

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 012 491**

⑮ Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 14/72 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
G01N 33/566 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2017 PCT/US2017/015608**

⑧7 Fecha y número de publicación internacional: **03.08.2017 WO17132661**

⑨6 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2017 E 17745078 (0)**

⑨7 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2024 EP 3408298**

⑮ Título: **Modulación del receptor acoplado a proteína g (GPCR) por imipridonas**

⑩ Prioridad:

29.01.2016 WO PCT/US2016/015817
15.03.2016 US 201662308325 P
22.11.2016 US 201662425403 P

⑦3 Titular/es:

ONCOCEUTICS, INC. (100.00%)
3675 Market Street, Suite 200
Philadelphia, PA 19104, US

⑦2 Inventor/es:

ALLEN, JOSHUA E.;
STOGNIEW, MARTIN y
PRABHU, VARUN VIJAY

⑦4 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.04.2025

ES 3 012 491 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

Modulación del receptor acoplado a proteína g (GPCR) por imipridonas

Antecedentes de la invención

Las células humanas tienen una variedad de receptores en sus superficies. Los receptores acoplados a proteínas G ("GPCR" o "GPCRs") forman una de las mayores familias proteínicas de receptores transmembrana. El genoma humano tiene aproximadamente 30.000 genes, de los cuales hasta 1.000 codifican GPCR. Las GPCR se han agrupado en cinco clases. La primera clase es la familia de receptores de rodopsina o "GPCR de clase A", con 670 proteínas receptoras. La familia de receptores de la rodopsina puede reaccionar con varios ligandos, incluyendo aminas (grupo alfa), péptidos (grupo beta), sustancias de tipo lipídico (grupo gamma), nucleótidos y glicoproteínas (grupo delta), y comprende una gran cantidad de receptores diana de fármacos. La segunda clase es la familia de receptores de secretina, y tiene dominios de unión para hormonas peptídicas. Los receptores de esta familia están relacionados con la homeostasis y han surgido como importantes dianas para el desarrollo de fármacos. La tercera clase es la familia de receptores de adhesión, caracterizada por un sitio proteolítico GPCR (GPS). Todavía no se han desarrollado fármacos dirigidos a esta familia de GPCR porque presentan varias moléculas N-terminales y se sabe poco sobre sus ligandos. La cuarta clase es la familia de receptores de glutamato, con 22 miembros GPCR identificados hasta la fecha. Se sabe relativamente poco sobre la especificidad de cada proteína. La última clase es la familia Frizzled/Taste2, que engloba 10 receptores Frizzled para los que las glicoproteínas Wnt sirven de ligandos, 5 receptores SMO (suavizados) que no necesitan ligandos y 25 receptores Taste2 necesarios para percibir diversos sabores. Los receptores, incluidos las GPCR, también se clasifican en función de la identificación de los ligandos endógenos. Los receptores se unen a compuestos endógenos conocidos o se clasifican como receptores huérfanos cuyos ligandos endógenos aún no se han identificado.

Las GPCR se encuentran en una amplia gama de tejidos y tipos celulares y están asociados con muchos mecanismos fisiológicos diferentes. Se activan por medio de una amplia gama de ligandos, por ejemplo, hormonas tales como la hormona estimulante del tiroides (HET), la hormona adrenocorticotrópica, el glucagón y la vasopresina, aminas tales como la 5-HT, la acetilcolina (AchR muscarínica) y las histaminas, lípidos tales como el LPA y la S1P, y transmisores de señales tales como los aminoácidos, el Ca^{2+} , los ácidos nucleicos, los péptidos y la luz. La amplia distribución y diversidad de funciones que desempeñan las GPCR es una prueba de su importancia en diversas enfermedades patológicas. De hecho, las GPCR están implicados en varias enfermedades, tales como la broncoconstricción, la hipertensión, la diabetes, la inflamación, la muerte celular, los trastornos hormonales, el cáncer, la neurotransmisión y los trastornos del comportamiento. Las GPCR son, por tanto, un área importante para el desarrollo de productos farmacéuticos. En la actualidad se considera que hay aproximadamente 360 GPCR disponibles para el desarrollo de fármacos. De ellas, 46 ya se han utilizado para el desarrollo de fármacos. Se calcula que existen unas 150 GPCR huérfanas (oGPCR). En el campo del desarrollo de fármacos, los receptores de las membranas celulares actúan como lugares selectivos de acción de los medicamentos y son responsables del 50% de todas las dianas farmacológicas; los fármacos moduladores de la actividad de las GPCR representan el 30% de los 100 fármacos más utilizados (40.000 millones de dólares, el 9% del mercado total de medicamentos). Por lo tanto, las GPCR se encuentran entre las dianas más importantes para el desarrollo de nuevos fármacos.

Las GPCR tienen características estructurales comunes. Tienen siete dominios hidrófobos que atraviesan la membrana, cada uno de 20-30 aminoácidos de longitud, que están conectados por secuencias de aminoácidos hidrofílicos de diversas longitudes. Los receptores tienen un N-terminal extracelular mientras que el C-terminal se localiza en el citoplasma. Las proteínas de unión a GTP (proteínas G) actúan como mediadores que transmiten a los efectores intracelulares las señales generadas por la unión de hormonas u otros ligandos químicos que estimulan las GPCR. Tras la unión del ligando, el dominio intracelular del GPCR experimenta un cambio conformacional para permitir que el receptor interactúe con una proteína G, que a su vez activa transmisores de señales intracelulares tal como la adenilato ciclase, la fosfolipasa C o los canales iónicos. Este sistema genera una cascada de señalización en la que muchos transmisores secundarios actúan en respuesta a la unión de un ligando al GPCR. Las células utilizan este mecanismo para detectar los cambios del entorno extracelular y reaccionar adecuadamente ante ellos. En general, los ligandos endógenos activan los receptores con la generación concomitante de un cambio conformacional, que permite la asociación entre los receptores y las proteínas G. Estudios recientes sobre la interacción entre proteínas han revelado que las GPCR se asocian con varias proteínas, tales como las proteínas GRK o las que contienen el dominio SH2 (Src Homology 2), y el adaptador Grb2, así como con la proteína G, para participar en la transducción de la señalización.

En condiciones normales, la transducción de señalización produce el resultado final que es la activación o supresión celular. En un entorno fisiológico, las GPCR existen en equilibrio entre sus estados inactivo y activo en la membrana celular. Los receptores inactivos no pueden ejercer una respuesta biológica junto con las vías de transducción de señales celulares. Los receptores muestran respuestas biológicas a través de una vía de transducción de señales (a través de proteínas G) sólo cuando han cambiado estructuralmente a su forma activa. El receptor puede estabilizarse en una forma activa por medio de compuestos como ligandos endógenos o fármacos. Por lo tanto, los estudios funcionales, tales como la clonación de tales familias de genes, y la identificación de nuevos ligandos de las mismas, tienen el mismo significado que el desarrollo de nuevos candidatos a fármacos, es decir, ARNs, anticuerpos, polipéptidos, efectores, inhibidores, agonistas, antagonistas.

El desarrollo, la diferenciación, la homeostasis, las respuestas a estímulos, el control del ciclo celular, así como el envejecimiento y la apoptosis de los organismos vivos son, en su mayoría, el resultado de la expresión selectiva de genes específicos dentro de las células. Esto es válido para los mecanismos celulares asociados a las enfermedades. En particular, los fenómenos patológicos, tales como la oncogénesis, son inducidos por mutaciones genéticas que, a la postre, provocan cambios en la expresión de los genes.

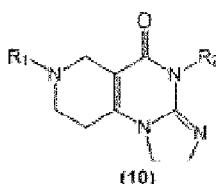
5 ONC201 (7-bencil-4-(2-metilbencil)-1,2,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a]pirido[3,4-e]pirimidin-5(1H)-ona) es el miembro fundador de una clase de compuestos anticancerígenos llamados imipridonas que se encuentra en ensayos clínicos de fase II en múltiples cánceres avanzados. Desde el descubrimiento de ONC201 como inductor

10 independiente de p53 de la transcripción del gen LIART, los estudios preclínicos han determinado que ONC201 tiene efectos antiproliferativos y proapoptóticos contra una amplia gama de células tumorales, pero no contra las células normales. El mecanismo de acción de ONC201 implica la activación independiente de PERK de la respuesta de estrés integrada, lo que conduce a la regulación al alza de DR5 en el tumor y la inactivación dual de Akt/ERK, y la consiguiente activación de Foxo3a que conduce a la regulación al alza del ligando de muerte LIART. El ONC201 es activo por vía

15 oral con dosis poco frecuentes en modelos animales, causa efectos farmacodinámicos sostenidos y no es genotóxico. El primer ensayo clínico en humanos de ONC201 en tumores sólidos agresivos avanzados refractarios confirmó su buena tolerancia. En resumen, la familia de la imipridona que comprende la ONC201 y sus análogos químicos representa una nueva clase de agentes terapéuticos. El documento US 2014/335048 describe el compuesto (1) y su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado entre cáncer de colon, cáncer de mama, glioblastoma multiforme, linfoma de células del manto y cáncer colorrectal.

20 **Breve sumario de la invención**

La invención es como se describe en las reivindicaciones adjuntas. También se proporcionan en la presente memoria descriptiva



25 compuestos de fórmula (10): en la que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquilitio y radicales acilo. También se describen en la presente memoria descriptiva compuestos, en los que R₁ es CH₂Ph, y R₂ no es CH₂-(2-CH₃-Ph). Cuando R₁ es CH₂Ph y R₂ es CH₂-(2-CH₃-Ph) (es decir, ONC201) el compuesto es como se describe en las reivindicaciones adjuntas. R₁ puede ser CH₂Ph y R₂ puede ser CH₂-(2,4-di F-Ph) (es decir, ONC206). R₁ puede ser CH₂Ph y R₂ puede ser CH₂-(4-CF₃-Ph) (es decir, ONC212). R₁ puede ser CH₂Ph y R₂ puede ser CH₂-(3,4-di F-Ph) (es decir, ONC213). R₁ puede ser CH₂(3,4-di-Cl-Ph) y R₂ puede ser CH₂-(4-CF₃-Ph) (es decir, ONC234). R₁ puede ser CH₂-3-tienilo y R₂ puede ser CH₂-(4-CF₃-Ph) (es decir, ONC236).

30 Según se define en las reivindicaciones, se proporciona en la presente memoria descriptiva un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un cáncer del sistema nervioso central en un individuo, en el que el cáncer del sistema nervioso central tiene una mutación de histona H3. El compuesto es ONC201. El individuo tiene cáncer. El cáncer es un tumor del sistema nervioso central (por ejemplo, un tumor cerebral). El cáncer tiene una mutación de la histona H3 (por ejemplo, la mutación H3.3 K27M) y también puede tener un gen O(6)-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT) epigenéticamente silenciado. El individuo puede padecer, o estar en riesgo de padecer, un trastorno psiquiátrico, tal como psicosis, esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor. El individuo puede tener, o estar en riesgo de tener, una infección, tal como una infección bacteriana, por ejemplo, una infección bacteriana gram-negativa o una infección bacteriana gram-positiva. La infección bacteriana puede ser una infección de una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Especies de Enterobacter*, por ejemplo una infección por *Staphylococcus* tal como una infección por *S. aureus* infección (por ejemplo, una infección por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM)).

35 También se proporcionan en la presente memoria descriptiva, pero no forman parte de la invención, procedimientos para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección en un individuo que necesita modulación selectiva de la actividad de un receptor acoplado a proteína G (GPCR) o de una vía de señalización de receptor acoplado a proteína G (GPCR). La modulación incluye, pero no se limita a, agonismo, agonismo parcial, agonismo inverso, antagonismo parcial, antagonismo, modulación bivalente o modulación bitópica. Los procedimientos pueden comprender administrar al individuo en necesidad de tal tratamiento una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz un compuesto de fórmula (10) o un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El individuo padece o corre el riesgo de padecer cáncer. El individuo puede padecer, o estar en riesgo de padecer, un trastorno psiquiátrico, tal como psicosis o esquizofrenia. El individuo puede tener, o estar en riesgo de tener, una infección, tal como una infección bacteriana (por ejemplo, una infección bacteriana gram-negativa

o una infección bacteriana gram-positiva). La infección bacteriana puede ser una infección de una bacteria seleccionada entre las especies *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, o *Enterobacter*. La infección bacteriana puede ser una infección por *Staphylococcus*, tal como una infección por *S. aureus* (*por ejemplo*, una infección por *S. aureus resistente a meticilina* (SARM)). El régimen de tratamiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un terapéutico, tal como compuesto de fórmula (10), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo del mismo. El GPCR puede ser un GPCR de clase A. El GPCR puede ser GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 o una combinación de los mismos. El GPCR puede ser GPR132 (también llamado G2A). El GPCR puede ser GPR91. El GPCR puede ser MTNR1A. El GPCR puede ser CXCR7.

5 También se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección en un individuo que necesita modulación selectiva de la actividad de un receptor de dopamina o de un miembro de una vía de señalización del receptor de dopamina. Los procedimientos pueden comprender administrar al individuo en necesidad de tal tratamiento una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz un compuesto de fórmula (10) o un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El individuo padece o corre el riesgo de padecer cáncer. El individuo puede padecer, o estar en riesgo de padecer, un trastorno psiquiátrico, como psicosis o esquizofrenia. El individuo puede tener, o estar en riesgo de tener, una infección, tal como una infección bacteriana, por ejemplo una infección bacteriana gram-negativa, o una infección bacteriana gram-positiva. La infección bacteriana puede ser una infección de una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y especies de *Enterobacter*. La infección bacteriana puede ser una infección por *Staphylococcus*, tal como una infección por *S. aureus* (*por ejemplo*, una infección por *S. aureus resistente a meticilina* (SARM)). El régimen de tratamiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un terapéutico, tal como compuesto de fórmula (10), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo del mismo. El receptor dopaminérgico puede pertenecer a la familia de los receptores dopaminérgicos de tipo D2.

10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60

También se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para tratar o prevenir la fibrosis hepática o para regenerar tejido hepático, que comprenden: administrar al individuo que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz un compuesto de fórmula (10) o un compuesto de fórmula (100) (*por ejemplo*, TIC-10), o un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto puede ser un agonista de CXCR7.

También se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para estimular el sistema inmunitario (*por ejemplo* activando células NK) en un individuo que lo necesite, que comprenden: administrar al individuo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz un compuesto de fórmula (10) o un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto puede ser un agonista de GPR91. El compuesto puede ser ONC213. El individuo tiene cáncer y el procedimiento puede ser un procedimiento de inmunoterapia contra el cáncer. El individuo puede tener una infección vírica (*por ejemplo*, VIH). El individuo puede tener lupus eritematoso sistémico. El procedimiento puede comprender además administrar una vacuna (*por ejemplo*, una vacuna contra el cáncer) al individuo, y el compuesto puede administrarse como un adyuvante.

También se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para identificar si es probable que un individuo que tiene una afección responda a un régimen de tratamiento descrito en la presente memoria descriptiva. Los procedimientos pueden comprender (i) obtener una muestra biológica del individuo; (ii) medir los niveles de expresión de al menos un receptor de dopamina o receptor acoplado a proteína G (GPCR) en la muestra; (iii) comparar los niveles medidos en la muestra con los de un estándar predeterminado; y (iv) determinar si es probable que el individuo responda al régimen de tratamiento, basándose en los niveles medidos en la muestra con los del estándar predeterminado. El individuo padece o corre el riesgo de padecer cáncer. El individuo puede tener, o correr el riesgo de tener, un trastorno psiquiátrico y/o una infección. El régimen de tratamiento puede comprender además administrar una cantidad eficaz de un terapéutico, tal como compuesto de fórmula (10), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo del mismo. El receptor dopaminérgico puede pertenecer a la familia de los receptores dopaminérgicos de tipo D2. El GPCR puede ser un GPCR de clase A. El GPCR puede ser GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 o una combinación de los mismos. El GPCR puede ser GPR132, GPR91, MTNR1A, CXCR7 o una combinación de los mismos. El GPCR puede ser GPR132.

También se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para evaluar la eficacia de un régimen de tratamiento descrito en la presente memoria descriptiva, monitorizar o proporcionar un pronóstico para un individuo con una afección. Los procedimientos pueden comprender (i) obtener una muestra biológica del individuo; (ii) medir los niveles de expresión de al menos un receptor de dopamina o receptor acoplado a proteína G (GPCR) en la muestra; (iii) comparar los niveles medidos en la muestra con los de un estándar predeterminado; y (iv) determinar un pronóstico o determinar si el individuo responde al régimen de tratamiento, basándose en los niveles medidos en la muestra con los del estándar predeterminado. Los procedimientos pueden comprender (i) obtener una muestra biológica del individuo; (ii) medir el número de copias del gen o las mutaciones en al menos un receptor de dopamina en la muestra; (iii) comparar el número de copias medido o las mutaciones encontradas en la muestra con las de un estándar predeterminado; y (iv) determinar si el individuo responde al régimen de tratamiento, basándose en el número de copias medido o las mutaciones encontradas en la muestra con las del estándar predeterminado. El individuo padece o corre el riesgo de padecer cáncer. El individuo puede tener, o estar en riesgo de tener, un trastorno psiquiátrico, y/o

una infección. El régimen de tratamiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un terapéutico, tal como compuesto de fórmula (10), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo del mismo. El receptor de dopamina puede seleccionarse entre DRD2, DRD2S, DRD2L y DRD3. El receptor dopaminérgico puede pertenecer a la familia de los receptores dopaminérgicos de tipo D2. El GPCR puede ser un GPCR de clase A. El GPCR puede ser GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 o una combinación de los mismos.

También se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para el cribado de una terapéutica potencial para una afección. El procedimiento puede comprender (i) poner en contacto al menos un receptor acoplado a una proteína G (GPCR) con una molécula de prueba sospechosa de ser terapéutica para una afección; (ii) medir la afinidad de unión, la interacción o la señalización GPCR del compuesto de prueba al GPCR; y (iii) comparar la afinidad de unión, la interacción o la señalización de la molécula de prueba con un umbral predeterminado. La modulación de GPCR o la modulación de la señalización de GPCR por la molécula de ensayo comparable o superior al umbral puede ser indicativa de una terapéutica para la afección, como el cáncer. El umbral predeterminado puede ser la modulación del GPCR o la modulación de la señalización del GPCR de un terapéutico, tal como un compuesto de fórmula (10) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo del mismo. El GPCR puede ser un GPCR de clase A. El GPCR puede ser GPR132. El GPCR puede ser GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 o una combinación de los mismos. El GPCR puede ser GPR132. El GPCR puede ser GPR91. El GPCR puede ser MTNR1A. El GPCR puede ser CXCR7.

