, axitinib, afiblertcept, sorafenib y regorafenib), amifostina, anagrelid, clodronat, filgrastina, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfímero, 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxicitidina, 2-metoxioestradiol, 2C4,3-aletina, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleucina, altretinoína, alovectina-7, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG- 2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aranosa, 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), avastina, AZD-2014, azacitidina, azaepotilona B, azonafida, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrato de bircodar, BCX-1777, BKM-120, bleocina, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-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, brostalcina, busulfán, BYL-719, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxifthalatopláti, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceftaltonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotrianiéno, cilengitide, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, inhibidores de COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP-37, anticuerpos monocionales contra CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicina, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorubicina, desoxirubicina, desoxicofomicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotida, efaproxiral, eflornitina, inhibidores de EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitrucina, epotilona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH3, etinilcitidina, etiniloestradiol, exatecán, mesilato de exatecán, exemestano, exisulind, fenretinida, fitigatumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gentuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC- 0879, inmunógeno G17DT, GMK, GPX-100, vacunas peptídicas de gp100, GSK-5126766, GSK-690693, GSK- 1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetrón, herceptina, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiurea, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibritinib, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), inmunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-2b pegilado, interleucina-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatino, irofulveno,

isohomohalicondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatino, leflunomid, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexidronam, LGD-1550, linezolid, texafirina de lutecio, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecán, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, mecloretamina, inhibidores de MEK, MEK-162, metiltestosterona, metilprednisolona, MED-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodrónico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf en gadolinio, MS- 209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, O6-bencilguanina, oblimersen, omeprazol, oncófago, oncoVEXGM-CSF, orniplatino, ortataxel, anticuerpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos 4-1BB, oxantrazol, estrógeno, panitumumab, patupilona, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PD0325901, anticuerpos contra PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel estabilizado con albúmina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosina, perililalcohol, pertuzumab, inhibidores de PI3K, inhibidores de PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatino, pivaloiloximetilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, análogos de rebeccamicina, inhibidores de receptores tirosina cinasa (RTK), regorafenib, revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-MAb, rinfabato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecán, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicina, SAHA, sargamostima, satraplatino, 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, espiroplatino, escualamina, ácido suberanilohydroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporfina, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, testosterona propionato, tesmilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, teralux, terarubicina, timalfasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocadesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transrretínico, trazutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, tricirribina, 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 y combinaciones de los mismos.

30 En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más análogos de hormonas y/o antihormonas que se seleccionan del grupo que consiste en tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciprotona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona, octreotida y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más agonistas y/o antagonistas de LHRH seleccionados del grupo que consiste en acetato de goserelina, acetato de luproldida, pamoato de triptorelina y combinaciones de los mismos y en el que los antagonistas de LHRH se seleccionan del grupo que consiste en Degarelix, Cetrorelix, Abarelix, Ozarelix, Degarelix y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más inhibidores de factores de crecimiento seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), factor de crecimiento epidérmico humano (HER) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más inhibidores del factor de crecimiento epidérmico humano seleccionados del grupo que consiste en HER2, HER3 y HER4. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más inhibidores de tirosina cinasa seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib, trastuzumab y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más inhibidores de aromatasa seleccionados del grupo que consiste en anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más antimetabolitos que son antifolatos seleccionados del grupo que consiste en metotrexato, raltitrexed y análogos de pirimidina. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más antimetabolitos que son análogos de pirimidina seleccionados del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, capecitabina y gemcitabina. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más antimetabolitos que son análogos de purina y/o adenosina seleccionados del grupo que consiste en mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina, fludarabina y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más antibióticos antitumorales seleccionados del grupo que consiste en antraciclinas, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más derivados de platino seleccionados del grupo que consiste en cisplatino, oxaliplatin, carboplatino y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más alquilantes seleccionados del grupo que consiste en estramustina, mecloretamina, melfalán, clorambucilo, busulfán, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende nitrosoureas seleccionadas del grupo que consiste en carmustina, lomustina, tiotepa y combinaciones de las mismas. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende antimitóticos seleccionados del grupo que consiste en alcaloides de Vinca y taxanos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico

comprende uno o más taxanos seleccionados del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más alcaloides de Vinca seleccionados del grupo que consiste en vinblastina, vindesina, vinorelbina, vincristina y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más inhibidores de topoisomerasa que son epipodofilotoxinas. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende una o más epipodofilotoxinas seleccionadas del grupo que consiste en etopósido y etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantrona y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más inhibidores de serina / treonina cinasa seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de PDK 1, inhibidores de B-Raf, inhibidores de mTOR, inhibidores de mTORC1, inhibidores de PI3K, inhibidores dobles de mTOR/PI3K, inhibidores de STK 33, inhibidores de AKT, inhibidores de PLK 1, inhibidores de CDK, inhibidores de Aurora cinasa y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más inhibidores de tirosina cinasa que son inhibidores de PTK2/FAK. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más inhibidores de la interacción proteína-proteína seleccionados del grupo que consiste en IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX y combinaciones de los mismos.

En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más análogos de rapamicina seleccionados del grupo que consiste en everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más productos terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastina, interferón, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato, porfímero y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más productos terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxicitidina, 2-metoxioestradiol, 2C4.3-aletina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamtptocina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleucina, alitretinoína, alovectina-7, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aranosa, arglabin, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, AVL8, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-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, busulfán, BYL-719, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxiftalatoplátnico, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceftaltonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotrianireno, cilengitide, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, inhibidores de COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP-37, anticuerpos monoclonales contra CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicina, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorubicina, desoxirubicina, desoxicofomicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotida, efaproxiral, eflornitin, inhibidores de EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitrucina, epotilona B, erlotuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH₃, etinilcitidina, etiniloestradiol, exatecán, mesilato de exatecán, exemestano, exisulind, fenretinida, fitigatumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, inmunólogo G17DT, GMK, GPX-100, vacunas peptídicas de gp100, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetrón, herceptina, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiurea, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibrutinib, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), inmunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-2b pegilado, interleucina-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatino, irofulveno, isohomohalicondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatino, leflunomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexitronam, LGD-1550, linezolid, texafirina de lutecio, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecán, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, mecloroetamina, inhibidores de MEK, MEK-162, metiltestosterona, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodrónico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf en gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Neavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, O6-bencilguanina, oblimersen, omeprazol, oncófago, oncoVEXGM-CSF, ormiplatin, ortataxel, anticuerpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos 4-1BB, oxantrazol, estrógeno, panitumumab, patupilona, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticuerpos contra PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel estabilizado con albúmina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentix, perifosina, perlilalcohol, pertuzumab, inhibidores de PI3K, inhibidores de PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatino, pivaloiloximetilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, análogos de rebeccamicina, inhibidores de receptores tirosina cinasa (RTK), revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-MAb, rinfabato, risedronato, rituximab, robatumumab,

rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecán, R- flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicina, SAHA, sargramostima, satraplatino, 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, espiroplatino, escualamina, ácido suberanilohydroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporfina, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexima, tazaroteno, tegafur, temozolamida, temilifeno, testosterona, testosterona propionato, temilifeno, tetraplatinato, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, teralux, terarubicina, timalfasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocadesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transrretínico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, tricirribina, 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 y combinaciones de los mismos.

En algunos modos de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende un esteroide. Los esteroides incluyen, dexametasona, prednisolona, metil prednisolona, prednisona, hidrocortisona, triamcinolona, betametasona y cortivazol. En algunos modos de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende un antiemético. Los antieméticos incluyen, agonistas del receptor 5-HT3 (tales como dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón, palonosetrón y mirtazapina), agonistas de la dopamina (tales como domperidona, olanzapina, droperidol, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina, alizaprida, proclorperazina y metoclopramida), antagonistas del receptor NK1 (tales como aprepitant y casopitant), antihistamínicos (tales como ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, doxilamina, meclizina, prometazina, hidroxizina), cannabinoides (tales como cannabis, dronabinol, nabilona y sativex), benzodiacepinas (tales como midazolam y lorazepam), anticolinérgicos (tales como la hioscina), trimetobenzamida, jengibre, emetrol, propofol, menta, muscimol y ajwain.

En algunos modos de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende un agente anticáncer que incluye un inhibidor mitótico. En un modo de realización, el inhibidor mitótico incluye un taxano. En un modo de realización, el inhibidor mitótico incluye un taxano seleccionado del grupo que consiste en paclitaxel y docetaxel.

En un modo de realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto (2) y al menos un agente anticáncer, en el que el agente anticáncer incluye, sin limitación, uno o más de acivicina, aclarubicina, acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, alitretinoína, alopurinol, altretamina, ambomicina, ametantrona, amifostina, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, trióxido de arsénico, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bevacizumab, bicalutamida, bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, bleomicina, brequinar, bropirimina, busulfán, cactinomicina, calusterona, capecitabina, caracemida, carbetimer, carboplatino, carmustina, carubicina, carzelesina, cedefingol, celecoxib, clorambugilo, cirolemicina, cisplatino, cladribina, mesilato de crísnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, decitabina, dexormaplantino, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, droloxifeno, dromostanolona, duazomicina, edatrexato, eflomitina, elsamitruicina, enloplatinato, enpromato, epipropidina, epirubicina, erbuluzol, esorubicina, estramustina, etanidazol, etopósido, etoprina, fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flurocitabina, fosquidona, fostriecina, fulvestrant, gemcitabina, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleucina II (IL-2, incluyendo interleucina recombinante II o rIL2), interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-la, interferón gamma- Ib, iproplatino, irinotecán, lanreotida, letrozol, leuprolida, liarozol, lometrexol, lomustina, losoxantrona, masoprotol, maitansina, clorhidrato de mecloretamina, megestrol, acetato de melengestrol, melfalán, menogaril, mercaptoperina, metotrexato, metoprina, meturedepa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, mitoxantrona, ácido micofenólico, nelarabina, nocodazol, nogalamicina, ormnplatino, oxisurano, paclitaxel, pegaspargasa, peliomicina, pentamustina, peplomicina, perfosfamida, pipobromano, piposulfán, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfímero, porfiromicina, prednimustina, procarbazina, puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, semustina, simtrazena, esparfosato, esparsumicina, espirogermanio, espiromustina, espiroplatino, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, talisomicina, tamoxifeno, tecogalán, tegafur, teloxantrona, temoporfin, tenipósido, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, topotecán, toremifeno, trestolona, tricirribina, trimetrexato, triptorelin, tubulozol, mostaza de uracilo, uredepa, vapreotida, verteporfina, vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, vinepidina, vinglycinato, vinleurosina, vinorelbina, vinrosidina, vinzolidina, vorozol, zeniplatino, zinostatina, zoledronato, zorubicina y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de agentes anticáncer adecuados incluyen, los descritos en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12^a ed., editado por Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman, McGraw Hill Professional, 2010.

En algunos modos de realización ejemplares, la composición farmacéutica incluye el compuesto (2) y al menos otro producto terapéutico, en el que el al menos otro producto terapéutico comprende un antiangiogénico. En uno de dichos modos de realización, el antiangiogénico es bevacizumab. En un modo de realización, el antiangiogénico se selecciona del grupo que consiste en afibercept, axitinib, angiostatina, endostatina, fragmento de prolactina de 16 kDa, péptidos de laminina, péptidos de fibronectina, inhibidores de la metaloproteinasa tisular (TIMP 1, 2, 3, 4), activador del plasminógeno, inhibidores (PAI-1, -2), factor de necrosis tumoral a, (dosis alta, in vitro), TGF-p1, interferones (IFN-a, -p, -Y), quimiocinas ELR-CxvC, IL-12; SDF-1; MIG; factor plaquetario 4 (PF-4); IP-10, trombospondina (TSP), SPARC,

2-metoxioestradiol, proteína relacionada con proliferina, suramina, sorafenib, regorafenib, talidomida, cortisona, linomida, fumagilina (AGM-1470; TNP-470), tamoxifeno, retinoides, CM101, dexametasona, factor inhibidor de la leucemia (LIF), inhibidor de la ruta de Hedgehog y combinaciones de los mismos.

5 La combinación farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede incluir los productos terapéuticos primero y segundo en cualquier proporción deseada siempre que el efecto sinérgico o cooperativo todavía ocurra. La combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo con la presente invención contiene preferentemente los productos terapéuticos primero y segundo en una proporción de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 9:1. En un modo de realización, la combinación farmacéutica sinérgica contiene los productos terapéuticos primero y segundo en una proporción de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 8:1. En un modo de realización, la combinación farmacéutica sinérgica contiene los productos terapéuticos primero y segundo en una proporción de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 7:1. En un modo de realización, la combinación farmacéutica sinérgica contiene los productos terapéuticos primero y segundo en una proporción de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 6:1. En un modo de realización, la combinación farmacéutica sinérgica contiene los productos terapéuticos primero y segundo en una proporción de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1. En un modo de realización, la combinación farmacéutica sinérgica contiene los productos terapéuticos primero y segundo en una proporción de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1. En un modo de realización, la combinación farmacéutica sinérgica contiene los productos terapéuticos primero y segundo en una proporción de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1. En un modo de realización, la combinación farmacéutica sinérgica contiene los productos terapéuticos primero y segundo en una proporción de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1. En un modo de realización, la combinación farmacéutica sinérgica contiene los productos terapéuticos primero y segundo en una proporción de aproximadamente 1:1.