También se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para el cribado de una terapéutica potencial para una afección. El procedimiento puede comprender (i) poner en contacto al menos un receptor de dopamina con una molécula de prueba sospechosa de ser terapéutica para una afección; (ii) medir la afinidad de unión, interacción o señalización de la molécula de prueba con el al menos un receptor de dopamina; y (iii) comparar la afinidad de unión o interacción de la molécula de prueba con un umbral predeterminado. La modulación del receptor de dopamina por la molécula de ensayo comparable o superior al umbral puede ser indicativa de una terapéutica para la afección, como el cáncer. El receptor dopamínérigo puede pertenecer a la familia de receptores dopamínérgicos D2-similar. El umbral predeterminado puede ser la modulación del receptor de dopamina o de la señalización del receptor de dopamina por un terapéutico, tal como un compuesto de fórmula (10) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo del mismo.

En la presente memoria descriptiva se proporcionan procedimientos para el cribado de una terapéutica potencial para una afección. Utilizando un procesador, el procedimiento puede comprender (i) utilizar un procedimiento computacional de acoplamiento para modelar la unión o interacción, en su caso, de una o más estructuras tridimensionales (conformaciones) de una molécula de prueba sospechosa de ser terapéutica para la afección con una estructura o modelo tridimensional de al menos un receptor de dopamina; (ii) utilizar el procedimiento computacional para estimar la afinidad de unión o interacción de la estructura de la molécula de prueba con la estructura o modelo del al menos un receptor de dopamina; y (iii) utilizar el procedimiento computacional para comparar la afinidad de unión o interacción de la molécula de prueba con un umbral predeterminado, en el que la modulación del receptor de dopamina por la molécula de prueba comparable o mayor que el umbral es indicativa de una terapéutica para la afección, tal como el cáncer. El receptor dopaminérgico puede pertenecer a la familia de receptores dopaminérgicos D2-similar.

También se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para tratar a un individuo que tiene una afección. El procedimiento puede comprender la administración de una cantidad eficaz de un agente terapéutico dirigido al menos a un receptor dopamínérigo o a un receptor acoplado a proteína G (GPCR). El agente terapéutico puede ser un agente neutralizante, un antagonista del receptor, un agonista del receptor, un inhibidor competitivo del receptor con respecto a la dopamina o un inhibidor no competitivo del receptor con respecto a la dopamina. El agente terapéutico puede ser selectivo para la familia de receptores dopamínérigos de tipo D2 con respecto a la familia de receptores dopamínérigos de tipo D1. El individuo padece o corre el riesgo de padecer cáncer. El individuo puede tener, o estar en riesgo de tener, un trastorno psiquiátrico, y/o una infección. El receptor dopamínérigo puede pertenecer a la familia de receptores dopamínérigos D2-similar. El GPCR puede ser un GPCR de clase A. El GPCR puede ser GPR132, GPR91, MTNR1A, CXCR7. El GPCR puede ser GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 o una combinación de los mismos. El agente terapéutico puede ser un anticuerpo monoclonal (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal quimerizado o humanizado), anticuerpo policlonal (por ejemplo, un anticuerpo policlonal quimerizado o humanizado), o un anticuerpo biespecífico. El agente terapéutico puede ser un fármaco o agente activo, tal como un agente anticancerígeno, conjugado con un anticuerpo. El agente terapéutico puede ser un anticuerpo conjugado radioactivamente o un anticuerpo conjugado con una molécula pequeña. El agente terapéutico puede ser un vector que exprese un anticuerpo recombinante contra el receptor dopamínérigo o GPCR. El agente terapéutico puede ser una proteína de fusión o un péptido dirigido al receptor dopamínérigo o GPCR. El agente terapéutico puede ser un ARNsi, un ARNh o un oligonucleótido antisentido dirigido al receptor dopamínérigo o al GPCR. El receptor de dopamina o GPCR puede ser el objetivo de la interferencia CRISPR.

También se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para tratar y evaluar la eficacia de un tratamiento en un individuo que tiene una afección. El procedimiento puede comprender (i) tratar al individuo según un procedimiento de tratamiento descrito en la presente memoria descriptiva (ii) evaluar la eficacia del tratamiento según se describe en la presente memoria descriptiva. El individuo padece o corre el riesgo de padecer cáncer. El régimen de tratamiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un terapéutico, tal como un compuesto

de fórmula (10) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un análogo del mismo. La dosis de un terapéutico administrada, la frecuencia de administración del compuesto (*por ejemplo*, un compuesto de fórmula (10)), o ambos, se selecciona o ajusta basándose en los niveles de expresión génica o número de copias génicas medidos o mutaciones encontradas.

5 **Breve descripción de los dibujos**

El resumen anterior, así como la siguiente descripción detallada de las realizaciones de la invención, se comprenderán mejor cuando se lean junto con los dibujos adjuntos. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no se limita a las disposiciones precisas y los instrumentos mostrados. En los dibujos:

10 Figura 1 ilustra el antagonismo por ONC201 del receptor de dopamina (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4 y DRD5).

Figura 2 ilustra la prolactina soluble detectada por medio de un ensayo ELISA en la sangre periférica de pacientes con tumores sólidos avanzados al inicio y tras una dosis única de ONC201 (PO 125-625 mg). Los puntos temporales de muestreo post-tratamiento incluyen 6 horas, 1, 2, 7 y 21 días post-tratamiento.

15 Figura 3. Sensibilidad al tipo de tumor de la colección de líneas celulares del programa Genomic of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC). La sensibilidad media se determinó por medio de los valores medios estimados de IC_{50} de los ensayos de viabilidad celular realizados a las 72 horas tras el tratamiento. Los números sobre la barra indican el número de líneas celulares por tipo de tumor.

20 Figura 4. ONC201 es un antagonista selectivo de DRD2. (A) Agonismo de GPCRs huérfanos o conocidos o antagonismo de GPCRs conocidos utilizando un ensayo reportero de reclutamiento de arrestina (10 μ M ONC201). (B)

Antagonismo de los receptores de dopamina estimulados por ligando por ONC201 utilizando un ensayo reportero de reclutamiento de arrestina. Análisis de Schild del antagonismo de DRD2L por ONC201 utilizando (C) el reclutamiento de arrestina o (D) los reporteros de modulación de AMPc.

25 Figura 5. El antagonismo de DRD2 por ONC201 es muy específico entre las GPCR y otras dianas farmacológicas contra el cáncer. (A) Antagonismo de GPCRs utilizando un ensayo reportero de reclutamiento de arrestina (10 μ M ONC201). Competencia del antagonismo de DRD2L mediado por ONC201 por dopamina en (B) reclutamiento de arrestina o (C) reporteros de modulación de AMPc. (D) Antagonismo o agonismo de los receptores de hormonas nucleares por ONC201 (2 o 20 μ M) con un ensayo reportero de translocación nuclear. (E) *Inhibición in vitro* de la actividad enzimática de la cinasa por ONC201 (1 μ M). (F) Actividad antagonista DRD2L de ONC201 o de un isómero lineal de ONC201 sin actividad biológica utilizando un ensayo reportero de reclutamiento de arrestina.

30 Figura 6. Las líneas celulares de GBM con mayor expresión de DRD2 son más sensibles a ONC201. (A) Inhibición de las líneas celulares NC160 GBM en función de la concentración de ONC201. (B) Log $ONC201 GI_{50} (M)$ vs expresión DRD2 para cada línea celular GBM. $R^2 = 0,8707$.

Figura 7. ONC201 presenta una selectividad superior entre las GPCR para DRD2 en comparación con otros antagonistas de DRD2, como la risperidona.

35 Figura 8. El ONC201 tiene una selectividad mayor para las células tumorales que el antagonista antipsicótico DRD2, la tiordiazina.

Figura 9. Optimización de la inhibición por ONC201 del flujo de calcio DRD2. Se transfecaron células HEK-293T con constructos de expresión para DRD2 de tipo salvaje (A) o un GPCR de control (B). Se investigó la inhibición del flujo de calcio específica de DRD2 a 0,1 y 1 nM de dopamina, para concentraciones de ONC201 entre 100 pM y 100 μ M.

40 100 μ M de ONC201 inhibió completamente el flujo de calcio inducido por la dopamina DRD2, pero no tuvo ningún efecto sobre el GPCR de control.

Figura 10. Comparación de los inhibidores de DRD2. Se investigó la inhibición del flujo de calcio específica de DRD2 a 1 nM de dopamina, utilizando los inhibidores espiperona (cuadrados), domperidona (triángulos) y ONC201 (círculos) en un intervalo de concentraciones. Los datos de los ensayos individuales se normalizaron utilizando el valor sin inhibidor (mostrado como 10⁻¹¹ M) como actividad del 100%.

45 Figura 11. Identificación de residuos DRD2 críticos para el flujo de calcio inducido por dopamina. (A) El flujo de calcio inducido por dopamina se ensayó como antes a 1 nM de dopamina, a través de toda la biblioteca DRD2 alanina-scan. Los datos representan la media de tres experimentos. Los clones mutantes se consideraron deficientes para el flujo de calcio si mostraban valores de flujo inferiores a 2 desviaciones estándar por debajo del valor medio del flujo de calcio (AV - 2SD) para toda la biblioteca. (B) Las ubicaciones de los 28 residuos mutados identificados se indican (esferas verdes) en la estructura cristalina de DRD3 (PDB id 3PBL; Chien, E.Y. et al. (2010) *Science* 330:1091-5). El antagonista D2R/D3R eticloprida se muestra en cian.

50 Figura 12. Identificación de residuos DRD2 críticos para la inhibición por ONC201 del flujo de calcio inducido por dopamina. (A) El flujo de calcio inducido por dopamina se ensayó como antes a 1 nM de dopamina pero en presencia de 100 μ M de ONC201, en toda la biblioteca de alanina-scan DRD2. Los datos representan la media de tres experimentos normalizados al valor del flujo con DRD2 de tipo salvaje (%WT). Se consideró que los clones mutantes eran críticos para la inhibición de ONC201 si mostraban valores de flujo superiores a 2 desviaciones estándar por encima del valor medio de flujo de calcio (AV + 2SD) para toda la biblioteca. (B) Las localizaciones de los 8 residuos mutados identificados se indican (esferas rojas) en la estructura cristalina de DRD3.

55 Figura 13. Un compuesto de referencia, el (+) Butaclamol, y un compuesto de prueba, el dihidrocloruro de ONC201, compitieron con éxito por la [³H]Metilspiperona, con valores de IC_{50} de 2,5 nM y 21 μ M, respectivamente.

60 Figura 14. Curvas cinéticas de asociación del dihidrocloruro de ONC201 al receptor DRD2S para determinar K_{on} y K_{off} .

Figura 15. Actividad de los compuestos con los ensayos de biosensores de GPCR y GPCR huérfanos seleccionados. El compuesto se probó en modo antagonista y agonista con los ensayos de biosensores GPCR y GPCR huérfanos deseados. Para los ensayos con agonistas, los datos se normalizaron con respecto a la respuesta máxima y mínima observada en presencia del ligando de control y del vehículo. Para los ensayos antagonistas, los datos se normalizaron a la respuesta máxima y mínima observada en presencia del ligando EC₈₀ y del vehículo. Se utilizaron las siguientes concentraciones de EC₈₀: Arrestina CCR4: 0,0078 μM CCL22; CHRM2 Arrestina: 26 μM Acetilcolina; y Arrestina MC4R: 0,0026 μM Melanotan II.

Figura 16. ONC206 y ONC212 demostraron eficacia anticancerígena en varios tipos de tumores en el panel de líneas celulares de cáncer NC160. ONC203 es un control negativo inactivo

Figura 17. ONC206 es una imipridona con antagonismo D₂ mejorado. El ONC206, un análogo del ONC201, presenta un antagonismo superior de la familia de receptores dopamínergicos de tipo D₂, y conserva un antagonismo altamente selectivo de los receptores dopamínergicos de tipo D₂ en comparación con otros antipsicóticos, como el haloperidol.

Figura 18. El cáncer de hueso responde mejor a ONC206 que a ONC201.

Figura 19. El sarcoma de Ewing es el subtipo de cáncer óseo que más ONC206 responde.

Figura 20. La eficacia anticancerígena de ONC206 se sitúa en el intervalo nanomolar en 14 de las 16 líneas celulares de sarcoma de Ewing. ONC206 demostró una eficacia superior en comparación con ONC201 en todas las líneas celulares

Figura 21. La imipridona ONC212 se dirige a un GPCR huérfano Es un agonista muy selectivo del GPCR huérfano GPR132, supresor de tumores, y no actúa sobre el D₂.

Figura 22. ONC212 indujo la muerte celular en células cancerosas (HCT116) pero no en células normales (MRC5) a concentraciones nanomolares.

Figura 23. ONC212 induce la respuesta de estrés integrada e inhibe la fosforilación de Akt/ERK a concentraciones nanomolares y en puntos temporales más tempranos en comparación con ONC201.

Figura 24. ONC212 demuestra eficacia anticancerígena oral e IP en modelos de xenoinjerto de ratón de cáncer colorrectal y de mama.

Figura 25. La leucemia responde mejor a ONC212 que a ONC201.

Figura 26. ONC212 demuestra eficacia anticancerígena (y eficacia superior en comparación con ONC201) en el intervalo nanomolar en 55 líneas celulares de leucemia independientemente del subtipo.

Figura 27. GPCR agonizados o antagonizados (>50%) por 9 imipridonas ensayadas. Las imipridonas actúan selectivamente sobre las GPCR de clase A similares a la rodopsina.

Figura 28. Estudio de caso de un individuo con glioblastoma recurrente (Ejemplo 16). (A) Tamaño del tumor en relación con el valor basal (%) de la carga tumoral total del individuo. Un ciclo dura 3 semanas. (B) Resonancias magnéticas de contraste al inicio, 21, 27 y 36 semanas después del inicio de ONC201 de una de las 2 lesiones malignas.

Figura 29. ONC212 demuestra efectos anticancerígenos en líneas celulares de leucemia mieloide aguda (LMA). (A) Comparación de la viabilidad celular de las células MV411 AML tratadas con ONC212 o citarabina. (B) Comparación de la viabilidad celular de MOLM14, células de LMA MV411, fibroblastos de pulmón MRC5 y células de médula ósea Hs27a tratadas con ONC212. (C) Viabilidad celular de células de LMA MOLM14 y MV411 tratadas con ONC212 (250nM) durante 4, 8, 24, 48, 72 y 96h.

Figura 30. Eficacia de ONC212 en el modelo de xenoinjerto de LMA resistente a ONC201 (células de LMA MV411 (5 × 10⁶) implantadas por vía subcutánea en los flancos de ratones atípicos nude). ONC212 y ONC201 se administraron por vía oral (PO) según lo indicado. Se midió el volumen tumoral (A y B) y el peso corporal (C) (n=10) en los días indicados. * representa p < 0,05 en relación con el vehículo.

Figura 31. Eficacia de ONC206 en el modelo de xenoinjerto de sarcoma de Ewing (células de sarcoma de Ewing MHH-ES-1 (5×10⁶) implantadas por vía subcutánea en los flancos de ratones atípicos desnudos). Se administraron ONC206 (PO) y metotrexato (IV) el día 1 y el día 13, según lo indicado. Se midió el volumen tumoral (A) y el peso corporal (B) (n=4) en los días indicados.

Figura 32. ONC213 (10μM) perfil GPCR utilizando un ensayo reportero de reclutamiento de β-arrestina.

Figura 33. ONC213 demostró una potencia anticancerígena *in vitro* en células cancerosas HCT116/RPMI8226 similar a ONC212, pero la toxicidad *in vitro* en células normales se redujo en comparación con ONC212.

Figura 34. ONC237 (10μM) perfil GPCR utilizando un ensayo reportero de reclutamiento de β-arrestina.

Figura 35. ONC236 (10μM) perfil GPCR utilizando un ensayo reportero de reclutamiento de β-arrestina.

Figura 36. ONC234 (10μM) perfil GPCR utilizando un ensayo reportero de reclutamiento de β-arrestina.

Figura 37. ONC201 isómero lineal (TIC-10) (10μM) perfil GPCR mediante el uso de un ensayo reportero de reclutamiento de β-arrestina.

Figura 38. Número de GPCR afectados por varias imipridonas.

Descripción detallada de la invención

Los términos científicos y técnicos utilizados en la presente memoria descriptiva pretenden tener los significados comúnmente entendidos por aquellos expertos en la técnica. Tales términos se definen y utilizan en su contexto en varias referencias estándar, incluyendo 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; 5th Ed., 2002; B. Alberts et al., Molecular Biology of the Cell, 4th Ed., Garland, 2002; D. L. Nelson y M. M. Cox, Lehninger 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 de diciembre de 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Turksen (Ed.), Células madre embrionarias: procedimientos y protocolos en Methods Mol Biol.. 2002;185, Humana Press; Protocolos actuales en biología de células madre, ISBN: 9780470151808, así como la Patente estadounidense nº 8.673.923.

El término "sustituido" significa que cualquiera de uno o más hidrógenos del átomo designado se sustituye con una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado y que la sustitución dé lugar a un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), se sustituyen 2 hidrógenos del átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en las moléculas aromáticas. Los dobles enlaces anulares son dobles enlaces que se forman entre dos átomos anulares adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

Cuando una variable (por ejemplo, R⁴) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. De este modo, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 moléculas R⁴, entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres moléculas R⁴ y R⁴ en cada ocurrencia se selecciona independientemente de la definición de R⁴. También se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero sólo si tales combinaciones dan lugar a compuestos estables.

Cuando un átomo o fracción química va seguido de un intervalo numérico con subíndice (por ejemplo, C₁₋₆), se apreciará que esto significa abarcar cada número dentro del intervalo así como todos los intervalos intermedios. Por ejemplo, "C₁₋₆ alquilo" incluye grupos alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-6, 3-5, 3-4, 4-6, 4-5 y 5-6 carbonos.

El término "alquilo" incluye tanto grupos hidrocarburos alifáticos saturados ramificados como de cadena recta que tengan el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₁₋₆ alquilo incluye C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ grupos alquilo. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, isobutilo s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, neopentilo y n-hexilo. En ciertos casos, un alquilo de cadena recta o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C_{1-C₆} para cadena recta, C_{3-C₆} para cadena ramificada), y en otros casos, un alquilo de cadena recta o ramificada tiene cuatro o menos átomos de carbono. Asimismo, los cicloalquilos tienen de tres a ocho átomos de carbono en su estructura de anillo, y en otros casos, los cicloalquilos tienen cinco o seis carbonos en la estructura de anillo. El más preferente es C₁₋₆ alquilo, particularmente etilo, metilo, isopropilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo y ciclopripilmetilo.

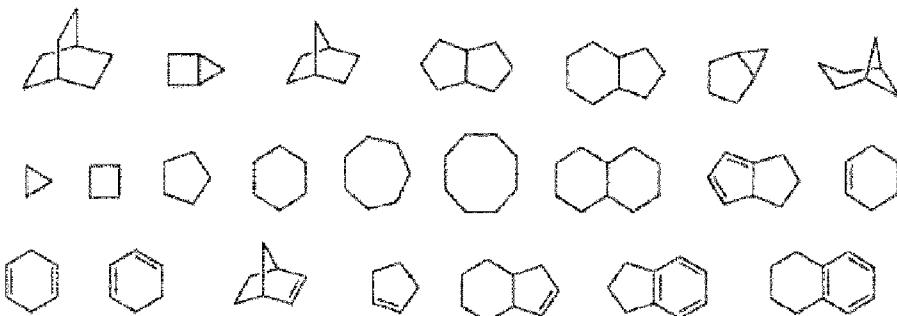
El término "alquilo sustituido" significa alquilo como se ha definido anteriormente, sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi, -NH₂, -N(CH₃)₂, -C(=O)OH, trifluorometilo, -C=N, -C(=O)O(C_{1-C₄})alquilo, -C(=O)NH₂, -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, y -NO₂, conteniendo preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, -OH, alcoxi, -NH₂, trifluorometilo, -N(CH₃)₂, y -C(=O)OH, más preferentemente seleccionados entre halógeno, alcoxi y -OH. Ejemplos de alquilos sustituidos incluyen, pero no se limitan a, 2,2-difluoropropilo, 2-carboxiclopentilo y 3-cloropropilo.

A menos que el número de carbonos se especifique de otro modo, "alquilo inferior" incluye un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, pero que tiene de uno a seis átomos de carbono, preferentemente de uno a cuatro, en su estructura dorsal. Los "alquenilos inferiores" y "alquenilos inferiores" tienen longitudes de cadena de 2-6 átomos de carbono y preferentemente de 2-4 átomos de carbono.

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

"Alquinilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un triple enlace. Por ejemplo, "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena recta (p. ej., etilo, propinilo, butilo, pentilo, hexinilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo), grupos alquinilo de cadena ramificada y grupos alquinilo sustituidos por cicloalquilo o cicloalquenilo. En ciertas realizaciones, un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C_{2-C₆} para cadena recta, C_{3-C₆} para cadena ramificada). El término "C_{2-C₆}" incluye grupos alquilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término "C_{3-C₆}" incluye grupos alquilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se relaciona con un radical mono cíclico o policíclico no aromático, en el que cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, los átomos esqueléticos) es un átomo de carbono. En algunos casos, el grupo cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado. En otros casos, el grupo cicloalquilo se fusiona con un anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos de anillo. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, los siguientes residuos:



10 Los cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los cicloalquilos dicíclicos incluyen, entre otros, el tetrahidronaftilo, el indanilo y el tetrahidropentaleno. Los cicloalquilos policíclicos incluyen la adamantina y el norbornano. El término cicloalquilo incluye los grupos "carbociclo no aromático insaturado" o "carbociclo no aromático insaturado", que se refieren ambos a un carbociclo no aromático, tal como se define en el presente documento, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un triple enlace carbono-carbono.

15 El término "cicloalquilalquilo" se relaciona con un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo. Ejemplos de grupos cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilalquilo, cyclohexilalquilo.

El término "heterocicloalquilo" se relaciona con un heterociclo no aromático en el que uno o más de los átomos que forman el anillo pueden ser un heteroátomo tal como un átomo de O, N o S. Los grupos heterocicloalquilo incluyen sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 o 4 anillos fusionados), así como espirociclos. 20 Ejemplos de grupos heterocicloalquilo son morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, y imidazolidinilo. También pueden incluirse en la definición de heterocicloalquilo las moléculas que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo, el quinolilo, el isoquinolilo y los derivados benzoicos de los heterociclos. 25 Un grupo heterocicloalquilo con uno o más anillos aromáticos fusionados se une a través de la porción aromática o no aromática. También incluidos en la definición de heterocicloalquilo están los residuos en los que uno o más átomos que forman el anillo pueden estar sustituidos por 1 o 2 grupos oxo o sulfido. En algunos casos, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a unos 20 átomos de carbono, y en otros casos de unos 3 a unos 20 átomos de carbono. 30 En algunos casos, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a aproximadamente 20, de 3 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, o de 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunos casos, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos. En algunos casos, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 dobles enlaces. En algunos casos, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 triples enlaces.

35 El término "heterocicloalquilalquilo" se relaciona con un grupo alquilo sustituido por un grupo heterocicloalquilo. Algunos ejemplos de heterocicloalquilalquilos son el morfolinoalquilo y el piperazinilalquilo.

El término "arilo" se relaciona con hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo y similares. En algunos casos, un grupo arilo tiene de 6 a unos 20 átomos de carbono.

40 El término "arilalquilo" se relaciona con un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo. Algunos ejemplos de grupos arilalquilo son el bencilo y el feniletilo.

El término "heteroarilo" se relaciona con un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro de anillo heteroatómico tal como un átomo de O, S, o N. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 o 4 anillos fusionados). Cualquier átomo de N que forme un anillo en un grupo heteroarilo también puede oxidarse para formar un residuo N-oxo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sin limitación, piridilo, N-oxopiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo. En algunos casos, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en otras realizaciones de unos 3 a unos 20 átomos de carbono. En algunos casos, el grupo heteroarilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7,

o de 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunos casos, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos.

Un "heteroarilalquilo" se relaciona con un grupo alquilo sustituido por un grupo heteroarilo. Un ejemplo de grupo heteroarilalquilo es el piridilmetilo.

5 Los términos "halo" o "halógeno" se relacionan con un átomo de flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I), preferentemente, F, Cl, o Br, más preferentemente, F o Cl. El término "perhalogenado" se relaciona con un residuo en el que todos los hidrógenos se sustituyen por halógenos. El término "haloalquilo" se relaciona con los residuos de alquilo que tienen un átomo de halógeno que sustituye a un átomo de hidrógeno en uno o más carbonos de la columna vertebral de hidrocarburo. El haloalquilo C₁-C₆ incluye un alquilo de cadena recta o ramificada que tiene seis o menos 10 átomos de carbono de la columna vertebral y un halógeno que sustituye a un hidrógeno en uno o más carbonos de la columna vertebral.

15 El término "alcoxi" o "alcoxilo" incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos y no sustituidos unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. C₁-C₆ alcoxi se relaciona con los residuos que tienen seis o menos átomos de carbono en la columna vertebral de hidrocarburos. Algunos ejemplos de grupos alcoxi (o radicales alcoxilo) son los 20 grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxy. Son preferentes (C₁-C₃) alcoxi, en particular etoxi y metoxi. Algunos ejemplos de grupos alcoxi sustituidos son los grupos alcoxi halogenados.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH o -O⁻.

20 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se relaciona con derivados de compuestos en los que el compuesto progenitor se modifica convirtiendo un residuo ácida o básica existente en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales minerales o de ácidos orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales convencionales no tóxicas de un compuesto de origen formado, por 25 ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden sintetizarse a partir de un compuesto original que contenga una fracción básica o ácida por medio de procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos; generalmente, son preferentes medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, Journal of Pharmaceutical 30 Science, 66, 2 (1977), y P. H. Stahl y C. G. Wermuth, editores, Handbook of Pharmaceutical Salts: Propiedades, selección y uso, 2^a edición revisada, Weinheim/Zúrich:Wiley-VCH/VHCA (2011).

35 Ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácido bromhídrico, mientras que ejemplos de ácidos orgánicos adecuados pueden incluir ácido carboxílico, ácido sulf, o ácido sulfónico, tales como ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tánico, ácido succínico, ácido algínico, ácido benzoico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido trifluoroacético, ácido 3-aminosalícílico, ácido ascórbico, ácido embónico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido oxálico, ácido glucónico, aminoácidos, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico o ácido 40 naftaleno-2-sulfónico. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas pueden incluir hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y amoníaco, mientras que ejemplos de bases orgánicas adecuadas son aminas, por ejemplo, aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, quinoleína, isoquinolina, α-picolina, β-picolina, γ-picolina, quinaldina o pirimidina.

45 El término "anticuerpo" abarca la estructura que constituye la forma biológica natural de un anticuerpo. En la mayoría de los mamíferos, incluidos los humanos y los ratones, esta forma es un tetrámero y consiste en dos pares idénticos de dos cadenas de inmunoglobulina, cada par tiene una cadena ligera y una pesada, cada cadena ligera comprende los dominios de inmunoglobulina V_L y C_L, y cada cadena pesada comprende los dominios de inmunoglobulina V_H, C_{Y1}, C_{Y2} y C_{Y3}. En cada par, las regiones variables de las cadenas ligera y pesada (V_L y V_H) son conjuntamente responsables de la unión a un antígeno, y las regiones constantes (C_L, C_{Y1}, C_{Y2} y C_{Y3}, en particular C_{Y2} y C_{Y3}) son responsables de las funciones efectoras de los anticuerpos. En algunos mamíferos, por ejemplo en camellos y llamas, los anticuerpos de longitud completa pueden constar de sólo dos cadenas pesadas, cada una de las cuales comprende los dominios de inmunoglobulina V_H, C_{Y2} y C_{Y3}. Por "inmunoglobulina (Ig)" se entiende aquí una proteína formada por uno o más polipéptidos codificados sustancialmente por genes de inmunoglobulina. Las inmunoglobulinas incluyen, entre otros, los anticuerpos. Las inmunoglobulinas pueden tener un número de formas estructurales, incluyendo anticuerpos completos, fragmentos de anticuerpos y dominios individuales de inmunoglobulina, incluyendo V_H, C_{Y1}, C_{Y2}, C_{Y3}, V_L y C_L.

55 Basándose en la secuencia de aminoácidos del dominio constante de cadena pesada, los anticuerpos intactos pueden asignarse a diferentes "clases". Existen cinco clases principales (isotipos) de anticuerpos intactos: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, y varias de éstas pueden dividirse a su vez en "subclases", por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA e IgA2.

Los dominios constantes de cadena pesada que corresponden a las diferentes clases de anticuerpos se denominan alfa, delta, epsilon, gamma y mu, respectivamente. Las estructuras de las subunidades y las configuraciones tridimensionales de las diferentes clases de inmunoglobulinas son bien conocidas por los expertos en la materia.

5 Los términos "anticuerpo" o "fragmento de unión a antígeno", respectivamente, se relacionan con moléculas intactas así como a fragmentos funcionales de las mismas, tales como Fab, una molécula bivalente scFv-Fc, F(ab')₂, y Fv que son capaces de interaccionar específicamente con una diana deseada. En algunos casos, los fragmentos de unión a antígeno comprenden:

10 (1) Fab, el fragmento que contiene un fragmento monovalente de unión a antígeno de una molécula de anticuerpo, que puede producirse por digestión de anticuerpo entero con la enzima papaína para producir una cadena ligera intacta y una porción de una cadena pesada;

15 (2) Fab', el fragmento de una molécula de anticuerpo que puede obtenerse tratando el anticuerpo entero con pepsina, seguido de reducción, para producir una cadena ligera intacta y una porción de la cadena pesada; se obtienen dos fragmentos Fab' por molécula de anticuerpo;

20 (3) (Fab')₂, el fragmento del anticuerpo que puede obtenerse tratando el anticuerpo entero con la enzima pepsina sin reducción posterior; el F(ab')₂ es un dímero de dos fragmentos Fab' unidos por dos enlaces disulfuro;

(4) Fv, un fragmento modificado genéticamente que contiene la región variable de la cadena ligera y la región variable de la cadena pesada expresadas como dos cadenas;

25 (5) Anticuerpo de cadena simple ("ACS"), una molécula modificada genéticamente que contiene la región variable de la cadena ligera y la región variable de la cadena pesada, unidas por un enlazador polipeptídico adecuado como una molécula de cadena simple fusionada genéticamente; y

(6) scFv-Fc, se produce fusionando Fv de cadena única (scFv) con una región bisagra de una inmunoglobulina (Ig), como una IgG, y regiones Fc.

30 También se proporciona en la presente memoria descriptiva un anticuerpo monoclonal. También se proporciona en la presente memoria descriptiva un Fv de cadena única (scFv), un diabody, un scFv en tandem, una molécula bivalente scFv-Fc, un Fab, Fab', Fv, F(ab')₂ o un andamio de unión a antígeno (por ejemplo, affibody, monobody, anticalin, DARPin, Knottin).

35 Los términos "une", "ligando" o equivalentes gramaticales, se relacionan con composiciones, directa o indirectamente, que tienen afinidad entre sí. Se habla de "unión específica" cuando la unión es selectiva entre dos moléculas. Un ejemplo concreto de unión específica se produce entre un anticuerpo y un antígeno. Típicamente, la unión específica puede distinguirse de la no específica cuando la constante de disociación (K_D) es inferior a aproximadamente 1×10^{-5} M o inferior a aproximadamente 1×10^{-6} M o 1×10^{-7} M. La unión específica puede detectarse, por ejemplo, por medio de ELISA, inmunoprecipitación, coprecipitación, con o sin reticulación química, y ensayos de dos híbridos. Se pueden utilizar controles adecuados para distinguir entre unión "específica" y "no específica". "Afinidad" es la fuerza de la interacción de unión de dos moléculas, tales como un antígeno y su anticuerpo, que se define para los anticuerpos y otras moléculas con más de un sitio de unión como la fuerza de unión del ligando en un sitio de unión específico. Aunque la unión no covalente de un ligando con un anticuerpo u otra molécula es típicamente no tan fuerte como una unión covalente, "alta afinidad" es para un ligando que se une a un anticuerpo u otra molécula que tiene una afinidad constante (K_a) de más de 10^4 M⁻¹, típicamente 10^5 - 10^{11} M⁻¹; como se determina por medio de inhibición ELISA o una afinidad equivalente determinada por medio de técnicas comparables, tales como los trazados de Scatchard o mediante el uso de K_d /disociación constante, la cual es el recíproco de la K_a .

40 El término "selectivo" con respecto a la unión, inhibición, estimulación o modulación significa unión, inhibición, estimulación o modulación preferencial, respectivamente, de una primera actividad con respecto a una segunda actividad (por ejemplo, unión preferencial de un receptor a otro receptor; inhibición preferencial con respecto a otros receptores; o inhibición preferencial de un mutante a un tipo silvestre o viceversa). En algunos casos, la unión es más de dos veces más selectiva, más de cinco veces más selectiva, más de diez veces más selectiva, más de cincuenta veces más selectiva, más de cien veces más selectiva o más de mil veces más selectiva para la diana o vía molecular deseada frente a una diana o vía molecular no deseada. En algunos casos, un compuesto se unirá a una primera diana molecular o afectará a una vía al menos 2 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces en relación con una segunda diana o vía en las mismas condiciones. Se apreciará que la unión a la familia D2-similar de receptores de dopamina o a un miembro de la misma, puede ser selectiva con respecto a la familia D1-similar de receptores de dopamina o a un miembro de la misma por cualquiera de las cantidades anteriores. La actividad *in vitro* o *in vivo* de una diana o vía molecular puede medirse por cualquier medio reproducible adecuado.

45 50 55 El término "modular" se relaciona con "estimular" o "inhibir" una actividad de una diana o vía molecular. Por ejemplo, una composición modula la actividad de una diana o vía molecular si estimula o inhibe la actividad de dicha diana o vía en al menos un 10%, en al menos un 20%, en al menos un 25%, en al menos un 30%, en al menos un 40%, en al

menos un 50%, en al menos un 60%, al menos en un 70%, al menos en un 75%, al menos en un 80%, al menos en un 90%, al menos en un 95%, al menos en un 98%, o en un 99% o más en relación con la actividad de esa diana o vía molecular en las mismas condiciones pero sin la presencia de la composición. En otro ejemplo, una composición modula la actividad de una diana o vía molecular si estimula o inhibe la actividad de dicha diana o vía en al menos 2 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces en relación con la actividad de dicha diana o vía en las mismas condiciones pero careciendo únicamente de la presencia de la composición. La actividad de una diana o vía molecular puede medirse por cualquier medio reproducible. Por ejemplo, la actividad de una diana o vía molecular puede medirse *in vitro* o *in vivo* por medio de un ensayo adecuado conocido en la técnica para medir la actividad. A las muestras de control (no tratadas con la composición) se les puede asignar un valor de actividad relativa del 100%.

Un anticuerpo, fragmento de unión a antígeno o etiqueta de afinidad puede unirse a su diana con un K_D de 0,1 nM - 10 mM, 0,1 nM - 1 mM, o dentro del intervalo de 0,1 nM. Un anticuerpo, fragmento de unión a antígeno o etiqueta de afinidad puede unirse a su diana con un K_D de 0,1-2 nM, 0,1-1 nM, 0,05-1 nM, 0,1-0,5 nM o 0,1-0,2 nM. Un anticuerpo, fragmento de unión a antígeno o etiqueta de afinidad puede unirse a su diana directa o indirectamente, por ejemplo, uniéndose como anticuerpo secundario que se une a un anticuerpo unido a la diana.