10

15

20

En algunos modos de realización preferentes, el segundo producto terapéutico se selecciona del grupo que consiste en alopurinol, trióxido de arsénico, azacitidina, bortezomib, bevacizumab, capecitabina, carboplatino, celecoxib, clorambucilo, clofarabina, citarabina, dacarbazina, daunorubicina HCl, docetaxel, doxorubicina HCl, floxuridina, gemcitabina HCl, hidroxiurea, ifosfamida, mesilato de imatinib, ixabepilona, lenalidomida, acetato de megestrol, 5 metotrexato, mitotano, mitoxantrona HCl, oxaliplatino, paclitaxel, pralatrexato, romidepsina, sorafenib, estreptozocina, citrato de tamoxifeno, topotecán HCl, tretinoína, vandetanib, vismodegib, vorinostat y combinaciones de los mismos.

25 En algunos modos de realización preferentes, el segundo producto terapéutico comprende un inhibidor multicitinasa de molécula pequeña. En un modo de realización, el inhibidor multicitinasa de molécula pequeña comprende sorafenib o regorafenib. En algunos modos de realización preferentes, el segundo producto terapéutico comprende un inhibidor 10 de la ruta de Hedgehog. En un modo de realización preferente, el inhibidor de la ruta de Hedgehog comprende vismodegib.

30

En algunos modos de realización preferentes, el segundo producto terapéutico incluye miembros de las clases de fármacos enumeradas en la siguiente tabla 1.

Tabla 1: Clases de fármacos que han demostrado sinergia

Clases de fármacos	Ejemplos
Análogos de purina	Los ejemplos incluyen, alopurinol, oxipurinol, clofarabina y tisopurina
Análogos de pirimidina	Los ejemplos incluyen, 5-fluorouracilo, floxuridina (FUDR), capecitabina, citarabina, 6-azauracilo (6-AU) y gemcitabina (Gemzar).
Inhibidores del proteasoma	Los ejemplos incluyen, bortezomib, carfilzomib, cediranib, disulfiram, epigallocatequina-3-galato, salinosporamida A, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, epoxomicina y MG132.
Antiangiogénicos	Los ejemplos incluyen, bevacizumab, afibbercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, cabozantinib, axitinib, ponatinib, regorafenib, ranibizumab, lapatinib y vandetanib.
Fármacos antineoplásicos a base de platino	Los ejemplos incluyen, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino, picoplatino, nedaplatino y triplatino.
Inhibidores de COX-2	Los ejemplos incluyen, celecoxib, valdecoxib (Bextra), parecoxib(Dynastat), lumiracoxib, etoricoxib y rofecoxib.

(continuación)

Clases de fármacos	Ejemplos
Mostazas de nitrógeno	Los ejemplos incluyen, ciclofosfamida, clorambucilo, uramustina, ifosfamida, melfalán, bendamustina y mustina.
Alquilantes	Los ejemplos incluyen, ciclofosfamida, mecloretamina o mustina (HN2)(nombre comercial Mustardgen), uramustina o mostaza de uracilo, melfalán, clorambucilo, ifosfamida, bendamustina, carmustina, lomustina, estreptozocina y busulfán.
Antraciclinas	Los ejemplos incluyen, daunorubicina (daunomicina), daunorubicina (liposomal), doxorubicina (adriamicina), doxorubicina (liposomal), epirubicina, idarubicina, valrubicina y mitoxantrona.
Taxanos	Los ejemplos incluyen, paclitaxel (Taxol), docetaxel (Taxotere) y paclitaxel unido a albúmina (Abraxane).
Inhibidores de la síntesis de nucleótidos	Los ejemplos incluyen, metotrexato, pralatrexato, hidroxiurea, 5-fluorodesoxiuridina y 3,4-dihidroxibencilamina.
Inhibidores de Bcr-abl	Los ejemplos incluyen, imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib.
Otros	Los ejemplos incluyen, trióxido de arsénico, talidomida, revlimid ymitotano.
Inhibidor de la topoisomerasa	Los ejemplos incluyen, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, doxorubicina, topotecán (Hycamtin), irinotecán (CPT-11, Camptosar), exatecán,lurtotecán, ST 1481, CKD 602, ICRF-193 y genisteína.
Inhibidores de HDAC	Los ejemplos incluyen, vorinostat (SAHA), romidepsina (Istodax), panobinostat (LBH589), ácido valproico (como valproato de Mg), belinostat (PXD101), mocetinostat (MGCD0103), abexinostat (PCI-24781), entinostat (MS-275), SB939, resminostat (4SC-201), givinostat, quisinostat (JNJ-26481585), CUDC-101, AR-42, CHR- 2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215, ME-344, sulforafano, kevetrina y ATRA.
Inhibidores multicinasa	Los ejemplos incluyen, sorafenib, regorafenib y vandetanib.
Tratamientos hormonales	Los ejemplos incluyen, tamoxifeno, toremifeno, arimidex (anastrozol), aromasina (exemestano), femara (letrozol) y fulvestrant (Faslodex).
Inhibidores de la ruta señalización Hedgehog	Los ejemplos incluyen, vismodegib, BMS-833923, IPI-926, LDE-225,PF-04449913, LEQ 506 y TAK-441.

En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye fármacos que se dirigen a los receptores del ligando inductor de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL). En un modo de realización,

- 5 el segundo producto terapéutico incluye un TRAIL recombinante o un anticuerpo agonista que activa uno o más receptores de TRAIL. En un modo de realización, el segundo producto terapéutico incluye uno o más anticuerpos o TRAIL recombinante que activan la señalización por DR4 y/o DR5. En un modo de realización, el segundo producto terapéutico incluye uno o más de mapatumumab, lexatumumab, apomab, AMG-655, LBY-135 y rhApo2L/TRAIL. En un modo de realización, el segundo producto terapéutico incluye un producto activo seleccionado del grupo que
- 10 consiste en camptotecina, 5-FU, capecitabina, cisplatino, doxorubicina, irinotecán, paclitaxel, cisplatino, bortezomib, BH3I-2, rituximab, radiación, triterpenoides, sorafenib, gemcitabina, inhibidores de HDAC, carboplatino, T-101 (un derivado de gispol), ABT-263, ABT-737 y GX-15-070 (obatoclax), vorinostat, cetuximab, panitumumab, beitvacizumab, ganitumacab, interferón gamma, sorafenib, antagonistas de XIAP, antagonistas de Bcl-2 y miméticos de Smac.

15 II. DOSIS

En un modo de realización, una composición farmacéutica según la invención comprende el compuesto (2) en una

En un modo de realización , una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende el compuesto (2) en un nivel de dosis seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente 1 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 2 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 3 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 4 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 5 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 6 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 7 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 8 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 9 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 10 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 11 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 12 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 13 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 14 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 15 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 16 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 17 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, de aproximadamente 18 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg, y de aproximadamente 19 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg.

En un modo de realización , una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende el compuesto (2) en un nivel de dosis seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente 1 mg/Kg a aproximadamente 10 mg/Kg, de aproximadamente 2 mg/Kg a aproximadamente 10 mg/Kg, de aproximadamente 3 mg/Kg a aproximadamente 10 mg/Kg, de aproximadamente 4 mg/Kg a aproximadamente 10 mg/Kg, de aproximadamente 5 mg/Kg a aproximadamente 10 mg/Kg, de aproximadamente 6 mg/Kg a aproximadamente 10 mg/Kg, de aproximadamente 7 mg/Kg a aproximadamente 10 mg/Kg, de aproximadamente 8 mg/Kg a aproximadamente 10 mg/Kg, y de aproximadamente 9 mg/Kg a aproximadamente 10 mg/Kg.

aproximadamente 1500 mg/m², de aproximadamente 1430 mg/m² a aproximadamente 1500 mg/m², de
 5 aproximadamente 1435 mg/m² a aproximadamente 1500 mg/m², de aproximadamente 1440 mg/m² a
 aproximadamente 1500 mg/m², de aproximadamente 1445 mg/m² a aproximadamente 1500 mg/m², de
 aproximadamente 1450 mg/m² a aproximadamente 1500 mg/m², de aproximadamente 1455 mg/m² a
 10 aproximadamente 1500 mg/m², de aproximadamente 1460 mg/m² a aproximadamente 1500 mg/m², de
 aproximadamente 1465 mg/m² a aproximadamente 1500 mg/m², de aproximadamente 1470 mg/m² a
 aproximadamente 1500 mg/m², de aproximadamente 1475 mg/m² a aproximadamente 1500 mg/m², de
 aproximadamente 1480 mg/m² a aproximadamente 1500 mg/m², de aproximadamente 1485 mg/m² a
 15 aproximadamente 1500 mg/m², de aproximadamente 1490 mg/m² a aproximadamente 1500 mg/m², y de
 20 aproximadamente 1495 mg/m² a aproximadamente 1500 mg/m².

III. FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso con los tratamientos de la presente invención se pueden formular en cualquier forma de dosificación que se pueda administrar a un paciente. En un modo de realización, la composición farmacéutica está en forma de una unidad de dosificación oral o una unidad de dosificación parenteral.
 15 En un modo de realización, la composición farmacéutica está en forma de una unidad de dosificación oral. En algunos modos de realización, una unidad de dosificación oral se fracciona en varias dosis más pequeñas, que se administran a un sujeto durante un período de tiempo predeterminado con el fin de reducir la toxicidad del producto terapéutico que se administra. En algunos modos de realización, una unidad de dosificación oral se administra mediante un comprimido o cápsula que comprende una formulación de liberación controlada que puede incluir una pluralidad de
 20 partículas, gránulos, microesferas, minicomprimidos o comprimidos. En un modo de realización, la composición farmacéutica está en forma de una unidad de dosificación parenteral. En un modo de realización, la composición farmacéutica está en forma de una unidad de dosificación parenteral, en la que la unidad de dosificación parenteral se selecciona del grupo que consiste en unidades de dosificación intravenosa (IV), subcutánea (SC), intramuscular (M), rectal (PR) y transdérmica. En un modo de realización, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación
 25 seleccionada del grupo que consiste en soluciones estériles, suspensiones, supositorios, comprimidos y cápsulas. En un modo de realización, la composición es una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que consiste en un comprimido, comprimido oblongo, cápsula, pastilla, jarabe, líquido, suspensión y elixir. En un modo de realización, la composición está en una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, cápsulas de cubierta dura, cápsulas de gelatina blanda, perlas, gránulos, agregados, polvos, sólidos y semisólidos.
 30 En algunos modos de realización, las formas adecuadas de composiciones farmacéuticas para su uso en los tratamientos de la presente invención incluyen composiciones dermatológicas adaptadas para administración tópica cutánea. En algunos de dichos modos de realización, las composiciones dermatológicas incluyen un medio cosméticamente o farmacéuticamente aceptable. En algunos modos de realización, las composiciones dermatológicas para administración tópica pueden incluir ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizadores, líquidos y polvos. En algunos modos de realización, pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, aglutinantes o potenciadores cutáneos y, por lo tanto, se pueden usar. Los ejemplos de potenciadores adecuados incluyen, éteres tales como dietilenglicol monoetil éter (disponible comercialmente como Transcutol®) y dietilenglicol monometil éter; tensioactivos tales como laurato de sodio, laurilsulfato de sodio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, Poloxámero (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80) y lecitina (patente de EE. UU. n.º 4.783.450); alcoholes tales como etanol, propanol, octanol o alcohol bencílico, polietilenglicol y ésteres del mismo tales como monolaurato de polietilenglicol; amidas y otros compuestos nitrogenados tales como urea, dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), 2-pirrolidona, 1-metil-2- pirrolidona, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina; terpenos; alcanonas; y ácidos orgánicos, en particular ácido cítrico y ácido succínico. También se puede usar Azone® y sulfóxidos tales como DMSO y C₁₀MSO, pero son menos preferentes.
 45

En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de la presente invención está en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en formas de liberación sostenida, formas de liberación controlada, formas de liberación retardada y formas de liberación por respuesta.

IV. USO DE COMPOSICIONES

50 La presente invención proporciona el compuesto (2) o la composición farmacéutica que comprende el compuesto (2) para su uso como un medicamento. La presente invención proporciona además el compuesto (2) o una composición que comprende el compuesto (1) para su uso en el tratamiento del cáncer.