La palabra "etiqueta" se relaciona con un compuesto o composición que se conjuga o fusiona directa o indirectamente a un reactivo tal como una sonda de ácido nucleico o un anticuerpo y facilita la detección del reactivo al que se conjuga o fusiona. La etiqueta puede ser detectable por sí misma (por ejemplo, etiquetas radioisotópicas o fluorescentes) o, en el caso de una etiqueta enzimática, puede catalizar la alteración química de un compuesto o composición sustrato, que es detectable.

El término "sonda" se relaciona con ácidos nucleicos sintéticos o producidos biológicamente que contienen secuencias de nucleótidos específicas que hibridan en condiciones estrictas con secuencias de ácido nucleico diana. Los términos "sonda marcada", "sonda de ácido nucleico unida de forma operativa a una etiqueta detectable" o "cadena de ácido nucleico unida de forma operativa a una etiqueta detectable" se relacionan con una sonda preparada con una fracción marcadora o "etiqueta detectable" para su detección. La fracción marcadora está unida al extremo 5', al extremo 3', internamente o a una combinación de ambos. Es decir, una sonda puede estar unida a varios marcadores. Una fracción preferente es una etiqueta de identificación, tal como un fluoróforo. Una sonda marcada también puede comprender una pluralidad de secuencias de ácido nucleico diferentes, cada una marcada con una o más moléculas marcadoras. Cada fracción marcadora puede ser la misma o diferente. Puede ser beneficioso marcar diferentes sondas (por ejemplo, secuencias de ácido nucleico) cada una con una fracción marcadora diferente. Esto puede lograrse disponiendo de una única fracción distingible en cada sonda. Por ejemplo, la sonda A está unida a la fracción X y la sonda B está unida a la fracción Y. Alternativamente, la sonda A está unida a las fracciones X e Y, mientras que la sonda B está unida a las fracciones Z y W. Alternativamente, la sonda A está unida a las fracciones X e Y, mientras que la sonda B está unida a las fracciones Y y Z. Todas las sondas "A" y "B" anteriores serían distinguibles y estarían etiquetadas de forma única.

Por "muestra de tejido" se entiende una colección de células similares obtenidas de un tejido de un individuo o paciente, que contiene preferentemente células nucleadas con material cromosómico. Los cuatro tejidos humanos principales son (1) epitelio; (2) tejidos conjuntivos, incluidos vasos sanguíneos, hueso y cartílago; (3) tejido muscular; y (4) tejido nervioso. La fuente de la muestra de tejido puede ser tejido sólido procedente de una muestra de órgano o tejido fresco, congelado y/o conservado, biopsia o aspirado; sangre o un componente sanguíneo; fluidos corporales tales como líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, líquido peritoneal o líquido intersticial; células procedentes de un momento de la gestación o del desarrollo del individuo. Una muestra de tejido puede ser primaria o células cultivadas o líneas celulares. Una muestra de tejido puede contener compuestos que no se mezclan de forma natural con el tejido en la naturaleza, tales como conservantes, anticoagulantes, tampones, fijadores, nutrientes o antibióticos. Por "sección" de una muestra de tejido se entiende una sola parte o pieza de una muestra de tejido, *por ejemplo*, una rebanada fina de tejido o células cortadas de una muestra de tejido. Se pueden tomar múltiples secciones de muestras de tejido y someterlas a análisis. Una "línea celular" se relaciona con un cultivo celular establecido de forma permanente que proliferará si se le proporciona el medio fresco y el espacio adecuados.

Procedimientos de detección

En la presente memoria descriptiva se proporcionan procedimientos para detectar o medir un receptor diana (*por ejemplo*, un receptor de dopamina o un GPCR) en una muestra biológica. Las dianas se detectan poniendo en contacto la muestra con un reactivo de detección de dianas, *por ejemplo*, un anticuerpo o fragmento del mismo, y un reactivo de etiquetado. La presencia o ausencia de objetivos se detecta por medio de la presencia o ausencia del reactivo de etiquetado. En algunos casos, una muestra se pone en contacto con los reactivos de detección y etiquetado simultáneamente, el reactivo de detección es un anticuerpo primario y el reactivo de etiquetado es un colorante fluorescente conjugado con él. Alternativamente, la muestra biológica se pone en contacto con los reactivos de detección y etiquetado de la diana secuencialmente, *por ejemplo*, el reactivo de detección es un anticuerpo primario y el reactivo de etiquetado incluye un anticuerpo secundario. Por ejemplo, una muestra se incuba con un reactivo de detección, en algunos casos junto con un reactivo de etiquetado, en condiciones que permiten la formación de un complejo entre el reactivo de detección (y el reactivo de etiquetado) y la diana. Tras la formación del complejo, la muestra se lava opcionalmente una o más veces para eliminar el reactivo de detección no unido (y el reactivo de

etiquetado). Cuando la muestra se pone además en contacto con un reactivo de etiquetado que se une específicamente al reactivo de detección unido a la diana, la muestra puede lavarse opcionalmente una o más veces para eliminar el reactivo de etiquetado no unido. A continuación, se determina la presencia o ausencia de la diana en la muestra por medio de la detección del reactivo de etiquetado.

5 Los procedimientos aquí descritos permiten la detección de múltiples dianas en una muestra. Las dianas múltiples se identifican poniendo en contacto la muestra biológica con reactivos de detección adicionales seguidos de un reactivo de marcaje adicional específico para los reactivos de detección adicionales utilizando los procedimientos descritos.

Una fracción de detección, es decir, etiqueta detectable, es una sustancia utilizada para facilitar la identificación y/o cuantificación de una diana. Los elementos de detección se observan o miden directamente o se observan o miden indirectamente. Las moléculas de detección incluyen, pero no se limitan a, radiomarcadores que pueden medirse con dispositivos de recuento de radiaciones; pigmentos, tintes u otros cromógenos que pueden observarse visualmente o medirse con un espectrofotómetro; marcadores de giro que pueden medirse con un analizador de marcadores de giro; y moléculas fluorescentes, en las que la señal de salida se genera por la excitación de un aducto molecular adecuado y que puede visualizarse por excitación con luz absorbida por el tinte o medirse con fluorómetros estándar o sistemas de formación de imágenes. La fracción de detección puede ser una sustancia luminiscente, tal como un fósforo o un fluorógeno; una sustancia bioluminiscente; una sustancia quimioluminiscente, en la que la señal de salida se genera por modificación química del compuesto de señal; una sustancia que contiene metal; o una enzima, en la que se produce una generación secundaria de señal dependiente de la enzima, tal como la formación de un producto coloreado a partir de un sustrato incoloro. La fracción de detección también puede adoptar la forma de una sustancia química o bioquímica, o de una partícula inerte, tal como oro coloidal, microesferas, puntos cuánticos o cristales inorgánicos como nanocristales o fósforos. El término molécula de detección o etiqueta detectable también puede referirse a una "etiqueta" o hapteno que puede unirse selectivamente a una molécula marcada de forma que la molécula marcada, cuando se añade posteriormente, se utiliza para generar una señal detectable. Por ejemplo, se puede utilizar biotina, iminobiotina o destiobiotina como etiqueta y luego utilizar un conjugado de avidina o estreptavidina de peroxidasa de rábano picante (HRP) para unirse a la etiqueta, y a continuación utilizar un sustrato cromogénico (por ejemplo, tetrametilbencidina) o un sustrato fluorogénico tal como Amplex Red o Amplex Gold (Molecular Probes, Inc.) para detectar la presencia de HRP. Del mismo modo, la etiqueta puede ser un hapteno o antígeno (por ejemplo, digoxigenina), y se puede utilizar un anticuerpo marcado enzimática, fluorescente o radioactivamente para unirse a la etiqueta. Numerosas etiquetas son conocidas por los expertos en la materia e incluyen, pero sin limitarse a, partículas, colorantes fluorescentes, haptenos, enzimas y sus sustratos cromogénicos, fluorogénicos y quimioluminiscentes.

Un fluoróforo es una fracción química que presenta un máximo de absorción más allá de 280 nm, y que cuando se une covalentemente en un reactivo de etiquetado conserva sus propiedades espectrales. Los fluoróforos incluyen un pireno, un antraceno, un naftaleno, una acridina, un estilbeno, un indol o benzindol, un oxazol o benzoxazol, un tiazol o benzotiazol, una porfirina, una cianina, un perileno, un 4-amino-7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol (NBD), una carbocianina, un carboestirilo, un salicilato, un antranilato, un azuleno, una piridina, una quinoleína, un borapoliazaindaceno, un xanteno, una oxazina o una benzoxazina, una carbazina, una fenalenona, una cumarina, un benzofurano y una bencfenalenona y sus derivados. Las oxazinas incluyen resorufinas, aminooxazinonas, diaminooxazinas y sus análogos benzo-sustituidos.

40 Cuando el fluoróforo es un xanteno, el fluoróforo puede ser una fluoresceína, un rodol o una rodamina. La fluoresceína incluye las benzo- o dibenzofluoresceínas, las sinafloresceínas o las naftofluoresceínas. Del mismo modo, el rodol incluye los semaforodafluentes. Alternativamente, el fluoróforo es un xanteno unido por medio de un enlace covalente único en la posición 9 del xanteno. Los xantenos preferentes incluyen derivados de 3H-xanten-6-ol-3-ona, derivados de 6-amino-3H-xanten-3-ona o derivados de 6-amino-3H-xanten-3-imina. Entre los fluoróforos se encuentran el xanteno (rodol, rodamina, fluoresceína y sus derivados), la cumarina, la cianina, el pireno, la oxazina y el borapoliazaindaceno. Además, el fluoróforo puede ser xantenos sulfonados, xantenos fluorados, cumarinas sulfonadas, cumarinas fluoradas y cianinas sulfonadas. La elección del fluoróforo en el reactivo de marcaje determinará las propiedades de absorción y emisión de fluorescencia del reactivo de marcaje. Las propiedades físicas de una etiqueta fluorófora incluyen las características espectrales (absorción, emisión y desplazamiento stokes), la intensidad de fluorescencia, el tiempo de vida, la polarización y la tasa de fotoblanqueo, que pueden utilizarse para distinguir un fluoróforo de otro.

Típicamente, un fluoróforo contiene uno o más anillos aromáticos o heteroaromáticos que están opcionalmente sustituidos por uno o más de una variedad de sustituyentes, incluyendo halógeno, nitrógeno, nitróxido, ciano, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilalquilo, acilo, sistema de anillos arilo o heteroarilo, benzo, u otros sustituyentes típicamente presentes en fluoróforos conocidos en el arte.

60 Preferentemente, la fracción de detección es un colorante fluorescente. Los colorantes fluorescentes incluyen, por ejemplo, fluoresceína, rodamina, rojo Texas, Cy2, Cy3, Cy5, Cy0, Cy0,5, Cy1, Cy1,5, Cy3,5, Cy7, Rojo VECTOR, ELF™ (Fluorescencia marcada con enzimas), FluorX, Calceína, Calceína-AM, CRYPTOFLUOR™S, Naranja (42 kDa), Mandarina (35 kDa), Oro (31 kDa), Rojo (42 kDa), Carmesí (40 kDa), BHMP, BHDMAP, Br-Oregón, Amarillo Lucifer, familia de colorantes Alexa, N-(6-(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-il)amino)caproil (NBD), BODIPY™, difluoruro de boro dipirrometeno, verde de Oregón, rojo MITOTRACKER™, DiOC7 (3), DiIC18, ficoeritrina, ficoliproteínas BPE (240

kDa) RPE (240 kDa) CPC (264 kDa) APC (104 kDa), Spectrum Blue, Spectrum Aqua, Spectrum Green, Spectrum Gold, Spectrum Orange, Spectrum Red, NADH, NADPH, FAD, Tintes infrarrojos (IR), GDP-Ribosa cíclica (cGDP), Calcofluor White, Tirosina y Triptófano. Muchos fluoróforos también pueden funcionar como cromóforos, por lo que también son cromóforos preferentes.

5 Además de los fluoróforos, las enzimas también encuentran uso como moléculas detectables. Las enzimas son moléculas detectables deseables porque pueden amplificar una señal detectable, lo que aumenta la sensibilidad del ensayo. La enzima en sí no produce una respuesta detectable, pero descompone un sustrato cuando se pone en contacto con un sustrato apropiado, de forma que el sustrato convertido produce una señal fluorescente, colorimétrica o luminiscente. Las enzimas amplifican una señal detectable porque una enzima en un reactivo de etiquetado puede 10 dar lugar a que varios sustratos se conviertan en una señal detectable. Esto es ventajoso cuando hay una baja cantidad de diana presente en la muestra o no existe un fluoróforo que dé una señal comparable o más fuerte que la enzima. Sin embargo, se prefieren los fluoróforos porque no requieren etapas de ensayo adicionales y, por lo tanto, reducen el tiempo total para completar un ensayo. El sustrato enzimático se selecciona para obtener el producto medible 15 preferente, por ejemplo, colorimétrico, fluorescente o de quimioluminiscencia. Tales sustratos se utilizan ampliamente en la técnica.

Una combinación preferente de sustrato y enzima colorimétrica o fluorogénica utiliza oxidoreductas tales como peroxidasa de rábano picante y un sustrato tal como 3,3'-diaminobencidina (DAB) y 3-amino-9-etilcarbazol-e (AEC), que producen un color distintivo (marrón y rojo, respectivamente). Otros sustratos colorimétricos de oxidoreductasa que dan productos detectables incluyen, pero no se limitan a: ácido 2,2-azino-bis(3-etylbenzotiaz-olína-6-sulfónico) 20 (ABTS), o-fenilendiamina (OPD), 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB), o-dianisidina, ácido 5-aminosalicílico, 4-cloro-1-naftol. Los sustratos fluorogénicos incluyen, entre otros, el ácido homovanílico o el ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilacético, las fenoazinas reducidas y las benzotiazinas reducidas, incluido el reactivo Amplex Red y sus variantes, y los dihidroxantenos reducidos, incluidas las dihidrofluoresceínas y las dihidrorodaminas, incluida la dihidrorodamina 123. 25 Los sustratos de peroxidasa que son tiramidas representan una clase única de sustratos de peroxidasa en el sentido de que pueden ser intrínsecamente detectables antes de la acción de la enzima pero son "fijados en su lugar" por la acción de una peroxidasa en el proceso descrito como amplificación de la señal de tiramida (AST). Estos sustratos se utilizan ampliamente para marcar dianas en muestras que son células, tejidos o matrices para su posterior detección por microscopía, citometría de flujo, barrido óptico y fluorometría.

Una combinación adicional de sustrato y enzima colorimétrica (y en algunos casos fluorogénica) utiliza una enzima 30 fosfatasa tal como una fosfatasa ácida, una fosfatasa alcalina o una versión recombinante de dicha fosfatasa en combinación con un sustrato colorimétrico tal como 5-bromo-6-cloro-3-indolil fosfato (BCIP), 6-cloro-3-indolil fosfato, 5-bromo-6-cloro-3-indolil fosfato, p-nitrofenil fosfato, o o-nitrofenil fosfato o con un sustrato fluorogénico como el 4-metilumbelíferil fosfato, 6,8-difluoro-7-hidroxí-4-metilcumarinil fosfato (DiFMUP) fluoresceína difosfato, 3-0-metilfluoresceína fosfato, resorufina fosfato, 9H-(1,3-dicloro-9,9-dimetilacridin-2-one-7-il) fosfato (DDAO fosfato), o 35 ELF 97, ELF 39 o fosfatos relacionados.

Las glicosidasas, en particular β -galactosidasa, β -glucuronidasa y β -glucosidasa, son enzimas adecuadas adicionales. Los sustratos colorimétricos adecuados incluyen, entre otros, el 5-bromo-4-cloro-3-indolil β -D-galactopiranósido (X-gal) 40 y galactósidos, glucósidos y glucurónidos de indolilo similares, el o-nitrofenil β -D-galactopiranósido (ONPG) y el p-nitrofenil β -D-galactopiranósido. Entre los sustratos fluorogénicos preferentes se encuentran el β -D-galactopiranósido de resorufina, el digalactósido de fluoresceína (FDG), el diglucurónido de fluoresceína y sus variantes estructurales, el β -D-galactopiranósido de 4-metilumbelíferilo, el β -D-galactopiranósido de carboxiumbelíferilo y los β -D-galactopiranósidos de cumarina fluorados. Otras enzimas incluyen hidrolasas tales como colinesterasas y peptidasas, 45 oxidases tales como glucosa oxidasa y citocromo oxidases, y reductasas para las que se conocen sustratos adecuados.

50 Para algunos ensayos se prefieren enzimas y sus sustratos apropiados que producen quimioluminiscencia. Estos incluyen, pero no se limitan a, formas naturales y recombinantes de luciferasas y aequorinas. También son útiles los sustratos productores de quimioluminiscencia para fosfatases, glicosidasas y oxidases, tales como los que contienen dioxetanos estables, luminol, isoluminol y ésteres de acridinio. Por ejemplo, la enzima es la luciferasa o la aequorina. Los sustratos son luciferina, ATP, Ca^{++} y coelenterazina.

Además de las enzimas, los haptenos tales como la biotina son moléculas detectables útiles. La biotina es útil en un sistema enzimático que puede amplificar aún más una señal detectable, y puede servir como etiqueta en cromatografía de afinidad con fines de aislamiento. Para la detección, se utiliza un conjugado enzimático con afinidad por la biotina, 55 tal como la avidina-HRP. Posteriormente, se añade un sustrato de peroxidasa para producir una señal detectable. Los haptenos también incluyen hormonas, fármacos naturales y sintéticos, contaminantes, alérgenos, moléculas afectoras, factores de crecimiento, quimiocinas, citocinas, linfoquinas, aminoácidos, péptidos, intermediarios químicos o nucleótidos.