Las composiciones de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento de muchas enfermedades, incluido el cáncer (por ejemplo, colorrectal, cerebral y glioblastoma). En un modo de realización, las composiciones de la presente invención son usadas para tratar enfermedades tales como melanoma ocular, tumor desmoplásico de células redondas, condrosarcoma, enfermedad leptomenígea, linfoma difuso de linfocitos B grandes, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma corticosuprarrenal, cánceres relacionados con SIDA, linfoma relacionado con SIDA, cáncer anal o rectal, cáncer de apéndice, astrocitomas y tumor teratoideo/rabdoideo atípico. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar enfermedades tales como carcinoma de células basales, síndrome de Nevus de células basales, síndrome de Gorlin- Nevus, cáncer de vías biliares, cáncer

de vejiga, cáncer de huesos, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt y tumores de la médula espinal. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar enfermedades tales como tumor carcinoide, carcinoma de origen primario desconocido, tumor teratoideo/rabdoideo atípico del sistema nervioso central, enfermedad leptomenígea, tumores embrionarios del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central, cáncer cervical, cordoma, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma y linfoma cutáneo de linfocitos T (incluido, pero no limitado a, síndrome de Sezary y micosis fungoides (MF)). En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar enfermedades tales como tumores embrionarios del sistema nervioso central, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, familia de tumores de sarcoma de Ewing, tumor de células germinativas extracraeales, tumor de células germinativas extragonadales, cáncer de vías biliares extrahepáticas y cáncer de ojo. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar enfermedades tales como cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), tumor de células germinativas, tumor trofoblástico gestacional y glioma. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar cáncer seleccionado del grupo que consiste en leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), histiocitosis, linfoma de Hodgkin y cáncer hipofaríngeo. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar enfermedades tales como sarcoma de Kaposi y cáncer de riñón (células renales). En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar enfermedades tales como histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, cáncer de cavidad bucal y de labios, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma no Hodgkin y linfoma primario del sistema nervioso central. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar enfermedades tales como macroglobulinemia de Waldenstrom (linfoma linfoplasmocítico), histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, meduloblastoma, medulopatelioma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer metastásico de cuello epidermoide de origen primario desconocido, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, cáncer de boca, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple y trastornos mieloproliferativos. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar cáncer. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar enfermedades tales como cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo y neuroblastoma. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar enfermedades tales como cáncer bucal, cáncer de cavidad bucal y de labios, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, tumor de células germinativas de ovario, cáncer epitelial de ovario y tumor ovárico de bajo potencial maligno. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar enfermedades como cáncer de páncreas, papilomatosis, cáncer del seno paranasal y la cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer faríngeo, tumores de parénquima pineal de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor hipofisario, blastoma pleuropulmonar, cáncer de mama y gestacional, linfoma primario del sistema nervioso central y cáncer de próstata. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer rectal, cáncer de células renales (riñón), cáncer de pelvis renal y uréter, carcinoma del tracto respiratorio que involucra el gen NUT en el cromosoma 15, retinoblastoma y rabdomiosarcoma. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar cáncer de próstata de grado alto. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar cáncer de próstata de grado medio. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar cáncer de próstata de grado bajo. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar cáncer de próstata resistente a la castración. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar un trastorno cutáneo proliferativo. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar un trastorno cutáneo proliferativo, en el que el trastorno cutáneo proliferativo es psoriasis. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de glándula salival, sarcoma, síndrome de Sézary, cáncer de piel, cáncer ocular, carcinoma de piel, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, carcinoma epidermoide, cáncer de cuello epidermoide de origen primario desconocido y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar cáncer seleccionado del grupo que consiste en linfoma de linfocitos T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de pelvis renal y uréter y tumor trofoblástico gestacional. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar cáncer seleccionado del grupo que consiste en carcinoma de sitio primario desconocido, cáncer de sitio primario desconocido, cánceres poco comunes de la infancia, cáncer de células de transición de pelvis renal y uréter, cáncer uretral y sarcoma uterino. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer vaginal y cáncer vulvar. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar cáncer seleccionado del grupo que consiste en tumor de Wilms y cánceres de la mujer.

En algunos modos de realización, las composiciones de la presente invención se usan como un tratamiento de primera línea (a veces denominado tratamiento primario). En algunos modos de realización, las composiciones de la presente invención se usan como un tratamiento de segunda línea. En algunos modos de realización, las composiciones de la presente invención se usan como un tratamiento de tercera línea. En algunos modos de realización, las composiciones

de la presente invención se usan como tratamiento de salvamento. El término "tratamiento de salvamento" como se usa en el presente documento significa un producto terapéutico que se puede tomar con cualquier régimen después de que el régimen de tratamiento inicial de un sujeto haya fallado o después de que la afección del sujeto no haya respondido a un tratamiento inicial. En algunos modos de realización, las composiciones de la presente invención se usan como un tratamiento de rescate. En un modo de realización del tratamiento de rescate, las composiciones de la presente invención se usan como producto de rescate que se administra a un sujeto que ha desarrollado resistencia a un tratamiento estándar o inicial. En algunos modos de realización, las composiciones de la presente invención se usan como un tratamiento neoadyuvante. En un modo de realización, el tratamiento neoadyuvante comprende la administración de uno o más de los productos terapéuticos de la presente invención a un sujeto antes de un tratamiento principal o de primera línea. En un modo de realización, el tratamiento neoadyuvante reduce el tamaño o la extensión del cáncer que se está tratando antes de que se administre un tratamiento principal o de primera línea al sujeto que está recibiendo tratamiento. En algunos modos de realización, las composiciones de la presente invención se usan como un tratamiento adyuvante. En un modo de realización, el tratamiento adyuvante comprende la administración de uno o más productos terapéuticos de la presente invención a un sujeto, en el que el uno o más productos terapéuticos que modifican el efecto de otros productos terapéuticos que ya se han administrado al sujeto o se administran simultáneamente al sujeto o se administran posteriormente al sujeto.

En algunos modos de realización, las composiciones de la presente invención exhiben una posibilidad reducida de interacciones fármaco-fármaco. En algunos modos de realización, las composiciones de la presente invención, el compuesto (2) se elimina del cuerpo del paciente antes de que pueda interactuar con otro producto farmacéuticamente activo.

En algunos modos de realización, las composiciones de la presente invención, el compuesto (2) exhibe un nivel de tonicidad que facilita las combinaciones con otros fármacos.

La utilidad de las composiciones de la presente invención no se limita a ninguna especie animal particular. En un modo de realización, un sujeto tratado usando composiciones de la presente invención puede ser mamífero o no mamífero. En un modo de realización, un sujeto mamífero puede ser cualquier mamífero que incluye, pero no se limita a, un ser humano; un primate no humano; un roedor tal como un ratón, rata o cobaya; una mascota domesticada tal como un gato o perro; un caballo, vaca, cerdo, oveja, cabra o conejo. En un modo de realización, un sujeto no mamífero puede ser cualquier no mamífero que incluye, pero no se limita a, un ave tal como un pato, ganso, pollo o pavo. En un modo de realización, los sujetos pueden ser de cualquier género y pueden ser de cualquier edad. La composición también se puede usar para prevenir el cáncer. La composición también se puede usar para estimular el sistema inmunitario.

La utilidad de las composiciones de la presente invención no se limita a ninguna edad particular del sujeto. En un modo de realización, un sujeto tratado usando composiciones de la presente invención puede ser mayor de 50 años, mayor de 55 años, mayor de 60 años o mayor de 65 años. En un modo de realización, un sujeto tratado usando composiciones de la presente invención puede ser menor de 50 años, menor de 55 años, menor de 60 años o menor de 65 años.

En un modo de realización, el sujeto ha recibido al menos un producto terapéutico anterior. En un modo de realización, el sujeto ha recibido al menos dos, al menos tres o al menos cuatro productos terapéuticos anteriores. En un modo de realización, el producto terapéutico anterior es ibrutinib, bortezomib, carfilzomib, temozolomida, bevacizumab, ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, vincristina, prednisona, citarabina, cisplatino, rituximab, 5-fluorouracilo, oxaliplatino, leucovorina o lenalidomida.

En un modo de realización, el sujeto ha sido tratado con radiación. En un modo de realización, el sujeto ha sido tratado con cirugía.

En algunos modos de realización, el cáncer ya no responde al tratamiento con ibrutinib, bortezomib, carfilzomib, temozolomida, bevacizumab, ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, vinopistina, prednisona, citarabina, cisplatino, rituximab, 5-fluorouracilo, oxaliplatino, leucovorina, lenalidomida, radiación, cirugía o una combinación de los mismos.

En algunos modos de realización, las composiciones de la presente invención tienen una relación dosis-respuesta en células cancerosas que es diferente de la relación dosis-respuesta de las mismas composiciones en células normales. La Figura 1, por ejemplo, ilustra la relación dosis-respuesta en la que muestra los efectos del compuesto ejemplar (1) sobre la proliferación y la muerte celular en células normales y tumorales. La Figura 1 muestra la viabilidad celular después del tratamiento con el compuesto ejemplar (2) en las concentraciones indicadas durante 72 horas. Los tumores analizados incluían una línea celular de cáncer de colon humano (HCT116), una línea celular de tumor de mama (MDA-MB-231) y una línea celular de glioblastoma primario humano (U87). Y las células normales analizadas incluyeron fibroblastos de prepucio humano (HFF), fibroblastos de pulmón fetal humano (MRC-5) y línea celular de fibroblastos de pulmón humano (WI-38). La doxorubicina se utilizó como control positivo a 1 pg/ml en fibroblastos normales. Como se muestra en la Figura 1, la viabilidad celular de las células normales analizadas es de al menos aproximadamente un 75 % a aproximadamente 1-5 mg/ml de concentración del compuesto ejemplar (1), mientras que la viabilidad de las células tumorales es significativamente menor (por ejemplo, en o por debajo de un 50 %) a la

misma concentración del compuesto ejemplar (1). Además, cuando la concentración del compuesto ejemplar (1) aumenta más allá de aproximadamente 5 mg/ml, la viabilidad de las células tumorales desciende por debajo de un 25 %, mientras que la viabilidad de las células normales permanece en aproximadamente un 75 %.

5 La Figura 2 ilustra el ensayo de viabilidad celular en fibroblastos de pulmón fetal humano (MRC-5) después de 72 horas de tratamiento con un compuesto ejemplar (1) (5 pM) o DMSO y el período de recuperación indicado en medios completos sin fármaco después de este tratamiento. Los puntos de tiempo se dan como tiempo después de la eliminación del compuesto ejemplar (1) después de 72 horas de tratamiento. Como se muestra en la Figura 2, la recuperación celular se observó con el compuesto de ejemplo (1), pero no con DMSO.

10 En algunos modos de realización, las composiciones de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento del cáncer en un sujeto. En un modo de realización, las composiciones de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento del cáncer en un sujeto humano. En un modo de realización, el tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento: (i) un primer producto terapéutico que comprende el compuesto (1) en combinación con (ii) un segundo producto terapéutico, en el que el primer producto terapéutico y el segundo producto terapéutico se administran de forma simultánea o secuencial. El segundo producto terapéutico puede ser cualquier producto terapéutico adecuado, incluyendo cualquiera de los agentes farmacéuticamente activos divulgados en la presente solicitud. En algunos modos de realización, el tratamiento de la presente invención comprende administrar una combinación farmacéutica sinérgica, ya sea simultánea o secuencialmente, a un sujeto que necesite dicho tratamiento, en el que la combinación farmacéutica sinérgica comprende (i) un primer producto terapéutico que comprende el compuesto (2); y (ii) un segundo producto terapéutico. En un modo de realización, el procedimiento de tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento, ya sea simultánea o secuencialmente, cantidades sinérgicas terapéuticamente eficaces de un primer producto terapéutico que comprende el compuesto (2) en combinación con un segundo producto terapéutico. En un modo de realización, el procedimiento de tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un primer producto terapéutico que comprende el compuesto (10) en combinación con una cantidad eficaz de un segundo producto terapéutico, en el que la combinación proporciona un efecto sinérgico en el tratamiento in vivo del cáncer sensible a la combinación, y en el que el primer producto terapéutico y el segundo producto terapéutico se administran de forma simultánea o secuencial. En un modo de realización, el procedimiento de tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un primer producto terapéutico que comprende el compuesto (2) en combinación con una cantidad eficaz de un segundo producto terapéutico, en el que la combinación proporciona un efecto sinérgico en el tratamiento in vivo de una enfermedad mínima residual sensible a la combinación, y en el que el primer producto terapéutico y el segundo producto terapéutico se administran de forma simultánea o secuencial.

En algunos modos de realización, el segundo fármaco se puede administrar antes de o previamente al compuesto (2).

35 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige al cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en tumores sólidos, tumores líquidos, linfomas, leucemias o mielomas.

En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a un tumor sólido, en el que el tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en: cáncer cervical, cáncer de endometrio, tumor extracraneal de células germinativas; tumor de células germinativas extragonadales; tumor de células germinativas; tumor trofoblástico gestacional; cáncer de ovario, tumor de células germinativas de ovario, cáncer epitelial de ovario y tumor ovárico de bajo potencial maligno; cáncer de pene, cáncer de próstata; cáncer de mama y gestacional; cáncer de próstata de grado alto; cáncer de próstata de grado medio; cáncer de próstata de grado bajo; cáncer de próstata resistente a la castración; cáncer de mama; cáncer de vías biliares; cáncer de vías biliares extrahepáticas; cáncer de vesícula biliar; cáncer hepatocelular (hígado); cáncer de riñón (células renales); cáncer de hígado, cáncer de células renales (riñón), cáncer de pelvis renal y uréter; carcinoma de células basales; síndrome de Nevus de células basales, síndrome de Gorlin-Nevus, melanoma, carcinoma de células de Merkel, papilomatosis, síndrome de neoplasia endocrina múltiple; cáncer de páncreas, cáncer de paratiroides, melanoma ocular; cáncer de ojo; retinoblastoma; histiocitoma fibroso maligno; familia de tumores de sarcoma de Ewing; tumor desmoplásico de células redondas; condrosarcoma, sarcoma de Kaposi, rhabdomiosarcoma; tumores de la médula espinal, enfermedad leptomeníngea, tumores embrionarios del sistema nervioso central, cordoma, tumores embrionarios del sistema nervioso central, ependimoblastoma, ependimoma, neuroblastoma; tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia, pineoblastoma; carcinoma corticosuprarrenal; cáncer de hueso, osteosarcoma; histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma; osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso; tumor carcinoide, carcinoma de origen primario desconocido, tumores bronquiales, cáncer de pulmón, blastoma pleuropulmonar; carcinoma del tracto respiratorio que involucra el gen NUT en el cromosoma 15, astrocitomas, tumor teratoideo/rabdoideo atípico; tumor teratoideo/rabdoideo atípico del sistema nervioso central, craneofaringioma, glioma, cáncer cerebral, meduloblastoma, medulopatelioma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales; tumor hipofisario; cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), cáncer de vejiga, cáncer anal o rectal, cáncer del apéndice, cáncer esofágico, cáncer hipofaríngeo; cáncer de laringe, cáncer de cavidad bucal y labios, cáncer metastásico de cuello epidermoide de origen primario desconocido, cáncer de boca, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de cavidad bucal y de labios, cáncer orofaríngeo, cáncer del seno paranasal de la cavidad nasal y nasal, cáncer de faringe; cáncer de cabeza y cuello y mesotelioma.

- En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige al linfoma, en el que el linfoma se selecciona del grupo que consiste en: linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma relacionado con SIDA, linfoma cutáneo de linfocitos T, síndrome de Sezary, micosis fungoideos (MF); histiocitosis; linfoma de Burkitt y linfoma del sistema nervioso central; linfoma no Hodgkin y linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom; micosis fungoideas; linfoma primario del sistema nervioso central; linfoma linfoplasmocítico y linfoma primario del sistema nervioso central.
- 5 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige al linfoma no Hodgkin (LNH), en el que el linfoma no Hodgkin se selecciona del grupo que consiste en linfoma de células del manto, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma de zona marginal, linfoma linfocítico pequeño, LNH linfoplasmocítico, macroglobulinemia de Waldenstrom y linfomas de la piel.
- 10 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a leucemia, en el que la leucemia se selecciona del grupo que consiste en: leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), trastornos mieloproliferativos crónicos; leucemia de células pilosas; leucemia mieloide aguda (LMA); leucemia mielógena crónica (LMC); e histiocitosis de células de Langerhans.
- 15 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a leucemia aguda, en el que la leucemia aguda se selecciona del grupo que consiste en leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásico o enfermedad mieloproliferativa.
- 20 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a mieloma, en el que el mieloma se selecciona del grupo que consiste en: mieloma IgA; mieloma IgG; mieloma IgM; mieloma IgD; mieloma IgE; mieloma de cadena ligera; mieloma no secretor; mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, trastornos mieloproliferativos.
- 25 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma corticosuprarrenal, cánceres relacionados con SIDA, linfoma relacionado con SIDA, cáncer anal o rectal, cáncer de apéndice, astrocitomas y tumor teratoideo/rabdoideo atípico.
- 30 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de células basales, síndrome de Nevus de células basales, síndrome de Gorlin-Nevus, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt y tumores de la médula espinal.
- 35 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en tumor carcinoide, carcinoma de origen primario desconocido, tumor teratoideo/rabdoideo atípico del sistema nervioso central, tumores embrionarios del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central, cáncer cervical, cordoma, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma y linfoma cutáneo de linfocitos T (incluido, pero no limitado a, síndrome de Sezary y micosis fungoideas).
- 40 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en tumores embrionarios del sistema nervioso central, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, familia de tumores de sarcoma de Ewing, tumor desmoplásico de células redondas, condrosarcoma, tumor de células germinativas extracraneales, tumor de células germinativas extragonadales, cáncer de vías biliares extrahepáticas y cáncer de ojo, incluyendo melanoma intraocular y retinoblastoma.
- 45 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), tumor de células germinativas, tumor trofoblástico gestacional y glioma.
- 50 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), histiocitosis, linfoma de Hodgkin y cáncer hipofaríngeo.
- 55 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en sarcoma de Kaposi y cáncer de riñón (células renales).
- En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, cáncer de labios y cavidad bucal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de pulmón microcítico, linfoma no Hodgkin y linfoma primario del sistema nervioso central.
- En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en macroglobulinemia de Waldenstrom (linfoma linfoplasmocítico), histiocitoma fibroso maligno

de hueso y osteosarcoma, meduloblastoma, medulopatelioma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer metastásico de cuello epidermoide de origen primario desconocido, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, cáncer de boca, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple y trastornos mieloproliferativos.

5 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo y neuroblastoma.

En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer bucal, cáncer de cavidad bucal y de labios, cáncer orofaríngeo, 10 osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, tumor de células germinativas de ovario, cáncer epitelial de ovario y tumor ovárico de bajo potencial maligno.

En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de páncreas, papilomatosis, cáncer del seno paranasal y de la 15 cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor hipofisario, blastoma pleuropulmonar, cáncer de mama y gestacional, linfoma primario del sistema nervioso central y cáncer de próstata.

En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer rectal, cáncer de células renales (riñón), cáncer de pelvis renal 20 y uréter, carcinoma del tracto respiratorio que implica el gen NUT en el cromosoma 15, retinoblastoma y rhabdomiosarcoma.

En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de glándula salival, sarcoma, síndrome de Sézary, cáncer de piel, carcinoma de piel, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, carcinoma epidermoide, cáncer de 25 cuello epidermoide de origen primario desconocido y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales.

En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en linfoma de linfocitos T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de pelvis renal y uréter y tumor trofoblástico gestacional.

30 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de sitio primario desconocido, cáncer de sitio primario desconocido, cánceres poco comunes de la infancia, cáncer de células de transición de pelvis renal y uréter, cáncer uretral y sarcoma uterino.

35 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer vaginal y cáncer vulvar.

En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en tumor de Wilms y cánceres de la mujer.

40 En algunos modos de realización, el tratamiento del cáncer comprende la prevención del crecimiento del tumor en un sujeto con cáncer. En algunos modos de realización, el tratamiento del cáncer comprende la prevención de la formación de metástasis del cáncer en un sujeto con cáncer. En algunos modos de realización, el tratamiento del cáncer comprende el tratamiento dirigido de la enfermedad mínima residual en un sujeto con cáncer que se sabe que tiene la enfermedad mínima residual en un cáncer o un sujeto con riesgo de tener enfermedad mínima residual.

45 Esto podría estar indicado después de que el tratamiento del tumor primario mediante cirugía y/o después de que la quimioterapia (por ejemplo, radioterapia) se haya iniciado o se haya determinado que es eficaz. Las células tumorales diseminadas pueden estar en su estado latente y con frecuencia no pueden ser atacadas por la quimioterapia (radioterapia). Un paciente así tratado parece estar en un estado curado, que también se describe como "enfermedad mínima residual". Sin embargo, las células tumorales inactivas tienen el potencial de formar metástasis si se convierten en células metastásicas debido a un estímulo de crecimiento también después de un estado latente más prolongado.

50 Como se usa en el presente documento, "enfermedad mínima residual" denota un pequeño número de células cancerosas que permanecen en un sujeto durante el tratamiento, o después del tratamiento cuando el sujeto está en remisión (no muestra síntomas ni signos de la enfermedad). Los tratamientos descritos en el presente documento se aplican preferentemente a cualquier forma de las enfermedades enumeradas en el presente documento, incluidas las formas de estas enfermedades en adultos y niños.

55 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria. Las enfermedades autoinmunitarias incluyen, pero no se limitan a, alopecia areata, síndrome

antifosfolipídico, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, diabetes tipo 1, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad intestinal inflamatoria, miopatías inflamatorias, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico y vitíligo.

- 5 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios del sistema nervioso periférico tales como esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig), basados en diversas causas tales como trastornos metabólicos que incluyen diabetes, deficiencias vitamínicas de B12 y folato, medicamentos de quimioterapia y medicamentos utilizados para tratar el VIH, venenos que causan daño a los nervios periféricos, cánceres que desarrollan neuropatías periféricas, así como síndromes paraneoplásicos, abuso de alcohol, enfermedad renal crónica, lesiones que causan compresión de los nervios y otras lesiones, infecciones tales como enfermedad de Lyme, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad del tejido conectivo, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, ciertas afecciones inflamatorias tales como sarcoidosis, enfermedad celíaca, enfermedades hereditarias tales como el síndrome de Charcot-Marie-Tooth, ataxia de Friedreich y/o enfermedad idiopática en la que no se conoce la causa específica pero en la que los mecanismos inflamatorios y/o autoinmunitarios son la causa del inicio de la misma.

En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios con manifestaciones oculares. Dichas manifestaciones oculares incluyen, penfigoide cicatricial ocular, úlcera corneal de Mooren, diversas formas de uveítis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodular, policondritis recurrente, granulomatosis de Wegener, escleroderma, enfermedad de Behcet, enfermedad de Reiter, enfermedad intestinal inflamatoria (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y espondilitis anquilosante, retinosis pigmentaria, degeneración macular, queratoconjuntivitis sicca, escleritis, episcleritis, queratitis, ulceración corneal periférica, y entidades menos comunes tales como coroiditis, vasculitis retinal, nódulos episclerales, desprendimiento de la retina o edema macular.

25 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento del rechazo agudo de aloinjerto en pacientes sometidos a trasplante. En un modo de realización, el procedimiento de tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento del ictus isquémico. En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Las enfermedades inflamatorias incluyen, artritis, psoriasis, asma y colitis.

30 En algunas realizaciones, el primer producto terapéutico es el compuesto (2) y el segundo agente terapéutico incluye un agente anticanceroso. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico se selecciona de, pero no se limita a, acivicina, aclarubicina, acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretinoína, allopurinol, altretamina, ambomicina, ametantrona, amifostina, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, trióxido de arsénico, asparaginasa, asperlina, azaciclidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bevacizumab, bicalutamida, bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, bleomicina, brequinar, bropirimina, busulfán, 35 cactinomicina, calusterona, capecitabina, caracemida, carboplatin, carboplatin, carmustina, carubicina, carzelesina, cedefingol, celecoxib, clorambucilo, cirolemicina, cisplatino, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazine, dactinomicina, daunorubicina, decitabina, dexormaplatino, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, droloxifeno, dromostanolona, duazomicina, edatrexato, eflomitina, elsamitrucina, 40 enloplatino, enpromato, epipropidina, epirubicina, erbuluzol, esorubicina, estramustina, etanidazol, etopósido, etoprina, fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flurocitabina, fosquidona, fostriecina, fulvestrant, gemcitabina, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleucina II (IL-2, incluyendo interleucina recombinante II o rIL2), interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-nl, interferón alfa-n3, interferón beta-la, interferón gamma-1b, iproplatino, irinotecán, lanreotida, letrozol, leuprolida, liarozol, lometrexol, lomustina, losoxantrona, masoprolol, maitansina, clorhidrato de mecloretamina, megestrol, acetato de melengestrol, melfalán, menogaril, mercaptopurina, 45 metotrexato, metoprina, meturedepa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, mitoxantrona, ácido micofenólico, nelarabina, nocodazol, nogalamicina, ormnaplato, oxisurano, paclitaxel, pegaspargasa, peliomicina, pentamustina, peplomicina, perfosfamida, pipobromano, pipsulfán, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfímero, porfiromicina, prednimustina, procarbazina, puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, semustina, simtrazena, esparfosato, esparsomicina, espirogermanio, 50 espiromustina, espiroplatino, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, talisomicina, tamoxifeno, tecogalán, tegafur, teloxantrona, temoporfin, tenipósido, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, topotecán, toremifeno, trestolona, triciribina, trimetrexato, triptoreolina, tubulozol, mostaza de uracilo, 55 uredepa, vapreotida, verteporfina, vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, vinepidina, vinglycinato, vinleurosina, vinorelbina, vinrosidina, vinzolidina, vorozol, zeniplatino, zinostatina, zoledronato, zorubicina y combinaciones de los mismos.