En algunos casos, una fracción detectable es una proteína fluorescente. Algunos ejemplos de proteínas fluorescentes son la proteína verde fluorescente (PVF), las ficolipoproteínas y sus derivados, la luciferasa o la aequorina. Las proteínas fluorescentes, especialmente la ficolipoproteína, son especialmente útiles para crear reactivos de etiquetado marcados con colorantes en tandem. Estos colorantes en tandem comprenden una proteína fluorescente y un

fluoróforo para obtener un mayor desplazamiento de cargas en el que el espectro de emisión se desplaza más con respecto al espectro de absorción de la proteína fluorescente. Esto es particularmente ventajoso para detectar una cantidad baja de diana en una muestra en la que la luz fluorescente emitida está optimizada al máximo, en otras palabras, la proteína fluorescente reabsorbe poco o nada de la luz emitida. La proteína fluorescente y el fluoróforo 5 funcionan como un par de transferencia de energía en el que la proteína fluorescente emite a una longitud de onda que el fluoróforo absorbe, y el fluoróforo emite entonces a una longitud de onda más alejada de la proteína fluorescente que la que podría obtenerse sólo con la proteína fluorescente. Una combinación particularmente útil es la de 10 ficobiliproteínas y fluoróforos de sulforodamina, o fluoróforos de cianina sulfonados; o derivados de xanteno sulfonados. Alternativamente, el fluoróforo es un donante de energía y la proteína fluorescente es un aceptor de energía.

Los procedimientos de visualización del residuo de detección dependen de la etiqueta.

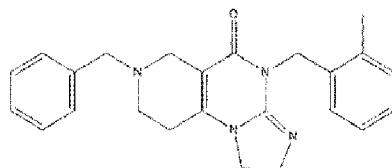
En algunos casos, una muestra se ilumina con una longitud de onda de luz seleccionada para dar una respuesta óptica detectable, y se observa con un medio para detectar dicha respuesta. Entre los equipos útiles para iluminar 15 compuestos fluorescentes se encuentran las lámparas ultravioletas portátiles, las lámparas de arco de mercurio, las lámparas de xenón, los láseres y los diodos láser. Estas fuentes de iluminación se integran ópticamente en escáneres láser, lectores de microplacas fluorescentes o microfluorómetros estándar o microfluorómetros. El grado o la localización de la señal, en comparación con una respuesta estándar o esperada, indica si la muestra posee, y en qué grado, una característica determinada o un objetivo deseado.

Una respuesta óptica se detecta por medio de inspección visual, o utilizando uno de los siguientes dispositivos: Cámara 20 CCD, cámara de vídeo, película fotográfica, dispositivos de exploración láser, fluorómetros, fotodiodos, contadores cuánticos, microscopios de epifluorescencia, microscopios de barrido, citómetros de flujo, lectores de microplacas de fluorescencia, o por medios de amplificación de la señal como los tubos fotomultiplicadores. Cuando se examina una muestra utilizando un citómetro de flujo, el examen de la misma incluye opcionalmente la clasificación de porciones de la misma según su respuesta de fluorescencia.

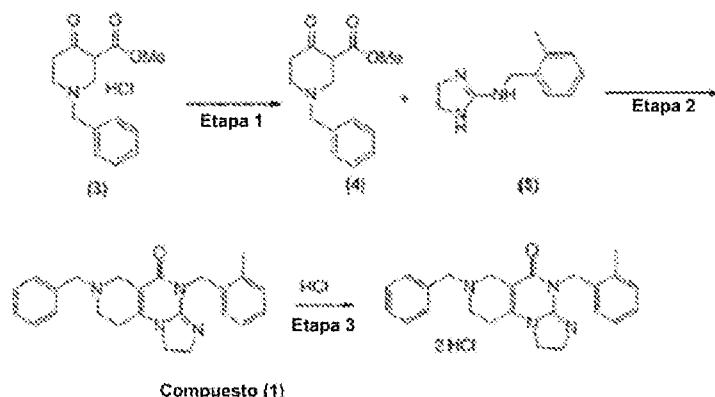
25 Cuando se utiliza una etiqueta detectable indirectamente, entonces iluminar típicamente incluye añadir un reactivo para producir una señal detectable tal como un sustrato enzimático colorimétrico. Los radioisótopos también se consideran detectables indirectamente cuando no se necesita un reactivo adicional, sino que el radioisótopo se expone a una película de rayos X u otro mecanismo para registrar y medir la señal. Esto es cierto para algunas señales quimioluminiscentes que se observan tras la exposición a la película.

30 **I.ONC201 (COMPUESTO (1)), SALES DEL MISMO Y SÍNTESIS DEL MISMO**

ONC201 (compuesto (1))



35 y sus análogos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, así como síntesis para los mismos, se proporcionan en la presente memoria descriptiva. En modelos *in vitro*, en modelos animales y en ensayos clínicos en humanos, ONC201 tiene amplia actividad anticancerígena, baja toxicidad incluyendo pocos efectos adversos, o ninguno, baja genotoxicidad y alta biodisponibilidad incluyendo biodisponibilidad oral. Estas características permiten que el ONC 201 y varios análogos sean especialmente adecuados para varias aplicaciones. El ONC201 puede fabricarse por medio de la síntesis que se muestra en el esquema 1.

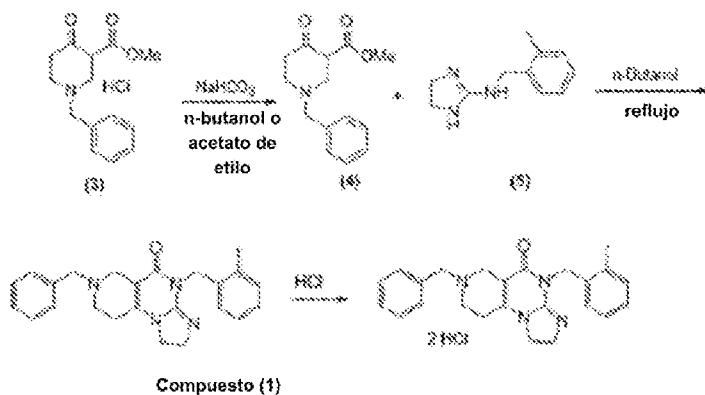


Esquema 1

La síntesis de una sal dihidrocloruro del ONC201 puede comenzar con el intermediario comercialmente disponible hidrocloruro de N-bencil-3-carbometoxi-4-piperidona, compuesto (3). La síntesis puede incluir neutralizar el compuesto intermedio (3) con una base (Etapa 1) para producir el compuesto (4), una base libre. El compuesto (3) puede neutralizarse con una base inorgánica para producir el compuesto (4). El compuesto (3) puede neutralizarse con una base orgánica para producir el compuesto (4). El compuesto (3) puede neutralizarse en presencia de un alcohol, por ejemplo, n-butanol. El compuesto (3) puede neutralizarse en presencia de al menos un disolvente orgánico, por ejemplo, n-butanol y/o acetato de etilo. El compuesto (3) puede neutralizarse en presencia de una base y al menos un disolvente orgánico, por ejemplo, NaHCO₃ y n-butanol. El compuesto (3) puede neutralizarse en presencia de n-butanol y trietil amina (Et₃N).

La síntesis puede incluir hacer reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5) (Etapa 2) para producir el compuesto intermedio de (1). La reacción en la etapa 2 puede incluir calentar el compuesto (4) con el compuesto (5). La reacción en la etapa 2 puede incluir calentar a reflujo el compuesto (4) y el compuesto (5) en presencia de un disolvente. La reacción en la etapa 2 puede incluir el uso de una trampa Dean-stark para eliminar el agua y/o el metanol (MeOH) formados en la reacción.

Puede sintetizarse una sal de dihidrocloruro de ONC201 (etapa 3). Esta reacción (etapa 3) puede incluir tratar el ONC201 con HCl en dioxano. La etapa 3 puede incluir tratar el ONC201 con HCl 4N en dioxano. La síntesis incluye opcionalmente la recristalización de la di-sal ONC201. La sal dihidrocloruro de ONC201 puede sintetizarse como se muestra en el esquema 2.



20

Esquema 2

II. Ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF ("TRAIL")

La proteína LIART puede ensayarse en una muestra de ensayo obtenida de un individuo para detectar la expresión de LIART inducida por los compuestos y sus sales descritos en la presente memoria descriptiva. Pueden utilizarse inmunoensayos para analizar LIART en una muestra, incluidos, entre otros, el ensayo inmunoenzimático (ELISA), el ensayo de inmunofiltración enzimática (ELIFA), la citometría de flujo, la inmunotransferencia, la inmunoprecipitación, la inmunohistoquímica, la inmunocitoquímica, el inmunoensayo luminiscente (IEL), el inmunoensayo fluorescente (IEF) y el radioinmunoensayo. Pueden utilizarse ensayos para obtener resultados cualitativos y/o cuantitativos. Los detalles específicos de los procedimientos de ensayo adecuados para los ensayos cualitativos y cuantitativos de una muestra se describen en referencias estándar, incluyendo, E. Harlow & D. Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring

Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling & S. Diibel, Recombinant Antibodies, John Wiley & Sons, New York, 1999; H. Zola, Monoclonal Antibodies: Preparación y uso de anticuerpos monoclonales y derivados de anticuerpos de ingeniería, fundamentos: From Background to Bench, BIOS Scientific Publishers, 2000; B.K.C. Lo, Ingeniería de anticuerpos: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2003; F.M.. Ausubel et al., Eds., 5 Short Protocols in Molecular Biology, Current Protocols, Wiley, 2002; S. Klussman, Ed., The Aptamer Handbook: Functional Oligonucleotides and Their Applications, Wiley, 2006; Ormerod, M.G., Flow Cytometry: a practical approach, Oxford University Press, 2000; Givan, A.L., Flow Cytometry: first principles, Wiley, New York, 2001; Gorczyca, W., Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: morphologic-immunophenotypic correlation, Taylor & Francis, 2006; Crowther, J.R., The ELISA Guidebook (Methods in Molecular Biology), Humana Press, 2000; Wild, D., The Immunoassay 10 Handbook, 3rd Edition, Elsevier Science, 2005, and J. Sambrook and D.W. Russell, Clonación molecular: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3^a ed., 2001.

Protocolos para ensayar y analizar una muestra para LIART con el fin de detectar un efecto de una composición farmacéutica se describen en Patente de EE.UU. 8,673,923 a Wafik S. El-deiry et al..

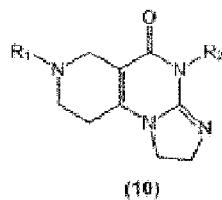
15 Los ensayos de LIART pueden usarse para monitorizar un individuo. Por ejemplo, se puede obtener una muestra de prueba del individuo antes del tratamiento con una composición farmacéutica y en uno o más momentos durante y/o después del tratamiento para evaluar la eficacia del tratamiento. Se puede obtener una muestra del individuo en varios momentos para evaluar el curso o el progreso de la enfermedad o la curación. Los receptores de muerte de las células tumorales circulantes pueden analizarse para ver si un tratamiento descrito aquí aumenta la cantidad o el tipo de receptores de muerte.

20 Los cánceres tratados usando procedimientos y composiciones descritos en la presente memoria descriptiva se caracterizan por proliferación celular anormal incluyendo hiperproliferación preneoplásica, cáncer *in situ*, neoplasias y metástasis. Los procedimientos y composiciones aquí descritos pueden utilizarse para la profilaxis, así como para mejorar los signos o síntomas del cáncer. El "tratamiento" de un cáncer en un individuo incluye: prevenir, inhibir o 25 mejorar el cáncer en el individuo, como ralentizar la progresión del cáncer o reducir o mejorar un signo o síntoma de cáncer. Algunos ejemplos de cánceres son el cáncer de mama, el cáncer del sistema nervioso central, el cáncer de colon, el cáncer de ovario, el cáncer de próstata, la leucemia, el cáncer de pulmón y el linfoma.

III. Compuestos de la fórmula (10) y sales de los mismos

30 Se describen en la presente memoria descriptiva compuestos y sales de la fórmula (10) y procedimientos de fabricación de los mismos. Los expertos en la técnica comprenderán que los principios y conceptos generales descritos en la presente memoria descriptiva en relación con el ONC201 (compuesto (1)) y sales del mismo, incluidos los principios y conceptos relacionados con procedimientos y composiciones farmacéuticas, se aplican con igual fuerza a los compuestos de fórmula (10) y sus sales.

Se proporcionan en la presente memoria descriptiva compuestos de fórmula (10):



35 en los que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquilio y radicales acilo. R₁ puede ser CH₂Ph y R₂ puede ser CH₂-(2-CH₃-Ph) (es decir, ONC201). R₁ puede ser CH₂Ph y R₂ puede ser CH₂-(2,4-di F-Ph) (es decir, ONC206). R₁ puede ser CH₂Ph y R₂ puede ser CH₂-(4-CF₃-Ph) (es decir, ONC212). R₁ puede ser CH₂Ph y R₂ puede ser CH₂-(3,4-di F-Ph) (es decir, ONC213). R₁ puede ser CH₂-(3,4-di-Cl-Ph) y R₂ puede ser CH₂-(4-CF₃-Ph) (es decir, ONC234). R₁ puede ser CH₂-3-tienilo y R₂ puede ser CH₂-(4-CF₃-Ph) (es decir, ONC236).

40 R₁ y R₂ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquil, C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona, C₁₋₄bencilo-piperazina, C₁₋₄alquiltienilo, C₁₋₄alquiltridinil, C₁₋₄alquilloxazolidinilo, C₁₋₄alquilmorfolinilo, C₁₋₄alquiltiazolilo, y C₁₋₄alquiltrazinilo en el que C₁₋₄alquil, C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilloxazolidinilo, C₁₋₄alquilmorfolinilo, C₁₋₄alquiltiazolilo y C₁₋₄alquiltrazinilo están opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo perhalogenado o halo. R₁ y/o R₂ pueden ser un arilalquilo o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el heteroarilalquilo se selecciona de C₁₋₄alquiltrirrolilo, C₁₋₄alquifurilo, C₁₋₄alquiltridilo, C₁₋₄alquil-1,2,4-tiadiazolilo, C₁₋₄alquiltrimidilo, C₁₋₄alquiltienilo, C₁₋₄alquilisotiazolilo, C₁₋₄alquimidazolilo, C₁₋₄alquiltetrazolilo, C₁₋₄alquiltrazinilo, C₁₋₄alquiltrimidilo, C₁₋₄alquiquinolilo, C₁₋₄alquiloquinolilo, C₁₋₄alquiltrifenil, C₁₋₄alquibenzotienilo, C₁₋₄alquilsobenzofurilo, C₁₋₄alquiltrazolilo, C₁₋₄alquilindolilo, C₁₋₄alquipurinilo, C₁₋₄alquicarbazolilo, C₁₋₄alquibenzimidazolilo, y C₁₋₄alquiloxyazolilo.

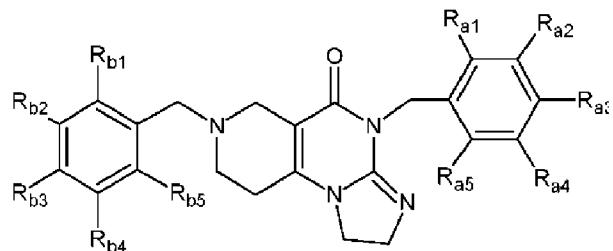
R_1 y/o R_2 pueden ser un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes en el anillo bencílico: X, $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_2-C_4 alquilo, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$, y $C(O)OR^m$; R^m y R^n se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y en el que p es un número entero de 2 a 20 y X representa un halógeno, incluyendo un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro o bromo, más preferentemente flúor o cloro.

R₁ puede seleccionarse del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(4-CF₃-Ph), CH₂-(4-F-Ph), CH₂-(4-Cl-Ph), CH₂-(OCH₃-Ph), CH₂-(2-Cl)-Ph), CH₂-(2-tienilo), CH₂-(3-tienilo), CH₂-2-piridinil, CH₂-4-metil-2-tiazolilo, CH₂-2-pirazinilo, CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-bencilo-piperazina), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(3,4-di Cl-Ph), CH₂-(3,4-di F-Ph), CH₂-(3,5-di F-Ph), CH₂-(2-(CH₃)-Ph), CH₂CH(OH)Ph, (4-F-Ph)-4-oxobutilo, CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₂NH₂, y CD₂C₆D₅. R₂ puede seleccionarse del grupo formado por H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(4-CF₃-Ph), CH₂-(2-Cl)-Ph), CH₂-(2-F)-Ph), CH₂-(2-tienilo), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-bencilo-piperazina), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2,4-di Cl-Ph), CH₂-(3,4-di Cl-Ph), CH₂-(3,4-di F-Ph), CH₂-(3,5-di F-Ph), CH₂-(2-(CH₃)-Ph), CH₂(2-CH₃, 4-F-Ph), CH₂-(4-OCH₃-Ph), CH₂-(3-piridinil), CH₂-(3-isoxazolidinilo), CH₂CH₂-(4-morfolinilo), CH₂-(2-F, 4-CF₃-Ph), CH₂CH(OH)Ph, (CH₂)₃CO-4F-Ph, (4-F-Ph)-4-oxobutilo, CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₂NH₂, y CD₂C₆D₅.

R_1 puede ser H. R_1 puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, *por ejemplo*, un grupo bencilo (CH_2Ph) o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo perhalogenado, o halo.

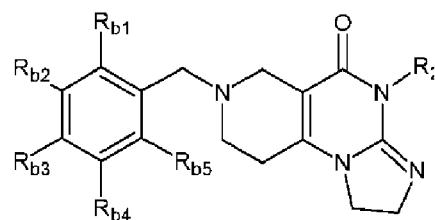
R_2 puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, bencilo o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo perhalogenado, o halo. El arilalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CH_3$, $-CF_3$, u $-OCH_3$. R_2 puede ser un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, *por ejemplo* piperazinilalquilo o morfolinoalquilo; o un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, *por ejemplo* piridilmetilo o isoxazolidinilmetilo. El heterocicloalquilo o heteroarilalquilo puede estar sustituido con C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo perhalogenado, o halo, por ejemplo, el heterocicloalquilo o heteroarilalquilo puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre halo, CH_3 , CF_3 u OCH_3 .