60 En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico se selecciona de análogos de hormonas y antihormonas, inhibidores de aromatasa, agonistas y antagonistas de LHRH, inhibidores de factores de crecimiento, anticuerpos contra factores de crecimiento, anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento, inhibidores de tirosina cinasa; antimetabolitos; antibióticos antitumorales; derivados de platino; alquilantes; antimitóticos; inhibidores de tubulina; inhibidores de PARP, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de serina / treonina cinasa, inhibidores de tirosina cinasa, inhibidores de la interacción proteína-proteína, inhibidores de MEK, inhibidores de ERK, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de receptores de ErbB, análogos de rapamicina, amifostina, anagrelid, clodronat, filgrastina,

interferón, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfímero, 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxicitidina, 2-metoxioestradiol, 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, aranosa, 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), avastina, AZD-2014, azacitidina, azaepotilona B, azonafida, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR- 3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrato de bircodar, BCX-1777, BKM-120, bleocina, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib, tomtovak), 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, busulfán, BYL-719, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxiftalatoplátilo, CC1-779, CC- 115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflafonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotrianiisoeno, cilengitide, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, inhibidores de COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP- 37, anticuerpos monoclonales contra CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicina, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorubicina, desoxirubicina, desoxicofomicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexamoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexato, edotreotida, efaproxiral, efornitina, inhibidores de EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitrucina, epotilona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etinilctidina, etiniloestradiol, exatecán, mesilato de exatecán, exemestano, exisulind, fenretinida, fitigatumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, inmunógeno G17DT, GMK, GPX-100, 20 vacunas peptídicas de gp100, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK- 2141795, GW2016, granisetrón, herceptina, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiurea, caproato de hidroxiprogersterona, ibandronato, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), inmunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-2b pegilado, interleucina-2, 30 INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatino, irofulveno, isohomohalicondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatino, leflunomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexitronam, LGD-1550, linezolid, texafirina de lutecio, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecán, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, mecloroetamina, inhibidores de MEK, MEK-162, metiltestosterona, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-35 H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodrónico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf en gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, O6- bencilguanina, oblimersen, omeprazol, oncófago, oncoVEXGM-CSF, ormiplatino, ortataxel, anticuerpos OX44, OSI- 027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos 4-1BB, oxantrazol, estrógeno, panitumumab, patupilona, pafilgrastim, PCK- 3145, pafilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, 40 PD0325901, anticuerpos contra PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel estabilizado con albúmina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI- 88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosina, perillalcohol, pertuzumab, inhibidores de PI3K, inhibidores de PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatino, pivaloiloximetilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, 45 quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, análogos de rebeccamicina, inhibidores de receptores tirosina cinasa (RTK), regorafenib, revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, ru-MAb, rinfabato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecán, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicina, SAHA, sargramostima, satraplatino, SB 408075, Se- 015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustina, seocalcitol, SM-50 11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, escualamina, ácido suberanilohydroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporfina, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexima, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, testosterona propionato, tesmilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, teralux, terarubicina, timafasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, tricirribina, 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 y combinaciones de los mismos.

60 En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico se selecciona del grupo que consiste en tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglütetimida, acetato de ciprotona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona, octreotida y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico se selecciona del grupo que consiste en agonistas de LHRH y antagonistas de LHRH. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un agonista de LHRH seleccionado del grupo que consiste en acetato de goserelina, acetato de luprolida, pamoato de triptorelina y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, el

segundo producto terapéutico incluye un antagonista de LHRH seleccionado del grupo que consiste en Degarelix, Cetrorelix, Abarelix, Ozarelix, Degarelix y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de un factor de crecimiento. En algunos modos de realización, el inhibidor del factor de crecimiento se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), factor de crecimiento epidérmico humano (HER), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y combinaciones de los mismos.

En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de un factor de crecimiento. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER). En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de un factor de crecimiento seleccionado del grupo que consiste en: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), factor de crecimiento epidérmico humano (HER) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF).

En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER). En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) seleccionado del grupo que consiste en HER2, HER3 y HER4. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de tirosina cinasa. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de tirosina cinasa seleccionado, sin limitación, del grupo que consiste en cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib y trastuzumab, y combinaciones de los mismos.

En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de aromatasa. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de aromatasa seleccionado del grupo que consiste en anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano y combinaciones de los mismos.

En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un antimetabolito. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un antimetabolito que comprende un antifolato. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un antifolato seleccionado del grupo que consiste en metotrexato, raltitrexed, análogos de pirimidina y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un antimetabolito que es un análogo de pirimidina. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un análogo de pirimidina seleccionado del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina y combinaciones de los mismos.

En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un antimetabolito que es un análogo de purina o análogo de adenosina. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un análogo de purina o análogo de adenosina seleccionado del grupo que consiste en mercaptopericina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina, fludarabina y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un antibiótico antitumoral.

En algunos modos de realización, el antibiótico antitumoral se selecciona del grupo que consiste en antraciclinas, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina y combinaciones de las mismas. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un derivado de platino. En algunos modos de realización, el derivado de platino se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, oxaliplatin, carboplatin y combinaciones de los mismos.

En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un alquilante. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un alquilante seleccionado del grupo que consiste en estramustina, mecloretamina, melfalán, clorambucilo, busulfán, dacarbazine, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye una nitrosourea.

En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye una nitrosourea seleccionada del grupo que consiste en carmustina, lomustina, tiotepa y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un antimitótico. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un antimitótico seleccionado del grupo que consiste en alcaloides de Vinca y taxanos.

En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un taxano seleccionado del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un alcaloide de Vinca seleccionado del grupo que consiste en vinblastina, vindesina, vinorelbina, vincristina y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de topoisomerasa.

En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de topoisomerasa que es una epipodofilotoxina. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de topoisomerasa, que es una epipodofilotoxina seleccionada del grupo que consiste en etopósido y etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantrona y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de serina / treonina cinasa. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de serina / treonina cinasa seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de PDK 1, inhibidores de B-Raf, inhibidores de mTOR, inhibidores de mTORC1, inhibidores de PI3K, inhibidores dobles de mTOR/PI3K, inhibidores de STK 33, inhibidores de AKT, inhibidores de PLK 1, inhibidores de CDK, inhibidores de Aurora cinasa y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de tirosina cinasa. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de PTK2/FAK. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de la interacción proteína-proteína. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de la interacción proteína-proteína seleccionado del grupo que consiste en

IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un análogo de rapamicina. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico incluye un análogo de rapamicina seleccionado del grupo que consiste en everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico se selecciona del grupo que consiste en amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastina, interferón, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato, porfímero y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico se selecciona del grupo que consiste en 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxicitidina, 2-metoxioestradiol, 2C4,3-aletilina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleucina, altretinoína, alovectina-7, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aranosa, arglabin, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, AVL-B, 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 bircodar, 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, busulfán, BYL-719, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxiftalatoplátnico, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflatonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotriániseno, cilengitide, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, inhibidores de COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP-37, anticuerpos monoclonales contra CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicina, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorubicina, desoxirubicina, desoxicofomicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexamoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotida, efaproxiral, eflornitina, inhibidores de EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitrucina, epotilona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etinilctidina, etiniloestradiol, exatecán, mesilato de exatecán, exemestano, exisulind, fenretinida, fitigatumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, germtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, inmunógeno G17DT, GMK, GPX-100, vacunas peptídicas de gp100, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetrón, herceptina, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiurea, caproato de hidroxiprogersterona, ibandronato, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), inmunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-2b pegilado, interleucina-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatino, irofulveno, isohomohalicondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatino, leflunomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexitronam, LGD-1550, linezolid, texafirina de lutecio, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecán, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, mecloretamina, inhibidores de MEK, MEK-162, metiltestosterona, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodrónico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf en gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, O6-bencilguanina, oblimersen, omeprazol, oncófago, oncoVEXGM-CSF, orniplatinio, ortataxel, anticuerpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos 4-45 1BB, oxantrazol, estrógeno, panitumumab, patupilona, pafilgrastim, PCK-3145, pafilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticuerpos contra PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel estabilizado con albúmina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosina, perililalcohol, pertuzumab, inhibidores de PI3K, inhibidores de PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatino, pivaloiloximetilbutirato, pixantrona, 50 fenoxidiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, análogos de rebeccamicina, inhibidores de receptores tirosina cinasa (RTK), revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-MAb, rinfabato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecán, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicina, SAHA, sargramostima, satraplatino, 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, espiroplatino, escualamina, ácido suberanilohydroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporfina, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterone propionato, tesmilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, teralux, terarubicina, timalfasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transrretínico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, tricirribina, 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 y combinaciones de los mismos.

65 En algunos modos de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende un esteroide. Los esteroides

- incluyen, dexametasona, prednisolona, metil prednisolona, prednisona, hidrocortisona, triamcinolona, betametasona y cortivazol. En algunos modos de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende un antiemético. Los antieméticos incluyen, agonistas del receptor 5-HT3 (tales como dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón, palonosetrón y mirtazapina), agonistas de la dopamina (tales como domperidona, olanzapina, droperidol, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina, alizaprida, proclorperazina y metoclopramida), antagonistas del receptor NK1 (tales como aprepitant y casopitant), antihistamínicos (tales como ciclizina, difenhidramina, dimenhidrínato, doxilamina, meclizina, prometazina, hidroxizina), cannabinoides (tales como cannabis, dronabinol, nabilona y sativex), benzodiacepinas (tales como midazolam y lorazepam), anticolinérgicos (tales como la hioscina), trimetobenzamida, jengibre, emetrol, propofol, menta, muscimol y ajwain.
- 5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a un sujeto por cualquier vía de administración adecuada. En un modo de realización, la composición farmacéutica se administra a un sujeto por vía oral, parenteral, transdérmica o transmucosa. En un modo de realización, la composición farmacéutica se administra a un sujeto en una forma de dosificación parenteral. En un modo de realización, la composición farmacéutica se administra a un sujeto como vía parenteral. En un modo de realización, la composición farmacéutica se administra a un sujeto a través de una vía de administración parenteral seleccionada del grupo que consiste en intravenosa (IV), subcutánea (SC) e intramuscular (IM). En un modo de realización, la composición farmacéutica se administra a un sujeto a través de una vía de administración seleccionada de rectal (PR) y transdérmica. En un modo de realización, la composición farmacéutica se administra a un sujeto en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en soluciones estériles, suspensiones, supositorios, comprimidos y cápsulas. En un modo de realización, la composición farmacéutica se administra a un sujeto en una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que consiste en un comprimido, comprimido oblongo, cápsula, pastilla, jarabe, líquido, suspensión y elixir. En un modo de realización, la composición farmacéutica se administra a un sujeto en una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, cápsulas de cubierta dura, cápsulas de gelatina blanda, perlas, gránulos, agregados, polvos, geles, sólidos y semisólidos.
- 10 15 20 25 30 35 40 En algunos modos de realización, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en formas de liberación sostenida, formas de liberación controlada, formas de liberación retardada y formas de liberación por respuesta.
- En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto una vez al día. En algunos modos de realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación poco frecuente (por ejemplo, administrada una vez por semana o con menos frecuencia). En algunos modos de realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación frecuente (por ejemplo, administrada más de una vez por semana). En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto una vez por semana. En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto una vez cada cuatro semanas. En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto dos veces por semana. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto una vez cada tres semanas. En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto en un ciclo repetido de una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas o combinaciones de los mismos.
- 45 50 55 60 En un modo de realización, el tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento: (i) un primer producto terapéutico que incluye un compuesto que comprende el compuesto (2) en combinación con (ii) un segundo producto terapéutico, en el que el primer producto terapéutico y el segundo producto terapéutico se administran simultánea o secuencialmente; y comprende además evaluar la expresión de genes de respuesta al estrés del retículo endoplásmico (ER) en una muestra biológica. En algunos modos de realización, el gen de respuesta al estrés del retículo endoplásmico se selecciona del grupo que incluye, pero no se limita a, proteína homóloga C/EBP (CHOP), factor de transcripción activador 3 (ATF3) y tanto CHOP como ATF3. La muestra biológica puede ser tumoral, células mononucleares de sangre periférica o biopsia de piel. La muestra biológica se puede obtener antes, durante o después de la administración del fármaco. En algunos modos de realización, el tratamiento comprende además el ajuste de una dosis de compuesto (1) para lograr una inducción de aproximadamente un 50 %, 75 %, 100 %, 125 %, 150 %, 175 %, 200 %, 225 %, 250 %, 275 %, 300 %, 325 %, 350 %, 375 %, 400 %, 425 %, 450 %, 475 %, 500 %, 525 %, 550 %, 575 %, 600 % o más de un 600 % de uno o más genes de respuesta al estrés de ER. En algunos modos de realización, el tratamiento comprende además el ajuste de una dosis de compuesto (2) para lograr una inducción de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 100 %, de aproximadamente un 100 % a aproximadamente un 150 %, de aproximadamente un 150 % a aproximadamente un 200 %, de aproximadamente un 200 % a aproximadamente un 250 %, de aproximadamente un 250 % a aproximadamente un 300 %, de aproximadamente un 300 % a aproximadamente un 350 %, de aproximadamente un 350 % a aproximadamente un 400 %, de aproximadamente un 400 % a aproximadamente un 450 %, de aproximadamente un 450 % a aproximadamente un 500 %, de aproximadamente un 500 % a aproximadamente un 550 %, de aproximadamente un 550 % a aproximadamente un 600 % o de más de un 600 % del gen de respuesta al estrés de ER. En algunos modos de realización, el tratamiento comprende además el ajuste de una dosis de compuesto (2) para lograr una inducción de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 100%, de aproximadamente un 100 % a aproximadamente un

200 %, de aproximadamente un 200 % a aproximadamente un 300 %, de aproximadamente 300 % a aproximadamente un 400 %, de aproximadamente un 400 % a aproximadamente un 500 %, de aproximadamente un 500 % a aproximadamente un 600 % o de más de un 600 % del gen de respuesta al estrés de ER.

5 En un modo de realización, el tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento: (i) un primer producto terapéutico que incluye un compuesto que comprende el compuesto (2) en combinación con (ii) un segundo producto terapéutico, en el que el primer producto terapéutico y el segundo producto terapéutico se administran simultánea o secuencialmente; y comprende además evaluar la expresión de una actividad proteasómica en una muestra biológica. En algunos modos de realización, la actividad proteasómica puede ser de tipo quimiotrisina, de tipo tripsina y/o de tipo caspasa. En algunos modos de realización, la muestra biológica puede ser tumoral, células mononucleares de sangre periférica o células de la piel. La muestra biológica se puede obtener antes, durante o después de la administración del fármaco. En algunos modos de realización, el tratamiento comprende además el ajuste de la dosis para lograr una inhibición de aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 45 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 55 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 65 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 % o aproximadamente un 100 % de la actividad proteasómica. En algunos modos de realización, el tratamiento comprende además el ajuste de la dosis para lograr una inhibición de al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 % de la actividad proteasómica. En algunos modos de realización, el tratamiento comprende además el ajuste de la dosis para lograr una inhibición de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 30 %, de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 40 %, de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 50 %, de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 60 %, de aproximadamente un 60 % a aproximadamente un 70 %, de aproximadamente un 70 % a aproximadamente un 80 %, de aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 90 % o de más de un 90 % de la actividad proteasómica.

10

15

20

25

En un aspecto, la presente invención proporciona una combinación de un primer producto terapéutico que incluye el compuesto (2) y un segundo producto terapéutico para su uso en el tratamiento, comprendiendo el tratamiento:

(i) administrar al sujeto el primer producto terapéutico que incluye el compuesto (2);

30 (ii) esperar hasta que haya transcurrido un tiempo de espera predeterminado después del tiempo de administración del primer producto terapéutico al sujeto; y/o hasta que los acontecimientos adversos estén resueltos o se estén resolviendo; y

35 (iii) administrar el segundo producto terapéutico al sujeto, en el que el tiempo de espera predeterminado se elige para obtener un efecto terapéutico retardado del primer producto terapéutico sin un mayor riesgo de posibles efectos tóxicos combinados del primer y segundo productos terapéuticos. En algunos modos de realización del procedimiento del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado se determina en base a la tasa de aclaramiento del compuesto (10) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos modos de realización del procedimiento del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado se determina mediante una evaluación cuantitativa de la función renal y los parámetros renales. En algunos modos de realización del procedimiento del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado se determina mediante ensayos para la determinación de la función renal, en los que el ensayo se selecciona del grupo que consiste en el nivel en suero del compuesto (2) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; la tasa de aclaramiento del compuesto (2) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; aclaramiento urinario en 24 horas del compuesto (2) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo.

40

45 En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es sustancialmente igual al tiempo requerido para el aclaramiento sistémico del compuesto (2) del cuerpo del sujeto. En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es sustancialmente igual al tiempo requerido para el aclaramiento renal del compuesto (2) del cuerpo del sujeto. En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es sustancialmente igual al tiempo requerido para el aclaramiento hepático del compuesto (2) del cuerpo del sujeto. En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es sustancialmente igual al tiempo requerido para el aclaramiento total del compuesto (2) del cuerpo del sujeto. En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 4

50 horas. En otros modos de realización, el tiempo de espera es de 1 día. En algunos modos de realización, el tiempo de espera es hasta que se haya superado la Cmáx. del compuesto (2). En otros modos de realización, el tiempo de espera es después de que la mayoría de los acontecimientos adversos se hayan resuelto o se estén resolviendo. En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 2 días. En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 3 días. En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 4 días. En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 5 días. En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 6 días. En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 7 días. En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 1-7 días. En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 1-6 días. En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 1-5 días. En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 1-4 días. En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es

55

60

de aproximadamente 1-3 días. En un modo de realización, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 1 a 2 días. En algunos modos de realización, el tiempo de espera es de hasta 3 semanas. Los precedentes son considerados "periodos de tiempo terapéuticos".

- 5 Cuando se invierte el orden de administración, el tiempo para la administración del compuesto (2) puede ser posterior a que se haya superado la Cmáx. del primer fármaco administrado. En algunos modos de realización, la administración del compuesto (2) se puede realizar después de que la mayoría o sustancialmente la totalidad del primer fármaco administrado haya sido eliminado del cuerpo o los efectos de toxicidad para el primer fármaco administrado se hayan resuelto o se estén resolviendo.
- 10 En algunos modos de realización, el tratamiento comprende además monitorizar el nivel del compuesto (2), o un metabolito del mismo en el sujeto usando el perfil farmacocinético. En algunos de dichos modos de realización, monitorizar el nivel del compuesto (2), o un metabolito del mismo en el sujeto usando el perfil farmacocinético comprende crear un perfil farmacocinético del compuesto (2), o un metabolito del mismo para el sujeto usando concentraciones del compuesto (2), o un metabolito del mismo en al menos dos muestras obtenidas del sujeto en puntos temporales adecuados para crear un perfil farmacocinético. En algunos modos de realización, que incluyen monitorizar el nivel del compuesto (2), o un metabolito del mismo en el sujeto usando el perfil farmacocinético, se recogen al menos dos muestras del sujeto en el punto de atención o punto de uso mediante muestreo o automuestreo en dispositivos de análisis inmediato o en matrices adecuadas para el almacenamiento de las al menos dos muestras antes de la cuantificación en un laboratorio. En algunos modos de realización del tratamiento, cada uno de los dispositivos de análisis inmediato es capaz de cuantificar el compuesto (2), o un metabolito. En algunos modos de realización, que incluyen monitorizar el nivel del compuesto (2), o un metabolito del mismo en el sujeto, se recogen una o más muestras del sujeto en el punto de atención o punto de uso mediante un dispositivo de biopsia para análisis en los dispositivos de análisis inmediato o para almacenamiento antes de ser analizados por un laboratorio. En algunos modos de realización, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 3-8 horas tras la administración del compuesto (2), o un metabolito del mismo al sujeto. En algunos modos de realización, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 3-24 horas tras la administración del compuesto (2), o un metabolito del mismo al sujeto. En algunos modos de realización, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 8-24 horas tras la administración del compuesto (2), o un metabolito del mismo al sujeto. En algunos modos de realización, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 2 días tras la administración del compuesto (2), o un metabolito del mismo al sujeto. En algunos modos de realización, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 3 días tras la administración del compuesto (2), o un metabolito del mismo al sujeto. En algunos modos de realización, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 4 días tras la administración del compuesto (2), o un metabolito del mismo al sujeto. En algunos modos de realización, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 1-7 días tras la administración del compuesto (2), o un metabolito del mismo al sujeto.
- 15 30 35 40 45 50 55 60
- En algunos modos de realización del tratamiento, el perfil farmacocinético incluye parámetros farmacocinéticos adecuados para guiar la dosificación del compuesto (2) para el sujeto que se está tratando. En algunos modos de realización, la concentración máxima del primer producto terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("Cmáx.") del sujeto después de su administración al sujeto varía de aproximadamente 1000 ng/dl a 1500 ng/dl para un período de tiempo terapéutico. En algunos modos de realización, la Cmáx. es menor de 1500 ng/dl y mayor de 85 ng/dl durante un período de tiempo terapéutico. En algunos modos de realización, la concentración máxima del primer producto terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("Cmáx.") del sujeto después de su administración al sujeto varía de aproximadamente 1000 ng/ml a 1500 ng/ml para un período de tiempo terapéutico. En algunos modos de realización, la Cmáx. es menor de 1500 ng/ml y mayor de 85 ng/ml durante un período de tiempo terapéutico.
- En algunos modos de realización, la concentración máxima del primer producto terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("Cmáx.") del sujeto después de su administración al sujeto es una Cmáx. de aproximadamente 1000 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1010 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1020 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1030 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1040 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1050 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1060 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1070 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1080 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1090 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1100 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1110 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1120 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1130 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1140 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1150 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1160 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1170 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1180 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1190 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1200 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1210 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1220 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1230 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1240 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1250 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1260 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1270 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1280 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1290 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1300 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1310 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1320 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1330 ng/dl a

ng/ml, aproximadamente 1160 ng/ml, aproximadamente 1170 ng/ml, aproximadamente 1180 ng/ml, aproximadamente 1190 ng/ml, aproximadamente 1200 ng/ml, aproximadamente 1210 ng/ml, aproximadamente 1220 ng/ml, aproximadamente 1230 ng/ml, aproximadamente 1240 ng/ml, aproximadamente 1250 ng/ml, aproximadamente 1260 ng/ml, aproximadamente 1270 ng/ml, aproximadamente 1280 ng/ml, aproximadamente 1290 ng/ml, aproximadamente 1300 ng/ml, aproximadamente 1310 ng/ml, aproximadamente 1320 ng/ml, aproximadamente 1330 ng/ml, aproximadamente 1340 ng/ml, aproximadamente 1350 ng/ml, aproximadamente 1360 ng/ml, aproximadamente 1370 ng/ml, aproximadamente 1380 ng/ml, aproximadamente 1390 ng/ml, aproximadamente 1400 ng/ml, aproximadamente 1410 ng/ml, aproximadamente 1420 ng/ml, aproximadamente 1430 ng/ml, alrededor de 1440 ng/ml, aproximadamente 1450 ng/ml, aproximadamente 1460 ng/ml, aproximadamente 1470 ng/ml, aproximadamente 1480 ng/ml y aproximadamente 1490 ng/ml.

En algunos modos de realización, la concentración máxima del primer producto terapéutico en sangre (sangre total, plasma

En algunos modos de realización, la concentración máxima del primer producto terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("Cmáx.") del sujeto después de su administración al sujeto se selecciona de aproximadamente 85 ng/ml, aproximadamente 95 ng/ml, aproximadamente 105 ng/ml, aproximadamente 115 ng/ml, aproximadamente 125 ng/ml, aproximadamente 135 ng/ml, aproximadamente 145 ng/ml, aproximadamente 155 ng/ml, aproximadamente 165 ng/ml, aproximadamente 175 ng/ml, aproximadamente 185 ng/ml, aproximadamente 195 ng/ml, aproximadamente 205 ng/ml, aproximadamente 215 ng/ml, aproximadamente 225 ng/ml, aproximadamente 235 ng/ml, aproximadamente 245 ng/ml, aproximadamente 255 ng/ml, aproximadamente 265 ng/ml, aproximadamente 275 ng/ml, aproximadamente 285 ng/ml, aproximadamente 295 ng/ml, aproximadamente 305 ng/ml, aproximadamente 315 ng/ml, aproximadamente 325 ng/ml, aproximadamente 335 ng/ml, aproximadamente 345 ng/ml, aproximadamente 355 ng/ml, aproximadamente 365 ng/ml, aproximadamente 375 ng/ml, aproximadamente 385 ng/ml, aproximadamente 395 ng/ml, aproximadamente 405 ng/ml, aproximadamente 415 ng/ml, aproximadamente 425 ng/ml, aproximadamente 435 ng/ml, aproximadamente 445 ng/ml, aproximadamente 455 ng/ml, aproximadamente 465 ng/ml, aproximadamente 475 ng/ml, aproximadamente 485 ng/ml, aproximadamente 495 ng/ml, aproximadamente 505 ng/ml, aproximadamente 515 ng/ml, aproximadamente 525

En algunos modos de realización del tratamiento, la concentración máxima del primer producto terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("Cmáx.") del sujeto después de su administración al sujeto varía de aproximadamente 85 ng/ml a 1500 ng/ml. En algunos modos de realización, la concentración máxima del primer producto terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("Cmáx.") del sujeto después de su administración al sujeto se selecciona de aproximadamente 85 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 95 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 105 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 115 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 125 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 135 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 145 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 155 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 165 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 175 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 185 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 195 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 205 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 215 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 225 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 235 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 245 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 255 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 265 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 275 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 285 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 295 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 305 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 315 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 325 ng/ml a

aproximadamente 1485 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml, de aproximadamente 1495 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml y de aproximadamente 1500 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml.

En algunos modos de realización, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo, medida como el área bajo la curva ("ABC") de una gráfica de la concentración del fármaco en sangre (sangre total, plasma o suero) del sujeto después de la administración del fármaco frente al tiempo después de la administración del fármaco varía de aproximadamente 150 ng h/ml a aproximadamente 8000 ng h/ml. En algunos modos de realización, el ABC es menor de 8000 ng h/ml y es mayor o igual a 150 ng h/ml.