El compuesto (10) puede tener la estructura de fórmula (80):



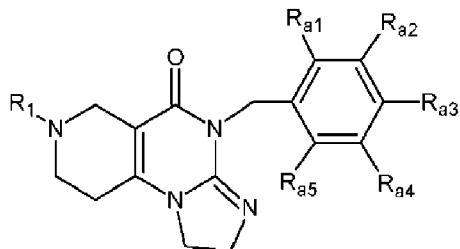
(80), en la que R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , R_{a5} , R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} y R_{b5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en X, $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, Alquilo C_2-C_4 , $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$ y $C(O)OR^m$; R^m y R^n se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y en la que p es un número entero de 2 a 20 y X representa un halógeno.

Se describe en la presente memoria descriptiva un compuesto (10) que puede tener la estructura del compuesto (90).



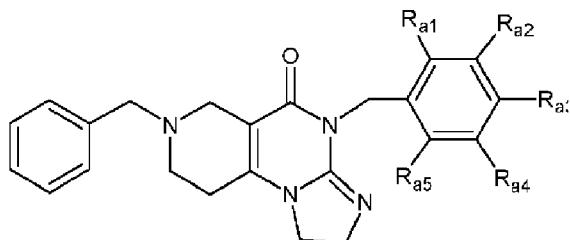
35 **(90)**, en la que R₂ es como se ha definido anteriormente, y en la que R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, R_{b4}, y R_{b5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂-C₄ alquilo, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃,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

40 En la presente memoria descriptiva se describe un compuesto (10) que tiene la estructura del compuesto (40).



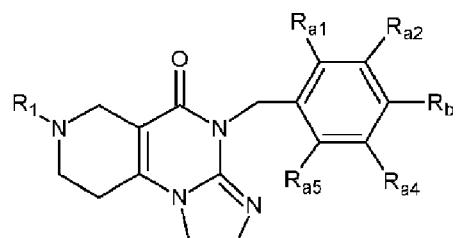
(40), en la que R_1 es como se define anteriormente, y en la que R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} y R_{a5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, X , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, Alquilo C_2-C_4 , $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$ y $C(O)OR^m$; R^m y R^n se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 ; y en la que p es un número entero de 2 a 20 y X representa un halógeno. R_1 puede ser un H o un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como bencilo o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo perhalogenado, o halo. El bencilo puede estar sustituido con uno o más halo. El bencilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CH_3 , CF_3 , y OCH_3 . Por ejemplo, el bencilo está sustituido con un halo, por ejemplo, F en una posición orto o para o el bencilo está sustituido con dos halógenos, por ejemplo, F en ambas posiciones meta.

El compuesto (40) puede tener la estructura del compuesto (45):



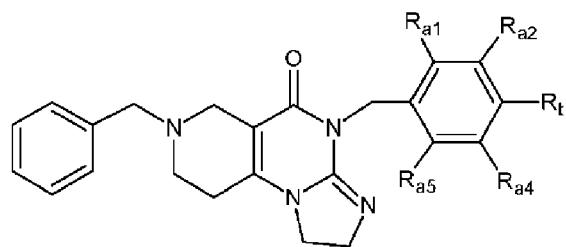
(45) en el que R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} y R_{a5} son como se han definido anteriormente. El bencilo puede estar sustituido con uno o más halógenos. El bencilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CH_3 , CF_3 , y OCH_3 . R_{a1} o R_{a5} pueden ser un halo, por ejemplo, F. Tanto R_{a2} como R_{a3} pueden ser un halo, e.g., F.

El compuesto (10) puede tener la estructura del compuesto (50)



(50), en el que R_1 es como se ha definido anteriormente, y en el que R_b se selecciona del grupo que consiste en H, X , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_{2-4} alquilo, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$, y $C(O)OR^m$; R^m y R^n se seleccionan independientemente entre H o C_{1-4} alquilo; y en el que p es un número entero de 2 a 20 y X es un halógeno, y en el que R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , y R_{a5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, X , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_{2-4} alquilo, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$, y $C(O)OR^m$; R^m y R^n se seleccionan independientemente entre H o C_{1-4} alquilo; y en el que p es un número entero de 2 a 20 y X es un halógeno. R_1 puede ser un H, puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo perhalogenado, o halo. R_b puede seleccionarse de entre halo, CH_3 , CF_3 , y OCH_3 . Uno o más de R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , y R_{a5} pueden seleccionarse de entre halo, CH_3 , CF_3 , y OCH_3 . R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , y R_{a5} pueden ser hidrógeno, y R_b puede seleccionarse de entre halo, CH_3 , CF_3 , y OCH_3 . R_b puede ser un halógeno, por ejemplo, flúor, y R_{a1} puede ser CH_3 . R_b puede ser un F o cloro y R_{a2} puede ser un F o cloro. R_b puede ser CF_3 . R_b puede ser OCH_3 . R_b y R_{a1} pueden ser Cl.

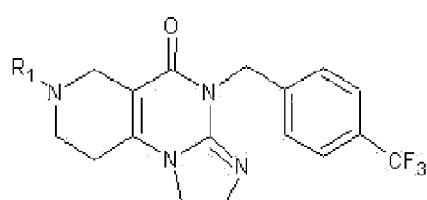
El compuesto (50) puede tener la estructura del compuesto (55):



(55), en el que R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , R_{a5} , y R_b son como se han definido anteriormente. R_b puede seleccionarse de entre halo, CH_3 , CF_3 , y OCH_3 . Uno o más de R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , y R_{a5} pueden seleccionarse de entre halo, CH_3 , CF_3 , y OCH_3 . R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , y R_{a5} pueden ser hidrógeno, y R_b puede seleccionarse de entre halo, CH_3 , CF_3 , y OCH_3 . R_b puede ser halo, por ejemplo, F, y R_{a1} es CH_3 . R_b puede ser F o Cl, y R_{a2} es F o Cl. R_b puede ser CF_3 . R_b puede ser OCH_3 . R_b y R_{a1} pueden ser Cl.

5

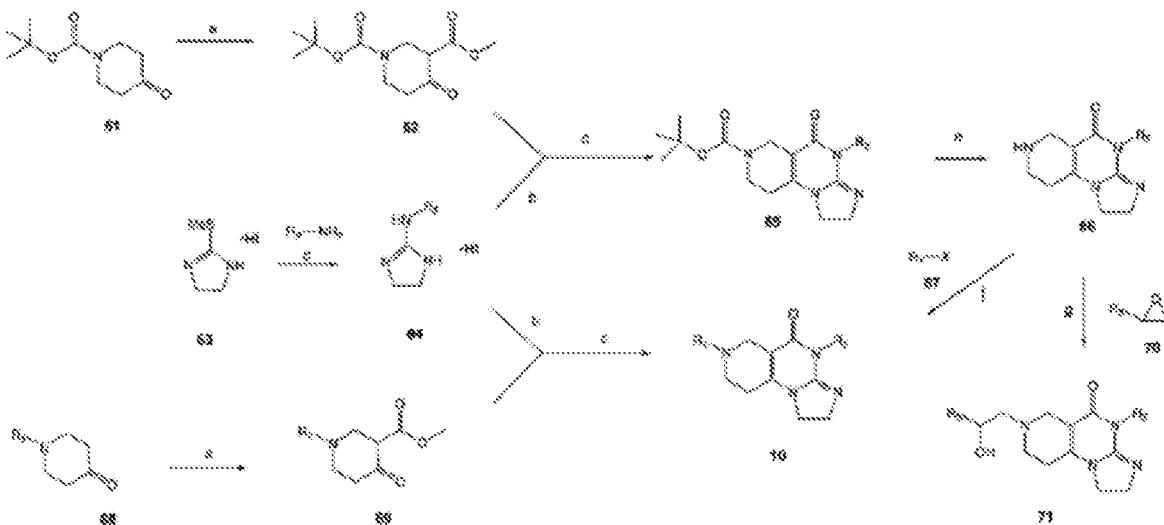
El compuesto (10) puede tener la estructura del compuesto (60)



(60). R_1 puede ser H. R_1 puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como el bencilo o el feniletilo. R_1 puede ser un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un CH_2 -2-tienilo, CH_2 -3-tienilo, CH_2 -2-piridinilo, CH_2 -2-piridinilo, CH_2 -4-metil-2-tiazolilo, CH_2 -2-pirazinilo, CH_2CH_2 (4-N-bencilo-piperazina), CH_2 -3-isoxazolidinilo, y CH_2CH_2 -4-morfolinilo. El arilalquilo puede estar sustituido con C_1 -4alquilo, C_1 -4alcoxilo, hidroxilo, C_1 -4alquilo perhalogenado, o halo. El bencilo puede estar sustituido con uno o más halógenos. El bencilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo (por ejemplo F), CH_3 , CF_3 , y OCH_3 . El bencilo puede estar sustituido en la posición para con un sustituyente halo, CH_3 , CF_3 , u OCH_3 . R_1 puede ser fluorofeniloxobutilo o hidroxifeniletilo.

15

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



Procedimientos: a. NaH , carbonato dimetilo, tolueno 80°C 4h; b. 1N $NaOH/CH_2Cl_2$ para convertir a base libre, después calentar en dioxano 70°C; c. 1-butanó/reflujo 3-8 h (trampa Dean-Stark) PPTG; d. dioxano 70°C; e. HCl en dioxano -25°C-TA para conseguir una sal HCl ; f. Na_2CO_3 DIEA 80°C; g. $NaOH/CH_2Cl_2$ para hacer una base libre, después $MeOH$ refugio, 3.5 h

Esquema 3

20 Los compuestos de fórmula (10) (es decir, imipridonas) se sintetizan partiendo de una piperidona sustituida, que se convierte por reacción con una aminoimidazolina sustituida para dar el compuesto del núcleo (10). Existen dos rutas, una en la que el sustituyente R_1 está presente en la piperidona (por ejemplo 68). En esa ruta, (68) se acila con carbonato de dimetilo mediante el uso de hidruro de sodio en tolueno a 80 °C para formar éster de piperidona (69). La sal HCl de metiltioimidazolina disponible comercialmente (63) se hace reaccionar con una amina en dioxano a 70 °C

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

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

Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden utilizarse, con o sin un enlazador aminoalquilo (por ejemplo, el compuesto (**33**)), para identificar moléculas (*por ejemplo, proteínas*) que interactúan con ellos en un contexto celular. La expresión de estas dianas de unión puede utilizarse para predecir la respuesta a imipridonas o sus análogos (es decir, servir como biomarcadores). Además, estos compuestos pueden utilizarse para buscar moléculas estructuralmente no relacionadas por medio de ensayos de competición conocidos en la técnica para identificar fármacos capaces de superar la interacción diana con una mayor afinidad. Además, estas moléculas pueden tener propiedades farmacológicas mejoradas o permitir aplicaciones adicionales por medio de la alteración de las propiedades de los fármacos, incluidas la seguridad, la potencia, la farmacocinética, la biodistribución o el metabolismo.

Tabla 1: Ejemplos de compuestos de fórmula (10)

No.	Número ONC	R ₁	R ₂
1	ONC201	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
13*		CH ₂ Ph	CH ₃
14*	ONC202	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-Cl)-Ph)
15*	ONC203	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-thienyl)
16*	ONC204	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph
17*	ONC205	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ (4-N-bencilo-piperazina)
18*	ONC206	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-di F-Ph)
19*	ONC207	H	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
20*	ONC208	CH ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
21*	ONC209	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
22*		CH ₂ CH ₂ -(4-N-bencil-piperizina)	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
23*		CH ₂ CHOHPh	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
24*		(CH ₂) ₃ CO-4F-Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
32*	ONC215	CH ₂ CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
33*	ONC216	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
41*	ONC210	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,5-di F-Ph)
51*	ONC211	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-di Cl-Ph)
52*	ONC212	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
53*	ONC213	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-di F-Ph)

54*	ONC214	CD ₂ C ₆ D ₅	CH ₂ -(2-CH ₃)-Ph
43*	ONC217	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F-Ph)
55*	ONC218	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-CH ₃ , 4-F-Ph)
56*	ONC219	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-di Cl-Ph)
57*	ONC220	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-OCH ₃)-Ph
34*	ONC226	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-piridinil)
35*	ONC222	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-isoxazolidinil)
36*	ONC224	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ -(4-morfolinil)
37*	ONC223	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CH ₃ -Ph)
38*	ONC221	H	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
73*	ONC227	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
72*	ONC225	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F, 4-CF ₃ -Ph)
74*	ONC228	CH ₂ -(4-F-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
75*	ONC229	CH ₂ -(OCH ₃ -Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
76*	ONC230	(4-F-Ph)-4-oxobutilo	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
77*	ONC231	CH ₂ -3-piridil	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
78*	ONC232	CH ₂ -4-metil-2-thiazolil	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
79*	ONC233	CH ₂ -2-pirazinil	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
81*	ONC234	CH ₂ -(3,4-di Cl-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
82*	ONC235	CH ₂ -(4-Cl-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
83*	ONC236	CH ₂ -3-tienil	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
84*	ONC237	CH ₂ CH(OH)Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)

* compuesto de referencia

IV. Evaluación de la sensibilidad y eficacia de los regímenes de tratamiento

La medición de la expresión, mutación génica o número de copias génicas de un receptor de dopamina u otro receptor acoplado a proteína G (GPCR) puede usarse para predecir la respuesta o sensibilidad a un procedimiento de tratamiento descrito en la presente memoria descriptiva y para identificar individuos con probabilidad de responder a un procedimiento de tratamiento descrito en la presente memoria descriptiva, tal como el tratamiento con un compuesto de fórmula (10), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo del mismo. En la presente memoria descriptiva se proporcionan procedimientos para identificar si es probable que un individuo que padece una enfermedad responda a un régimen de tratamiento descrito en la presente memoria descriptiva. Los procedimientos pueden comprender (i) obtener una muestra biológica del individuo; (ii) medir los niveles de expresión de al menos un receptor de dopamina o receptor acoplado a proteína G (GPCR) en la muestra; (iii) comparar los niveles medidos en la muestra con los de un estándar predeterminado; y (iv) determinar si es probable que el individuo responda al régimen de tratamiento, basándose en los niveles medidos en la muestra con los del estándar predeterminado. La etapa de medir un nivel de expresión de un receptor de dopamina o GPCR en la muestra puede incluir las etapas de (i) contactar la muestra con un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une específicamente al receptor para formar un complejo del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno con el receptor; y (ii) medir la cantidad del complejo. El individuo padece o corre el riesgo de padecer cáncer. Por ejemplo, el individuo puede tener o estar en riesgo de tener una enfermedad neurooncológica, un tumor neuroendocrino, un meningioma, un ependimoma, un glioma, un neuroblastoma o un glioma pontino intrínseco difuso. El individuo puede padecer, o estar en riesgo de padecer, un trastorno psiquiátrico, tal como psicosis, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor. El individuo puede tener, o estar en riesgo de tener, una infección, tal como una infección bacteriana (por ejemplo, una infección bacteriana gram-

negativa o una infección bacteriana gram-positiva). La infección bacteriana puede ser una infección de una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y especies de *Enterobacter*. La infección bacteriana grampositiva puede ser una infección por *Staphylococcus*, tal como una infección por *S. aureus* (por ejemplo, una infección por *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA)). El régimen de tratamiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un terapéutico, tal como un compuesto de fórmula (10), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo del mismo. El receptor dopaminérgico puede pertenecer a la familia de los receptores dopaminérgicos de tipo D2. El receptor dopaminérgico puede ser DRD2, DRD3 o DRD4. El receptor de dopamina puede ser DRD2, DRD3 o ambos. El GPCR puede ser un GPCR de clase A. El GPCR puede ser GPR132. El GPCR puede seleccionarse del grupo formado por GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 y combinaciones de los mismos. El receptor de dopamina puede ser DRD5, el régimen de tratamiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un terapéutico, tal como un compuesto de fórmula (10) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un nivel aumentado de expresión de DRD5 medido en la muestra en relación con el estándar predeterminado indica que el individuo responde o no al régimen de tratamiento.

15 También se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para evaluar la eficacia de un régimen de tratamiento descrito en la presente memoria descriptiva, monitorizar o proporcionar un pronóstico para un individuo con una afección. Los procedimientos pueden comprender (i) obtener una muestra biológica del individuo; (ii) medir los niveles de expresión de al menos un receptor de dopamina o receptor acoplado a proteína G (GPCR) en la muestra; (iii) comparar los niveles medidos en la muestra con los de un estándar predeterminado; y (iv) determinar un pronóstico o determinar si el individuo responde al régimen de tratamiento, basándose en los niveles medidos en la muestra con los del estándar predeterminado. La etapa de medir un nivel de expresión de un receptor de dopamina o GPCR en la muestra puede incluir las etapas de (i) contactar la muestra con un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une específicamente al receptor para formar un complejo del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno con el receptor; y (ii) medir la cantidad del complejo. Los procedimientos pueden comprender (i) obtener una muestra biológica del individuo; (ii) medir el número de copias del gen o las mutaciones en al menos un receptor de dopamina en la muestra; (iii) comparar el número de copias medido o las mutaciones encontradas en la muestra con las de un estándar predeterminado; y (iv) determinar si el individuo responde al régimen de tratamiento, basándose en el número de copias medido o las mutaciones encontradas en la muestra con las del estándar predeterminado. El individuo padece o corre el riesgo de padecer cáncer. El cáncer puede ser una enfermedad neurooncológica o un tumor neuroendocrino. El cáncer puede seleccionarse del grupo formado por meningioma, ependimoma, glioma, neuroblastoma y glioma pontino intrínseco difuso. El individuo puede padecer, o estar en riesgo de padecer, un trastorno psiquiátrico, tal como psicosis, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor. El individuo puede tener, o estar en riesgo de tener, una infección, tal como una infección bacteriana, por ejemplo, una infección bacteriana gram-negativa o una infección bacteriana gram-positiva. La infección bacteriana puede ser una infección de una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y especies de *Enterobacter*. La infección bacteriana grampositiva puede ser una infección por *Staphylococcus*, tal como una infección por *S. aureus* (por ejemplo, una infección por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM)). El régimen de tratamiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un terapéutico, tal como un compuesto de fórmula (10), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo del mismo. El receptor de dopamina puede seleccionarse entre DRD2, DRD2S, DRD2L y DRD3. El receptor dopaminérgico puede pertenecer a la familia de receptores dopaminérgicos de tipo D2 o a la familia de receptores dopaminérgicos de tipo D1. El receptor dopaminérgico puede ser DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, o DRD5. El receptor de dopamina puede ser DRD2, DRD3 o ambos. El GPCR puede ser un GPCR de clase A. El GPCR puede ser GPR132. El GPCR puede seleccionarse del grupo formado por GPR132, GPR91, MTNR1A, GPR162, GPR137, BAI3, LGR4, PTGIR, CXCR7 y combinaciones de los mismos.