En algunas realizaciones, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo, medida como el área bajo la curva ("ABC") de un gráfico de la concentración del fármaco en la sangre (sangre total, plasma o suero) del sujeto después de la administración frente al tiempo. es un

10 En algunas realizaciones, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo, medida como el área bajo la curva ("AUC") de un gráfico de la concentración del fármaco en la sangre (sangre total, plasma o suero) del sujeto después de la administración frente al tiempo. es un AUC de aproximadamente de

15 aproximadamente 100 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 150 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 200 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de

20 aproximadamente 400 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 600 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 800 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de

25 aproximadamente 1000 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 1200 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 1400 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de

30 aproximadamente 1600 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 1800 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 2000 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de

35 aproximadamente 2200 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 2400 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 2600 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de

40 aproximadamente 2800 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 3000 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 3200 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de

45 aproximadamente 3400 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 3600 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 3800 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de

50 aproximadamente 4000 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 4200 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 4400 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de

55 aproximadamente 4600 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 4800 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 5000 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de

60 aproximadamente 5200 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 5400 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 5600 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de

65 aproximadamente 5800 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 6000 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 6200 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de

70 aproximadamente 6400 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 6600 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 6800 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de

75 aproximadamente 7000 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 7200 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 7400 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de

80 aproximadamente 7600 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 7800 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 8000 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de

85 aproximadamente 8000 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 8000 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de aproximadamente 8000 ng hr/ml a aproximadamente 8000 ng hr/ml, de

aproximadamente 2000 ng h/ml, de aproximadamente 150 ng h/ml a aproximadamente 1800 ng h/ml , de aproximadamente 150 ng h/ml a aproximadamente 1600 ng h/ml, de aproximadamente 150 ng h/ml a aproximadamente 1400 ng h/ml, de aproximadamente 150 ng h/ml a aproximadamente 1200 ng h/ml, de aproximadamente 150 ng h/ml a aproximadamente 1000 ng h/ml, de aproximadamente 150 ng h/ml a aproximadamente 800 ng h/ml, de aproximadamente 150 ng h/ml a aproximadamente 600 ng h/ml, de aproximadamente 150 ng h/ml a aproximadamente 400 ng h/ml, de aproximadamente 150 ng h/ml a aproximadamente 200 ng h/ml o de aproximadamente 100 ng h/ml a aproximadamente 200 ng h/ml.

En algunos modos de realización, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo, medida como el área bajo la curva ("ABC") de una gráfica de la concentración del fármaco en sangre (sangre total, plasma o suero) del sujeto después de la administración del fármaco frente al tiempo se selecciona de aproximadamente 100 ng h/ml, aproximadamente 150 ng h/ml, aproximadamente 200 ng h/ml, aproximadamente 400 ng h/ml, aproximadamente 600 ng h/ml, aproximadamente 800 ng h/ml, aproximadamente 1000 ng h/ml, aproximadamente 1200 ng h/ml, aproximadamente 1400 ng h/ml, aproximadamente 1600 ng h/ml, aproximadamente 1800 ng h/ml, aproximadamente 2000 ng h/ml, aproximadamente 2200 ng h/ml, aproximadamente 2400 ng h/ml, aproximadamente 2600 ng h/ml, aproximadamente 2800 ng h/ml, aproximadamente 3000 ng h/ml, aproximadamente 3200 ng h/ml, aproximadamente 3400 ng h/ml, aproximadamente 3600 ng h/ml, aproximadamente 3800 ng h/ml, aproximadamente 4000 ng h/ml, aproximadamente 4200 ng h/ml, aproximadamente 4400 ng h/ml, aproximadamente 46000 ng h/ml, aproximadamente 4800 ng h/ml, aproximadamente 5000 ng h/ml, aproximadamente 5200 ng h/ml, aproximadamente 5400 ng h/ml, aproximadamente 5600 ng h/ml, aproximadamente 5800 ng h/ml, aproximadamente 6000 ng h/ml, aproximadamente 6200 ng h/ml, aproximadamente 6400 ng h/ml, aproximadamente 6600 ng h/ml, aproximadamente 6800 ng h/ml, aproximadamente 7000 ng h/ml, aproximadamente 7200 ng h/ml, aproximadamente 7400 ng h/ml, aproximadamente 7600 ng h/ml, aproximadamente 7800 ng h/ml y aproximadamente 8000 ng h/ml.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la composición de la invención para su uso en el tratamiento de un estado de enfermedad, cuyo tratamiento comprende una combinación de un primer producto terapéutico y un segundo producto terapéutico, comprendiendo el tratamiento:

- (i) administrar al sujeto el primer producto terapéutico que incluye el compuesto (2);
- (ii) monitorizar el nivel del compuesto (2) o un metabolito del mismo en el sujeto usando el perfil farmacocinético; y
- (iii) administrar el segundo producto terapéutico supeditado al nivel del primer producto terapéutico en el sujeto.

En algunos modos de realización, la etapa de monitorización incluye la creación de un perfil farmacocinético del compuesto (2) o un metabolito del mismo para el sujeto usando concentraciones del compuesto (2) o un metabolito del mismo en al menos dos muestras obtenidas del sujeto en puntos temporales adecuados para crear un perfil farmacocinético. En algunos modos de realización, las al menos dos muestras se recogen en el punto de atención o punto de uso mediante muestreo o automuestreo en dispositivos de análisis inmediato o en matrices adecuadas para el almacenamiento de las al menos dos muestras antes de la cuantificación del compuesto (2) o un metabolito por un laboratorio. En algunos modos de realización, cada uno de los dispositivos de análisis inmediato es capaz de cuantificar el compuesto (2) o un metabolito. En algunos modos de realización, el perfil farmacocinético incluye parámetros farmacocinéticos adecuados para guiar la dosificación del compuesto (2) para el sujeto. En algunos modos de realización, las al menos dos muestras incluyen de 2 a 12 muestras. En algunos modos de realización, las al menos dos muestras se recogen durante un período de tiempo de hasta 8 horas, hasta 24 horas, hasta 48 horas o hasta 72 horas. En algunos modos de realización, los parámetros farmacocinéticos incluyen al menos un parámetro seleccionado del grupo que consiste en ABC, ABCinf, Tmáx., Cmáx., tiempo por encima del umbral, concentración en equilibrio, tasa de absorción, tasa de aclaramiento, tasa de distribución, T1/2 terminal o parámetros extraídos del análisis farmacocinético (FC) no compartimental o FC compartimental, incluido el análisis FC compartimental basado en un modelo fisiológico. En algunos modos de realización, el tratamiento comprende además generar un informe que incluye el perfil farmacocinético del sujeto. En algunos modos de realización, el informe incluye una recomendación con respecto a la dosificación basada en el perfil farmacocinético del sujeto. En algunos modos de realización, una reducción en la dosificación del compuesto (2) está indicada para reducir el riesgo de toxicidad en base a uno o más parámetros farmacocinéticos. En algunos modos de realización, la reducción en la dosis del compuesto (2) está indicada en base al tiempo por encima del umbral, en el que el umbral es la concentración del fármaco por encima de la cual se produce toxicidad, o uno o más de ABC, ABCinf, tiempo medio de permanencia (TMP), exponenciales que definen el perfil farmacocinético, volumen de distribución en equilibrio (Veq), volumen de distribución durante la fase terminal (Vz) o combinación de un grupo de variables farmacocinéticas para describir adecuadamente el perfil farmacocinético. En algunos modos de realización, un ajuste de dosis del compuesto (2) está indicado para aumentar la eficacia en base a uno o más parámetros farmacocinéticos. En algunos modos de realización, un aumento en la dosificación del compuesto (2) está indicado en base a uno o más de ABC, ABCinf, TMP, exponenciales que definen el perfil farmacocinético, volumen de distribución en equilibrio (Veq), volumen de distribución durante la fase terminal (Vz) o combinación de un grupo de variables farmacocinéticas para describir adecuadamente el perfil farmacocinético. En algunos modos de realización, la dosis del compuesto (2) se ajusta dentro de un 5 % a un 25 % de un valor objetivo deseado. En algunos modos de realización, cada una de las al menos dos muestras se aplica al dispositivo de análisis inmediato para determinar la concentración del compuesto (2) o un metabolito del mismo, en el que el dispositivo de

análisis inmediato comprende una tira de flujo lateral que tiene una diseño y composición tal que una aplicación de una o más de las al menos dos muestras a la tira de flujo lateral causa que una fracción del fármaco en la muestra se una a un componente de la tira de flujo lateral de modo que se produzca una señal detectable proporcional a la concentración del fármaco en la muestra aplicada. En algunos modos de realización, las al menos dos muestras se aplican a matrices adecuadas para el almacenamiento de las al menos dos muestras antes de la cuantificación por un laboratorio. En algunos modos de realización, las al menos dos muestras se almacenan como gotas de sangre seca. En algunos modos de realización, las concentraciones de fármaco se miden por ELISA, LC MS MS, LC UV o LCMS. En algunos modos de realización, los parámetros farmacocinéticos incluyen al menos uno de concentración en equilibrio, absorción y T1/2 terminal. En algunos modos de realización, al menos una de las al menos dos muestras es sangre completa.

V. LIGANDO INDUCTOR DE APOPTOSIS RELACIONADO CON TNF ("TRAIL")

La proteína TRAIL se puede analizar en una muestra de prueba obtenida de un sujeto para detectar la expresión de TRAIL inducida por el compuesto (2). Se pueden usar procedimientos de inmunoensayo para analizar el TRAIL en una muestra, incluidos, pero no se limitan a, ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA), ensayo de inmunofiltración enzimática (ELIFA), citometría de flujo, inmunotransferencia, inmunoprecipitación, inmunohistoquímica, inmunocitoquímica, inmunoensayo luminiscente (LIA), inmunoensayo fluorescente (FIA) y radioinmunoensayo. Se pueden usar procedimientos de ensayo para obtener resultados cualitativos y/o cuantitativos. Los detalles específicos de los procedimientos de ensayo adecuados para el ensayo tanto cualitativo como cuantitativo de una muestra se describen en referencias estándar, que incluyen de manera ilustrativa E. Harlow y D. Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling y S. Diibel, Recombinant Antibodies, John Wiley & Sons, Nueva 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, Nueva 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 y J. Sambrook y D. W. Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3^a ed., 2001.

Los ejemplos de protocolos para evaluar y analizar una muestra para TRAIL con el fin de detectar un efecto de una composición farmacéutica de la presente invención se describen en la solicitud de patente de EE. UU. n.º 2012/0276088 de Wafik S. El-deiry et al.

En algunos modos de realización de la presente invención se usan ensayos para TRAIL para monitorizar a un sujeto. Así, por ejemplo, se obtiene una muestra de prueba del sujeto antes del tratamiento con una composición farmacéutica de la presente invención y en una o más ocasiones durante y/o después del tratamiento para evaluar la eficacia del tratamiento. En un ejemplo adicional, se obtiene una muestra de prueba del sujeto en varias ocasiones para evaluar el curso o progreso de la enfermedad o la curación. En un modo de realización, los receptores de muerte también se pueden analizar a partir de células tumorales circulantes para ver si la administración del compuesto (2) aumenta la cantidad o el tipo de receptores de muerte.

Los cánceres tratados usando las composiciones descritas en el presente documento se caracterizan por una proliferación celular anormal que incluye, pero no se limita a, hiperproliferación preneoplásica, cáncer in situ, neoplasias y metástasis. Las composiciones de la presente invención se pueden usar para profilaxis, así como para la mejora de los signos y/o síntomas del cáncer. Los términos "tratar" y "tratamiento" usados para referirse al tratamiento de un cáncer en un sujeto incluyen: prevenir, inhibir o mejorar el cáncer en el sujeto, tal como reducir la progresión del cáncer y/o reducir o mejorar un signo o síntoma del cáncer. Los ejemplos de cánceres tratados utilizando composiciones de la presente invención incluyen cáncer de mama, cánceres del SNC, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de próstata, leucemia, cáncer de pulmón y linfoma.

VI. PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS MULTIMODALES

En un aspecto, la presente invención está dirigida a tratamientos multimodales en las que la administración del compuesto (2) a un sujeto que necesita dicho tratamiento se complementa con la administración de otras modalidades terapéuticas. En un modo de realización, el tratamiento multimodal de la presente invención comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende el compuesto (2) junto con radioterapia o después de que se determine que la radiación no ha sido eficaz. En un modo de realización, el tratamiento multimodal de la presente invención comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende el compuesto (2) junto con radioterapia, en el que la composición farmacéutica que comprende el compuesto (2) y la radioterapia se administran concurrente o secuencialmente en cualquier orden. En un modo de realización, el tratamiento multimodal comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende el compuesto (2) junto con radioterapia en una disposición secuencial. En un modo de realización, el tratamiento multimodal comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende el compuesto

(2) de forma concurrente con la radioterapia. En un modo de realización, el tratamiento multimodal de la presente invención se usa para el tratamiento del cáncer. En un modo de realización, el tratamiento multimodal incluye administrar a un sujeto con cáncer que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende el compuesto (2) e irradiar las células cancerosas con un haz de radiación. En un modo de realización, el tratamiento multimodal usa la técnica de la radioterapia conformada (TRC) para administrar un histograma de volumen de dosis (DVH) prescrito a un sujeto con cáncer. En un modo de realización, el tratamiento multimodal usa la técnica de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para administrar radiación a las células cancerosas. En un modo de realización, el tratamiento multimodal utiliza una técnica que compensa el movimiento de los tumores en el sujeto durante el tratamiento (por ejemplo, cuando se deben administrar dosis de radiación a un tumor torácico que se mueve cuando el paciente respira). En un modo de realización, el tratamiento multimodal utiliza técnicas de escaneo de tomografía computarizada en cuatro dimensiones (4D CT) para ajustar el campo de radiación administrado para compensar el movimiento del tumor durante el ciclo respiratorio.