50 El receptor de dopamina puede ser DRD5, el régimen de tratamiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (10) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un nivel aumentado de expresión de DRD5 medido en la muestra en relación con el estándar predeterminado puede indicar que el régimen de tratamiento es o no eficaz. El receptor de dopamina puede ser DRD5, el régimen de tratamiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un terapéutico, tal como un compuesto de fórmula (10) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la mutación en el gen DRD5 medida en la muestra puede indicar que el régimen de tratamiento es o no eficaz. El receptor de dopamina puede ser DRD5, el régimen de tratamiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un terapéutico, tal como un compuesto de fórmula (10) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la mutación de sentido erróneo Q366R en el gen DRD5 medida en la muestra puede indicar que el régimen de tratamiento es o no eficaz.

55 También se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para identificar si es probable que un individuo que tiene una afección responda a un régimen de tratamiento descrito en la presente memoria descriptiva. Los procedimientos pueden comprender (i) obtener una muestra biológica del individuo; (ii) medir el número de copias del gen o las mutaciones en al menos un receptor de dopamina en la muestra; (iii) comparar el número de copias medido o las mutaciones encontradas en la muestra con las de un estándar predeterminado; y (iv) determinar si es probable que el individuo responda al régimen de tratamiento, basándose en el número de copias medido o las mutaciones encontradas en la muestra con las del estándar predeterminado. El individuo padece o corre el riesgo de padecer cáncer. El cáncer puede ser una enfermedad neurooncológica o un tumor neuroendocrino. El cáncer puede

seleccionarse del grupo formado por meningioma, ependimoma, glioma, neuroblastoma y glioma pontino intrínseco difuso. El individuo puede padecer, o estar en riesgo de padecer, un trastorno psiquiátrico, tal como psicosis, esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor. El individuo puede tener, o estar en riesgo de tener, una infección, tal como una infección bacteriana. La infección puede ser una infección bacteriana gramnegativa o una infección bacteriana grampositiva. La infección bacteriana puede ser una infección de una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y especies de *Enterobacter*. La infección bacteriana grampositiva puede ser una infección por *Staphylococcus*, tal como una infección por *S. aureus* (*por ejemplo*, una infección por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM)). El régimen de tratamiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un terapéutico, tal como un compuesto de fórmula (10), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo del mismo. El receptor dopaminérgico puede pertenecer a la familia de los receptores dopaminérgicos de tipo D2. El receptor dopaminérgico puede ser DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 o DRD5. El receptor de dopamina puede ser DRD2, DRD3 o ambos. El receptor de dopamina puede ser DRD5, el régimen de tratamiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un terapéutico, tal como un compuesto de fórmula (10) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la mutación en el gen DRD5 medida en la muestra puede indicar que el individuo responde o no al régimen de tratamiento. El receptor de dopamina puede ser DRD5, el régimen de tratamiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un terapéutico, tal como un compuesto de fórmula (10) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la mutación de sentido erróneo Q366R en el gen DRD5 medida en la muestra puede indicar que el individuo responde o no al régimen de tratamiento.

Además, la medición de la expresión, modificaciones postraduccionales o niveles de actividad de o mutaciones en eIF2- α , ATF4, CHOP, DRS, o citoqueratina 18 escindida o total puede usarse para predecir la respuesta o sensibilidad a un procedimiento de tratamiento descrito en la presente memoria descriptiva y para identificar individuos que probablemente respondan a un procedimiento de tratamiento descrito en la presente memoria descriptiva, tal como tratamiento con un compuesto de fórmula (10), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo del mismo. Además, la medición de la expresión, modificaciones postraduccionales o los niveles de actividad o las mutaciones en eIF2- α , ATF4, CHOP, DRS o la citoqueratina 18 escindida o total puede utilizarse para evaluar la eficacia de o monitorizar un procedimiento de tratamiento descrito en la presente memoria descriptiva. Además, la medición de la expresión, las modificaciones postraduccionales o los niveles de actividad o las mutaciones en eIF2- α , ATF4, CHOP, DRS o la citoqueratina 18 escindida o total puede utilizarse para cribar *in vivo*, *in vitro*, o *in silico* moléculas anticancerígenas estructuralmente no relacionadas. Por ejemplo, pueden utilizarse ensayos de competición y otros ensayos conocidos en la técnica para identificar fármacos capaces de superar la interacción diana con una mayor afinidad para comparar los cambios en dichos niveles con los cambios respectivos producidos por un compuesto de fórmula (10) o un análogo del mismo. Los ensayos también pueden realizarse en células vivas de mamíferos, que se aproximan más a los efectos de un determinado nivel sérico del fármaco en el organismo, o en extractos microsómicos preparados a partir de líneas celulares cultivadas.

El individuo tiene, o está en riesgo de tener, cáncer. El régimen de tratamiento puede comprender la administración de una cantidad eficaz de una imipridona, como ONC201, o un análogo de la misma. El régimen de tratamiento comprende la administración de una cantidad eficaz de ONC201. El régimen de tratamiento puede comprender la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (10). El compuesto de fórmula (10) puede ser un compuesto de fórmula (40), *por ejemplo*, un compuesto de fórmula (45); un compuesto de fórmula (50), *por ejemplo*, un compuesto de fórmula (55), un compuesto de fórmula (80), o un compuesto de fórmula (90). El compuesto de fórmula (10) puede ser un compuesto de fórmula (60). Los análogos del compuesto (1) pueden tener una estructura seleccionada entre las estructuras de fórmula (25), fórmula (26), fórmula (27), fórmula (28), fórmula (29), fórmula (30), o fórmula (31).

Los niveles para un estándar predeterminado pueden ser, por ejemplo, los niveles medios o medianos medidos en muestras de individuos. Los niveles de un estándar predeterminado pueden medirse en condiciones experimentales idénticas o sustancialmente similares a las de la medición de una muestra de un individuo. Los niveles para el estándar predeterminado pueden obtenerse de individuos que responden al tratamiento con una imipridona, tal como la ONC201, o un análogo de la misma. El estándar predeterminado puede obtenerse de individuos que responden al tratamiento con el compuesto, y si los niveles en una muestra de un individuo son similares a los del estándar, entonces el individuo puede clasificarse como susceptible de responder al tratamiento. Los niveles para el estándar predeterminado pueden obtenerse de individuos que no responden al tratamiento con el compuesto. El estándar predeterminado puede obtenerse de individuos que no responden al tratamiento con el compuesto, y si los niveles en una muestra de un individuo son diferentes (*por ejemplo*, regulados al alza o a la baja) que en el estándar predeterminado, entonces el individuo puede clasificarse como susceptible de responder al tratamiento. Los niveles de la norma predeterminada pueden obtenerse de individuos sanos normales.

Pueden usarse inmunoensayos para ensayar niveles de proteína o metilación en una muestra, incluyendo ensayo inmunoenzimático (ELISA), ensayo inmunofiltrante enzimático (ELIFA), citometría de flujo, inmunoblot, inmunoprecipitación, inmunohistoquímica, inmunocitoquímica, inmunoensayo luminiscente (IEL), inmunoensayo fluorescente (IEF) y radioinmunoensayo. Los niveles de metilación de ARNm m⁶A pueden obtenerse por medio de inmunoprecipitación de ARN metilado (Me-RIP)) u otros ensayos bioquímicos cuantitativos conocidos en la técnica.

Las mutaciones del ácido nucleico pueden determinarse por cualquiera de una serie de procedimientos conocidos. Por ejemplo, primero se puede obtener una muestra biológica de un individuo. Tales muestras biológicas incluyen, pero no están limitadas a, un fluido corporal (tal como orina, saliva, plasma o suero) o una muestra de tejido (tal como una muestra de tejido bucal o una célula bucal). A continuación, la muestra biológica puede secuenciarse o escanearse por medio de procedimientos conocidos. Por ejemplo, pueden utilizarse matrices de ADN para analizar al menos una parte de la secuencia genómica del individuo. Además, puede utilizarse información sobre la secuencia completa o parcial del genoma. Dichas secuencias pueden determinarse utilizando procedimientos de secuenciación estándar, incluyendo la terminación en cadena (dideoxinucleótido Sanger), la secuenciación con colorante terminador y la secuenciación SOLID™ (Applied Biosystems). Las secuencias genómicas completas pueden cortarse con enzimas de restricción o cizallarse (mecánicamente) en fragmentos más cortos para su secuenciación. Las secuencias de ADN pueden también ser amplificadas mediante el uso de procedimientos conocidos tales como PCR y procedimientos de clonación basada en vectores (por ejemplo, *Escherichia coli*). Al menos una parte del material genético de un individuo (por ejemplo ADN, ARN, ARNm, ADNc, otras bases nucleotídicas o derivados de éstas) puede explorarse o secuenciarse utilizando, por ejemplo secuenciadores de ADN convencionales o tecnologías basadas en chips, para identificar la presencia o ausencia de mutaciones o variaciones en el número de copias.

En la presente memoria descriptiva se proporcionan procedimientos para identificar y tratar a un individuo que tiene una afección y que es probable que responda a un régimen de tratamiento descrito en la presente memoria descriptiva. El procedimiento puede comprender (i) identificar si es probable que un individuo que padece una afección responda a un régimen de tratamiento descrito en la presente memoria descriptiva; y (ii) tratar con el régimen de tratamiento a un individuo que se ha determinado que es probable que responda a ese régimen de tratamiento. El individuo padece o corre el riesgo de padecer cáncer. El régimen de tratamiento puede comprender la administración de una cantidad eficaz de una imipridona, por ejemplo, ONC201 o un análogo de la misma. El régimen de tratamiento comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (1).. El régimen de tratamiento puede comprender la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (10). El compuesto de fórmula (10) puede ser un compuesto de fórmula (40), por ejemplo un compuesto de fórmula (45); un compuesto de fórmula (50), por ejemplo, un compuesto de fórmula (55); un compuesto de fórmula (80); un compuesto de fórmula (90); o un compuesto de fórmula (60). Los análogos del compuesto (1) pueden tener una estructura seleccionada entre las estructuras de fórmula (25), fórmula (26), fórmula (27), fórmula (28), fórmula (29), fórmula (30), o fórmula (31).

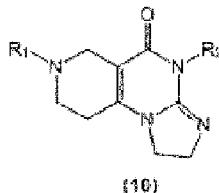
Los niveles para un estándar predeterminado pueden ser, por ejemplo, los niveles medios o medianos medidos en muestras de individuos. Los niveles de un estándar predeterminado pueden medirse en condiciones experimentales idénticas o sustancialmente similares a las de la medición de una muestra de un individuo. Los niveles para el estándar predeterminado pueden obtenerse de individuos que responden al tratamiento con una imipridona, tal como la ONC201 o un análogo de la misma. El estándar predeterminado puede obtenerse de individuos que responden al tratamiento con el compuesto, y si los niveles en una muestra de un individuo son similares a los del estándar, entonces el individuo puede clasificarse como susceptible de responder al tratamiento. Los niveles para el estándar predeterminado pueden obtenerse de individuos que no responden al tratamiento con el compuesto. El estándar predeterminado puede obtenerse de individuos que no responden al tratamiento con el compuesto, y si los niveles en una muestra de un individuo son diferentes (por ejemplo, regulados al alza o a la baja) que los del estándar predeterminado, entonces el individuo puede clasificarse como susceptible de responder al tratamiento. Los niveles de la norma predeterminada pueden obtenerse de individuos sanos normales. Los inmunoensayos pueden utilizarse para analizar los niveles de proteínas en una muestra.

Se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para tratar y evaluar la eficacia de un tratamiento en un individuo que padece una afección. El procedimiento puede comprender (i) tratar al individuo de acuerdo con un procedimiento de tratamiento descrito en la presente memoria descriptiva (ii) evaluar como se describe en la presente memoria descriptiva la eficacia del tratamiento. El individuo padece o corre el riesgo de padecer cáncer. El régimen de tratamiento puede comprender la administración de una cantidad eficaz de una imipridona, tal como ONC201 o un análogo de la misma. El régimen de tratamiento puede comprender administrar una cantidad eficaz del compuesto (1).. El régimen de tratamiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (10), por ejemplo, un compuesto de fórmula (40), por ejemplo, un compuesto de fórmula (45); un compuesto de fórmula (50), por ejemplo, un compuesto de fórmula (55); un compuesto de fórmula (80); un compuesto de fórmula (90); o un compuesto de fórmula (60). Los análogos del compuesto (1) pueden tener una estructura seleccionada entre las estructuras de fórmula (25), fórmula (26), fórmula (27), fórmula (28), fórmula (29), fórmula (30), o fórmula (31).

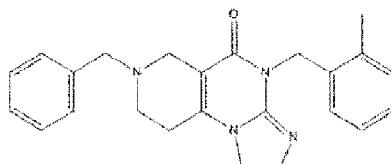
Otras afecciones que pueden ser adecuadas para los procedimientos aquí descritos incluyen Trastorno por déficit de atención; Adicción; Epilepsia; Infección vírica; Inflamación; Enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica; Enfermedades cardiovasculares como enfermedad arterial coronaria, cardiomiopatía, cardiopatía hipertensiva, insuficiencia cardiaca, cardiopatía pulmonar, disritmias cardiacas, cardiopatía inflamatoria, endocarditis, cardiomegalia inflamatoria, miocarditis, cardiopatía valvular, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica, cardiopatía congénita, cardiopatía reumática; Diabetes; y amiloidosis de cadena ligera.

V. Composiciones

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (10):



o de fórmula (1):



5 y sus sales farmacéuticamente aceptables. La sal puede ser una mono-sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, o una di-sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. La sal puede ser una mono- o multi-sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, una disal o trisal) seleccionada del grupo que consiste en hidrocloruro, hidrobromuro, hidrogenosulfato, sulfatos, fosfatos, fumaratos, succinatos, oxalatos y lactatos, bisulfatos, hidroxilos, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, malato, maleato, fumarato sulfonato, metilsulfonato, formiato, acetato y carboxilato. La sal puede ser una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo que consiste en p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, citrato, metanosulfonato, oxalato, succinato, tartrato, fumarato y maleato. La sal puede ser una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo que consiste en amonio, sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, litio, y/o con contra-iones tales como contra-iones metilamino, dimetilamino, dietilamino y trietilamino. La sal puede ser una sal dihidrocloruro o una sal dihidrobromuro.

15 El compuesto (1) (ONC201) tiene la misma estructura química que revelaría el análisis estructural (*por ejemplo* RMN, difracción de rayos X) del compuesto NSC 350625, disponible en el Repositorio del Programa de Terapias de Desarrollo del Instituto Nacional del Cáncer.

20 La composición farmacéutica puede incluir una di-sal (*por ejemplo*, una sal di-hidrocloruro) de ONC201 o un análogo del mismo (*por ejemplo*, una imipridona). Las sales (por ejemplo, di-sales o tri-sales) de un análogo de ONC201 pueden prepararse a partir de un ONC201, que puede sintetizarse como se describe en la presente memoria descriptiva, o mediante el uso de una metodología sintética química estándar conocida por alguien con conocimientos ordinarios en la técnica.

25 La composición farmacéutica puede incluir al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, los que se encuentran en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7^a edición, editado por Raymond C. Rowe et al., American Pharmaceutical Association, Washington, USA y *Pharmaceutical Press*, London; y ediciones anteriores. Soportes farmacéuticamente aceptables ejemplares, procedimientos para hacer composiciones farmacéuticas y varias formas de dosificación, así como modos de administración son bien conocidos en la técnica, por ejemplo como se detalla en *Formas de dosificación farmacéutica*: 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*, 8th ed., Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; A.R. Gennaro, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins, 21^a ed., 2005, en particular el capítulo 89; y J.G. Hardman et al., *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill Professional, 10^a ed., 2001.

35 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración ocular, o administración tópica. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse en forma de gotas, pomadas o líquidos. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir portadores farmacéuticos convencionales tales como bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes o similares.

40 Una composición farmacéutica puede ser una formulación para administración intravenosa que puede comprender un compuesto de fórmula (10) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo disuelto en un disolvente, tal como un disolvente que comprende agua. La formulación intravenosa puede incluir al compuesto o su sal en una concentración de aproximadamente 0,05, aproximadamente 0,25, aproximadamente 0,5, aproximadamente 2,5, aproximadamente 5, aproximadamente 25 o aproximadamente 50 mg/mL. La formulación intravenosa puede incluir al compuesto o su sal en una concentración de aproximadamente 0,05, 0,5 o 5 mg/mL a aproximadamente 1, 10 o 100 mg/mL. La formulación intravenosa puede incluir desde aproximadamente 0,005%, 0,05% o 0,5% hasta aproximadamente 0,1%, 1% o 10% del compuesto o sus sales, como aproximadamente 0,05%, 0,5% o 5% del compuesto o su sal. La formulación intravenosa puede incluir una concentración mayor o menor del compuesto o su sal.

La formulación intravenosa puede tener un pH de aproximadamente 3. La formulación intravenosa puede ajustarse a pH 3 con un amortiguador fosfato. La formulación intravenosa puede incluir dextrosa o cloruro sódico. La formulación intravenosa puede incluir al compuesto o su sal en una concentración de aproximadamente 5 mg/mL y pH 3 y forma una solución estable. La formulación intravenosa puede incluir al compuesto o su sal en una concentración de aproximadamente 5 mg/mL y pH < 5 y forma una solución estable. La formulación intravenosa puede incluir una mezcla de sal monohidrocloruro y dihidrocloruro del compuesto. La formulación intravenosa puede incluir el compuesto o su sal como una solución al 1 % en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL. Por ejemplo, la formulación intravenosa puede ser una solución que tiene un pH de aproximadamente 3,3. El pH puede ser inferior a 4,0.

5 La composición farmacéutica puede incluir además un portador farmacéuticamente aceptable. Un portador farmacéuticamente aceptable adecuado puede incluir un portador acuoso, como el agua estéril. La formulación puede incluir dextrosa y/o sodio. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir un aceite.