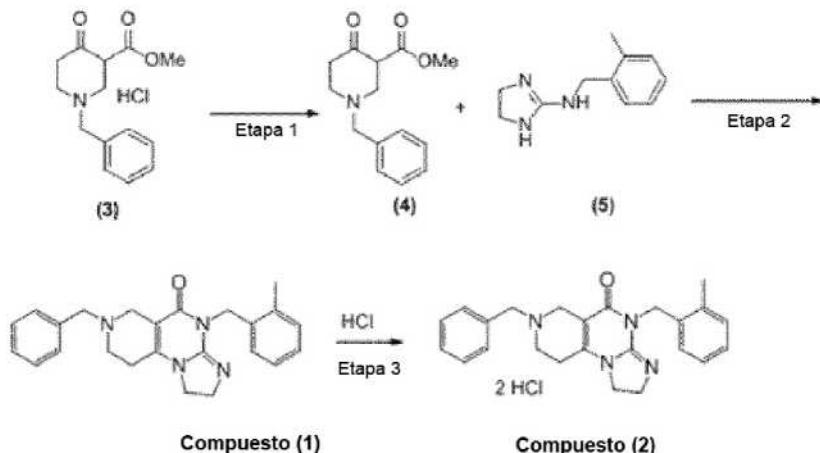
Con el tratamiento multimodal de la presente invención se puede usar cualquier tipo adecuado de radiación, incluida la radiación gamma que se administra fraccionada, IMRT (radioterapia de intensidad modulada), bisturí de rayos gamma, tratamiento con protones y braquiterapia. La radioterapia y el compuesto (2) se pueden usar para el tratamiento de tumores cerebrales tales como glioblastoma o una enfermedad que haya metastatizado en el cerebro debido al cáncer de pulmón. El tratamiento multimodal de la presente invención se puede usar para el tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer rectal, cáncer de mama, sarcoma, cáncer de próstata, neoplasias malignas ginecológicas y linfoma. El bisturí de rayos gamma se usa frecuentemente para tratar metástasis cerebrales. En un modo de realización, el tratamiento multimodal de la presente invención incluye el uso del tratamiento con protones para tratar el cáncer, incluidos tumores cerebrales, cáncer de próstata y cualquier tumor cerca de los órganos vitales en los que es muy importante minimizar la toxicidad para el tejido normal cercano.

En un modo de realización, el tratamiento multimodal de la presente invención elimina la enfermedad mínima residual sin añadir ninguna toxicidad resultante del compuesto de tratamiento (2). En un modo de realización, el tratamiento multimodal de la presente invención mejora el pronóstico y/o reduce los efectos secundarios adversos asociados con un estado o condición de enfermedad en un sujeto que está en tratamiento.

VII. SÍNTESIS DEL COMPUESTO (2)

El compuesto representado por el compuesto (2) anterior se puede preparar mediante el procedimiento sintético ilustrado en el Esquema 1 a continuación.

30

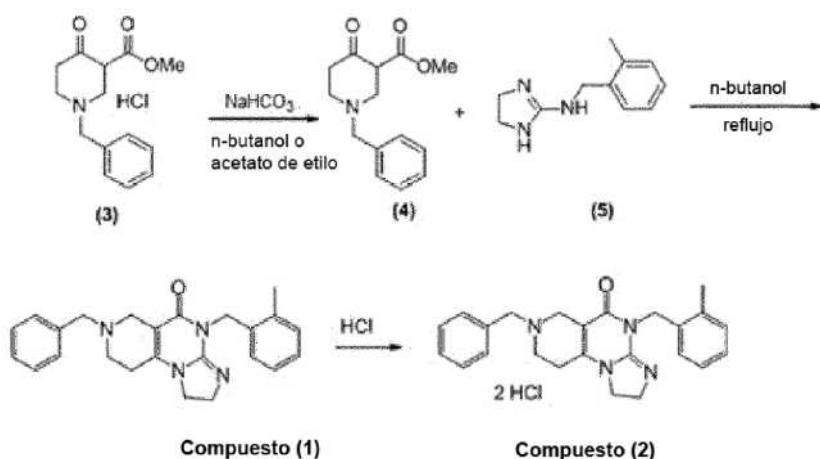


Esquema 1

En un modo de realización, el procedimiento para preparar una sal diclorhidrato del compuesto (1), es decir, el compuesto (2), comienza con el compuesto intermedio (3), también conocido como clorhidrato de N-bencil-3-carbometoxi-4-piperidona, que está disponible comercialmente. En un modo de realización, el procedimiento sintético incluye neutralizar el compuesto intermedio (3) con una base (Etapa 1) para producir el compuesto (4), una base libre. En un modo de realización, el procedimiento sintético incluye neutralizar el compuesto intermedio (3) con una base inorgánica para producir el compuesto (4). En un modo de realización, el procedimiento sintético incluye neutralizar el compuesto intermedio (3) con una base orgánica para producir el compuesto (4). En un modo de realización, el compuesto intermedio (3) se neutraliza en presencia de un alcohol. En uno de dichos modos de realización, el compuesto intermedio (3) se neutraliza en presencia de n-butanol. En un modo de realización, el compuesto intermedio (3) se neutraliza en presencia de al menos un disolvente orgánico. En uno de dichos modos de realización, el compuesto intermedio (3) se neutraliza en presencia de n-butanol y/o acetato de etilo. En un modo de realización, el

compuesto intermedio (3) se neutraliza en presencia de una base y al menos un disolvente orgánico. En uno de dichos modos de realización, el compuesto intermedio (3) se neutraliza en presencia de NaHCO₃ y n-butanol. En un modo de realización, el compuesto intermedio (3) se neutraliza en presencia de n-butanol y trietilamina (Et₃N).

- 5 En un modo de realización, el procedimiento sintético incluye hacer reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5) (Etapa 2) para producir el compuesto intermedio (1). En un modo de realización, la reacción de la Etapa 2 incluye calentar el compuesto (4) con el compuesto (5). En un modo de realización, la reacción de la Etapa 2 incluye calentar a reflujo el compuesto (4) y el compuesto (5) en presencia de un disolvente. En un modo de realización, la reacción de la Etapa 2 incluye el uso de la trampa Dean-Stark para eliminar el agua y/o el metanol (MeOH) formado en la reacción.
- 10 En un modo de realización, el procedimiento sintético incluye la formación de una sal diclorhidrato del compuesto (1) (Etapa 3). En un modo de realización, la reacción de la Etapa 3 incluye tratar el compuesto (1) con HCl en dioxano. En un modo de realización, la reacción de la Etapa 3 incluye tratar el compuesto (3) con HCl 4 N en dioxano.
- En un modo de realización, el procedimiento sintético incluye opcionalmente la recristalización del compuesto (2).
- 15 En un modo de realización preferente, el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (2) es como se ilustra en el siguiente Esquema 2.



Esquema 2

VIII. EJEMPLOS

- 20 Se debe entender que la descripción y los ejemplos específicos que se proporcionan a continuación tienen únicamente el propósito de ilustrar, y no pretenden limitar el alcance de la presente divulgación. Los Ejemplos 1 a 2 ilustran la síntesis de la sal diclorhidrato del compuesto (1) a partir del compuesto (1). En estos ejemplos y en toda la solicitud, la sal diclorhidrato del compuesto (1) se denomina compuesto (2). Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar las realizaciones descritas y no deben interpretarse como limitaciones de las mismas.

Ejemplo 1. Síntesis del yodhidrato de 2-clorobencilamino-2-imidazolina

- 25 A una solución en agitación de yodhidrato de 2-metiltio-2-imidazolina (244 mg, 1,00 mmol) en dioxano seco (2,0 ml) se añadió 2-clorobencilamina (141 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 90 min a 70 °C en una atmósfera de argón. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró en un embudo con placa filtrante, se lavó con dioxano frío (2 ml) y se secó a vacío. Se obtuvo el compuesto 4 • HI (R₂ = 2-clorobencilo) como un sólido blanco (242 mg, 72 %) y se usó sin purificación adicional.

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

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

Ejemplo 3. Síntesis de ONC201 (Compuesto (1))

A una solución en agitación de 800 ml de NaHCO₃ saturado en un matraz de fondo redondo de 2 litros se añadió el

compuesto (3) (239,7 g, 0,845 mol, 1,6 equiv.) en porciones. Se añadió n-butanol (500 ml) a la mezcla resultante y la mezcla se agitó durante 30 min y, a continuación, se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica, que contiene el compuesto (4), se separó y se transfirió a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 litros equipado con agitación mecánica, entrada de N₂, un termopar, un condensador y una trampa Dean-Stark. Al contenido del matraz se añadieron el compuesto (5) (100 g, 0,528 mol, 1 equiv.) y p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (6,63 g, 0,026 mol, 5 % en moles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 horas. El agua presente en la mezcla de reacción se separó en la trampa Dean-Stark según fue necesario. Se aumentó la temperatura de reflujo de 93 °C a 118 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante HPLC. Cuando el área del pico del compuesto (1) en HPLC se mantuvo constante en el tiempo, se detuvo la reacción.

10 **Ejemplo 4. Síntesis de la disal de ONC201 (Compuesto (2))**

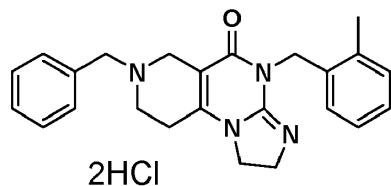
Sin necesidad de aislar el compuesto (1), la mezcla de reacción del Ejemplo 3 se lavó con 500 ml de agua y se diluyó con metil terc-butil éter (MTBE) (800 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 500 ml) y se transfirió a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 litros equipado con agitación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

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

Los expertos en la materia apreciarán que se podrían realizar cambios en los modos de realización ejemplares mostrados y descritos anteriormente. Por lo tanto, se entiende que la presente invención no está limitada a los modos de realización ejemplares mostrados y descritos, sino que pretende cubrir modificaciones dentro del alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto (2), que tiene la estructura química



(2).

- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto (2) de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, que además comprende un agente anticáncer adicional.
4. Compuesto (2) de la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de la reivindicación 2 o 3, para su uso como un medicamento.
- 10 5. Compuesto (2) de la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de la reivindicación 2 o 3, para su uso en el tratamiento del cáncer.

ES 2 895 600 T3

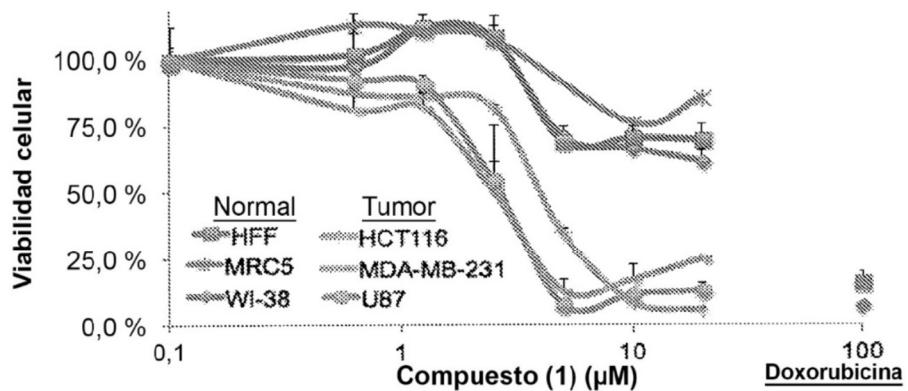


Figura 1

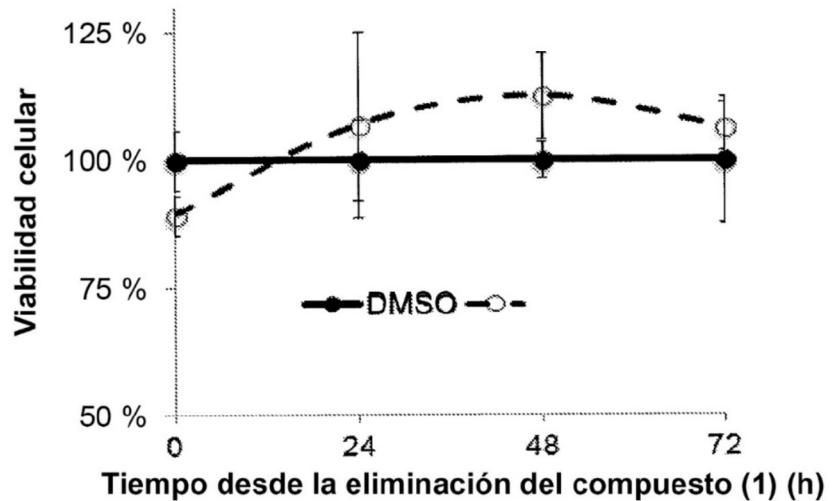


Figura 2