10 La formulación intravenosa puede comprender al ONC201 o un análogo del mismo o una sal dihidrocloruro del mismo disuelta en agua a 25 mg/mL. La formulación puede ajustarse a pH 3 con tampón fosfato. La formulación puede incluir dextrosa, cloruro sódico o ambos. La formulación puede incluir una concentración mayor o menor de la sal dihidrocloruro de ONC201 o un análogo de la misma. La formulación intravenosa puede incluir al ONC201 o un análogo del mismo o una sal dihidrocloruro del mismo en una concentración de aproximadamente 5 mg/mL. La formulación de aproximadamente 5 mg/mL puede formar una solución estable y pH 3. La formulación de aproximadamente 5 mg/mL puede tener un pH < 5 y formar una solución estable. La formulación intravenosa puede incluir al ONC201 o un análogo del mismo o una sal dihidrocloruro del mismo y uno o más antioxidantes. La formulación intravenosa puede incluir una mezcla de sales monohidrocloruro y dihidrocloruro de ONC201 o un análogo del mismo. La formulación intravenosa puede incluir al ONC201 o un análogo del mismo o una sal dihidrocloruro del mismo como una solución al 1 % en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL. Por ejemplo, la formulación intravenosa puede ser una solución que tiene un pH de aproximadamente 3,3. El pH puede ser inferior a 4,0.

15 20 La formulación intravenosa puede incluir de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 % (o de aproximadamente 5 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL) del ONC201 o un análogo del mismo o una di-sal del mismo. La formulación intravenosa puede incluir desde aproximadamente 5 % (o aproximadamente 50 mg/mL) del ONC201 o un análogo del mismo o una di-sal del mismo. La tasa de infusión intravenosa puede retardarse para disminuir los efectos secundarios del ONC201 o un análogo del mismo o de una di-sal del mismo.

25 30 La composición farmacéutica puede comprender aproximadamente 0,1-99% de una sal de ONC201 o un análogo de la misma; y un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un aceite o agua estéril u otro portador acuoso. La composición farmacéutica puede comprender una mono o di-sal del ONC201 o un análogo del mismo en un intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% para formas de dosificación oral.

35 40 Una composición farmacéutica puede incluir un antioxidante, tal como: derivados del ácido ascórbico, tales como el ácido ascórbico, el ácido eritórbico, el ascorbato sódico, derivados tiólicos, tales como el tioglicerol, la cisteína, la acetilcisteína, la cistina, el ditioeritreitol, el ditiotreitol, el glutatión, los tocoferoles, el butilhidroxianisol (BHA) butilhidroxitolueno (BHT), sales de ácidos sulfurosos tales como sulfato sódico, bisulfito sódico, bisulfito sódico de acetona, metabisulfito sódico, sulfito sódico, formaldehído sulfoxilato sódico y tiosulfato sódico, ácido nordihidroguayarético. Cabe señalar que los antioxidantes utilizados para las formulaciones acuosas suelen incluir: sulfito sódico, metabisulfito sódico, sulfoxilato de formaldehído sódico y ácido ascórbico y combinaciones de los mismos, mientras que los antioxidantes utilizados en soluciones a base de aceite, disolventes orgánicos, incluyen hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA) y galato de propilo y combinaciones de los mismos. Un antioxidante puede ser uno o más de un flavanoide, una isoflavona, monotioglicerol, L-cisteína, ácido tioglicólico, α-tocoferol, ácido ascórbico 6-palmitato, ácido dihidrolipoico, butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA), vitamina E, galato de propilo, β-caroteno, ácido ascórbico. Los antioxidantes pueden utilizarse típicamente en una proporción aproximadamente del 0,1% y el 1,0% en peso, más típicamente en torno al 0,2%.

45 50 La composición farmacéutica puede incluir una imipridona, tal como ONC201 o un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos otro agente terapéutico. Por ejemplo, el otro agente terapéutico puede seleccionarse del grupo que consiste en análogos y antihormonas hormonales, inhibidores de aromatasa, agonistas y antagonistas de LHRH, inhibidores de factores de crecimiento, anticuerpos de factores de crecimiento, anticuerpos de receptores de factores de crecimiento, inhibidores de tirosina quinasa; antimetabolitos; antibióticos antitumorales; derivados de platino; agentes de alquilación; agentes antimitóticos; inhibidores de la tubulina; inhibidores de la PARP, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la serina/treonina cinasa, inhibidores de la tirosina cinasa, inhibidores de la interacción proteína-proteína, inhibidores de RAF, inhibidores de MEK, inhibidores de ERK, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de los receptores ErbB, análogos de la rapamicina, inhibidores de BTK, inhibidores de CRM1 (por ejemplo, KPT185), moduladores de P53 (por ejemplo, Nutlins), antiangiogénicos (por ejemplo, axitinib, afiblertcept, sorafenib y regorafenib), amifostina, anagrelid, clodronat, filgrastina, interferón α, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfimer, 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxi-citidina, 2-metoxiestradiol, 2C4,3-aleutina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etyl-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, arglabina, arzoxifeno, atamestano,

5	atasentan, auristatina PE, ABT-199 (Venetoclax), ABT-263 (Navitoclax), AVL8, AZ10992, ABX-EGF, AMG-1792 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastin, AZD-2014, azacitidina, azaepitolina 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, brostallicina, busulfán, BYL-719, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxifaltatoplátnico, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflafotina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotriptaniso, cilengitida, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, inhibidores de la COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP-37, anticuerpos monoclonales CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorrubicina, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorrubicina, desoxirrubicina, desoxicofomicina, depsipéptido, desoxiepóthilone B, dexametasona, dexrazoxanet, diethylstilbestrol, diflomotecan, didox, DMDC, dolastatin 10, doranidazolo, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotretotide, efaproxiral, eflornithine, inhibidores del EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitrucin, epotilona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH3, etilcitidina, etiloestradiol, exatecan, mesilato de exatecan, exemestano, exisulind, fenretinida, figitumumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecan, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, inmunógeno G17DT, GMK, GPX-100, vacunas de péptido 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, ibrutumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), inmunol, indisulam, interferón α -2a, interferón α -2b, interferón α -2b pegilado, interleucina-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatino, irofulven, isohomohalicondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatino, lefunomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexidronam, LGD-1550, linezolid, luteo texafirina, 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, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, O6-bencilguanina, oblimersen, omeprazol, oncófago, oncoVEXGM-CSF, ormitplatino, 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 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, pemtrexed, pentix, perifosina, perifilalcohol, 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, pivaloyloximetilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119BAY 869766, RDEA-436, análogos de la rebecamicina, inhibidores del receptor tirosina quinasa (RTK), regorafenib, revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-Mab, rinfabato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecan, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicina, SAHA, sargramostim, satraplatino, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustin, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, escualamina, ácido suberanilohidroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporf in, tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexima, tazaroteno, tegafur, temozolamida, temilifeno, testosterone, propionato de testosterone, temilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, theralux, terarubicina, timafasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, triciribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocidina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, WX-UK1, WX-554, vectibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XI,-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, zolodronat, zosuquidar y combinaciones de los mismos.
30	El otro agente terapéutico puede comprender un análogo hormonal, un antihormonal o ambos seleccionados de tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona, octreotida y sus combinaciones; uno o más agonistas y/o antagonistas de la LHRH seleccionados entre acetato de goserelina, acetato de luprolida, pamoato de triptorelina y combinaciones de los mismos, y en los que los antagonistas de la LHRH se seleccionan entre Degarelix, Cetrorelix, Abarelix, Ozarelix, Degarelix y combinaciones de los mismos; uno o más inhibidores del factor de crecimiento seleccionados entre inhibidores de: factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), factor de crecimiento de fibroblastos (FCF), factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), factor de crecimiento epidérmico (FCE), factores de crecimiento similares a la insulina (FCI), factor de crecimiento epidérmico humano (CEH) (tal como HER2, HER3 y HER4) y factor de crecimiento de hepatocitos (FCH) uno o más inhibidores de la tirosina quinasa seleccionados entre cetuximab, gefitinib,
40	
45	
50	
55	
60	
65	

5 imatinib, lapatinib y trastuzumab, y combinaciones de los mismos uno o más inhibidores de la aromatasa seleccionados entre anastrozol, letrozol, lizarol, vorozol, exemestano, atamestano y combinaciones de los mismos; uno o más antimetabolitos antifolatos seleccionados entre metotrexato, raltitrexed y análogos de la pirimidina como 5-fluorouracilo, capecitabina y gemitabina uno o más antimetabolitos que sean análogos de purina y/o adenosina seleccionados de mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina, fludarabina y combinaciones de los mismos; uno o más antibióticos antitumorales seleccionados de antraciclinas, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina y combinaciones de los mismos uno o varios derivados del platino seleccionados entre cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y sus combinaciones; uno o varios agentes de alquilación seleccionados entre estramustina, mecloretamina, melfalán, 10 clorambucil, busulfán, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas y sus combinaciones nitrosoureas seleccionadas entre carmustina, lomustina, tiotepa y combinaciones de las mismas; agentes antimitóticos seleccionados entre alcaloides de Vinca y taxanos. Los taxanos pueden seleccionarse entre paclitaxel, docetaxel y combinaciones de los mismos. Los alcaloides de Vinca pueden seleccionarse entre vinblastina, vindesina, vinorelbina, vincristina y combinaciones de los mismos. El otro agente terapéutico puede comprender una o más epipodofilotoxinas 15 seleccionadas del grupo que consiste en etopósido y etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantrón y combinaciones de los mismos. El otro agente terapéutico puede comprender uno o más inhibidores de serina/treonina quinasa seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de PDK 1, inhibidores de B-Raf, inhibidores de mTOR, inhibidores de mTORC1, inhibidores de PI3K, inhibidores duales de mTOR/PI3K, inhibidores de STK 33, inhibidores de AKT, inhibidores de PLK 1, inhibidores de CDKs, inhibidores de Aurora quinasa, y combinaciones de los mismos. El otro agente terapéutico puede comprender uno o más inhibidores de tirosina quinasa 20 que sean inhibidores de PTK2/FAK. El otro agente terapéutico puede comprender uno o más inhibidores de la interacción proteína-proteína seleccionados de IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX y combinaciones de los mismos. El otro agente terapéutico puede comprender uno o más análogos de rapamicina seleccionados del grupo que consiste en everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus y combinaciones de los mismos. El otro agente terapéutico puede 25 comprender uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en amifostina, anagrelid, clodronat, filgrastina, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfimer, y combinaciones de los mismos. El otro agente terapéutico puede comprender uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxi-citidina, 2-metoxiestradiol, 2C4,3-aletilina, 30 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etyl-10-hidroxicamptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleukina, alitretinoína, allovectin-7, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aranosa, arglabina, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, ABT-199 (Venetoclax), ABT-263 (Navitoclax), 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), avastin, AZD-2014, azacitidina, azaepotilona B, 35 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, busulfano, BYL-719, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, 40 capecitabina, carboxifaltaloplatino, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflafotina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotrianireno, cilengitida, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, inhibidores COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP-37, anticuerpos monoclonales CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicina, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorubicina, desoxirubicina, desoxicofomicina, 45 depsipeptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotretida, efaproxiral, eflomitina, inhibidores del EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitrucin, epothilone B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etilicitidina, etiloestradiol, exatecan, mesilato de exatecan, exemestano, exisulind, fenretinida, fitigatumab, fluxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato 50 de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecan, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, inmunógeno G17DT, GMK, GPX-100, vacunas de péptido 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, 55 ibritumomab, idatrelxato, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), inmunol, indisulam, interferón α-2a, interferón α-2b, interferón pegilado α-2b, interleucina-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafamib, ipilimumab, iproplatino, irofulven, 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, lutecio texafirina, lometrexol, losoxantrona, LU 60 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, 06-bencilguanina, oblimersén, omeprazol, oncófago, oncoVEXG-CSF, 65 orniplatino, 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

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, perilalcohol, 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, pivoiloximetilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119BAY 869766, RDEA-436, análogos de la rebecamicina, inhibidores de la tirosina quinasa receptora (RTK), revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-Mab, rinfabato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecan, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sábarubicina, SAHA, sargramostim, satraplatino, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustin, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, escualamina, ácido suberanilohidroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporf in, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, temsilifeno, testosterona, propionato de testosterona, temsilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, theralux, terarubicina, timafasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocadesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, triciribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocidina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, WX-UK1, WX-554, vectibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zolodronat, zosuquidar y sus combinaciones.

20 El otro agente terapéutico puede comprender un esteroide, incluyendo dexametasona, prednisolona, metil prednisolona, prednisona, hidrocortisona, triamcinolona, betametasona y cortivazol. El otro agente terapéutico puede comprender un antiemético tal como agonistas del receptor 5-HT3 (por ejemplo, dolasetrón, graniestrón, ondanestrón, tropisetrón, palonosetrón y mirtazapina), agonistas dopamínergicos (por ejemplo, domperidona, olanzapina, droperidol, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina, alizaprida, proclorperazina y metoclopramida), antagonistas del receptor NK1 (por ejemplo, aprepitant y casopitant), antihistamínicos (tal como ciclizina, difenhidramina, dimenhidrínato, doxilamina, meclizina, prometazina, hidroxizina), cannabinoides (por ejemplo, cannabis, dronabinol, nabilona y sativex), benzodiazepinas (por ejemplo, midazolam y lorazepam), anticolinérgicos (por ejemplo, hioscina), trimetobenzamida, jengibre, emetrol, propofol, menta, muscimol y ajwain).

30 El otro agente terapéutico puede comprender un agente anticanceroso, que incluye un inhibidor mitótico tal como un taxano, por ejemplo un taxano seleccionado entre paclitaxel y docetaxel.

La composición farmacéutica puede incluir una imipridona, tal como ONC201, o un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y al menos un agente anticancerígeno, que puede incluir 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, clorambucil, cirolemicina, cisplatino, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, decitabina, dexormaplatino, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorrubicina, droloxiteno, dromostanolona, duazomicina, edatrexato, eflomitina, elsamitrucin, enloplatino, enpromato, epipropidina, epirubicina, erbuluzol, esorubicina, estramustina, etanidazol, etopósido, etoprina, fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fluoricitabina, fosquidona, fostriecina, fulvestrant, gemcitabina, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleucina II (IL-2, incluida la interleucina II recombinante o rIL2), interferón α -2a, interferón α -2b, interferón α -n1, interferón α -n3, interferón β -la, interferón gamma-1b, iproplatino, irinotecán, lanreotida, letrozol, leuprolida, liarozol, lometrexol, lomustina, losoxantrona, masoprocol, maytansina, hidrocloruro de mecloretamina, megestrol, acetato de melengestrol, melfalán, menogaril, mercaptopericina, metotrexato, metoprina, meturedepa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogillin, mitomalcin, mitomicina, mitosper, mitotane, mitoxantrone, mycophenolic acid, nelarabine, nocodazolo, nogalamicina, ormnplatín, oxisuran, paclitaxel, pegaspargase, peliomicina, pentamustina, peplomicina, perfosfamida, pipobromán, pipsulfán, 50 clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfimer, porfiromicina, prednimustina, procarbazina, puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, semustina, simtrazeno, esparfosato, esparsomicina, espirogermanio, espiromustina, espiroplatino, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, talisomicina, tamoxifeno, tecogalán, tegafur, teloxantrona, temoporfin, tenipósido, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, topotecán, toremifeno, trestolona, triciribina, trimetrexato, triptorelin, tubulozol, mostaza uracilo, 55 uredepa, vaproetida, verteporfina, vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, vinepidina, vinglicinato, vinleurosina, vinorelbina, vinrosidina, vinzolidina, vorozol, zeniplatino, zinostatina, zolodronato, zorrubicina y sus combinaciones.

Ejemplos de agentes anticancerígenos adecuados incluyen los descritos en The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed. de Goodman y Gilman, editado por Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman, McGraw Hill Professional, 2010.

60 La composición farmacéutica puede incluir una sal (por ejemplo, una mono-o di-sal) de una imipridona, por ejemplo ONC201, o un análogo de la misma y al menos otro agente terapéutico, en el que el otro agente terapéutico comprende un agente antiangiogénico, por ejemplo, bevacizumab. El agente antiangiogénico puede ser seleccionado de entre

5 afibercept, axitinib, angiotatina, endostatina, fragmento de prolactina 16kDa, péptidos de laminina, péptidos de fibronectina, inhibidores de la metaloproteinasa tisular (TIMP 1, 2, 3, 4), inhibidores del activador del plasminógeno (PAI-1, -2), factor de necrosis tumoral α , (dosis alta, in vitro), TGF- β 1, interferones (IFN- α , - β , γ), quimiocinas ELR-CXC, IL-12; SDF-1; MIG; factor plaquetario 4 (PF-4); IP-10, trombospondina (TSP), SPARC, 2-metoxiestradiol, 15 proteína relacionada con la proliferina, suramina, sorafenib, regorafenib, talidomida, cortisona, linomida, fumagilina (AGM-1470; TNP-470), tamoxifeno, retinoides, CM101, dexametasona, factor inhibidor de la leucemia (FIL), inhibidor de hedgehog y combinaciones de los mismos.

10 Una combinación farmacéutica puede incluir primero y segundo agentes terapéuticos en cualquier proporción deseada siempre que se siga produciendo el efecto sinérgico o cooperativo. La combinación farmacéutica sinérgica contiene preferentemente el primer y el segundo agentes terapéuticos en una proporción de aproximadamente 1:9 a 15 aproximadamente 9:1. La combinación farmacéutica sinérgica puede contener el primer y segundo agentes terapéuticos en una proporción de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 8:1, de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 7:1, de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 6:1, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3, o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1. La combinación sinérgica puede contener los agentes terapéuticos en una proporción aproximada de 1:1.

20 El segundo agente terapéutico puede ser seleccionado de entre Alopurinol, Trióxido de Arsénico, Azacitidina, Bortezomib, Bevacizumab, Capecitabina, Carboplatino, Celecoxib, Clorambucil, Clofarabina, Citarabina, Dacarbazina, Daunorubicina HCl, Docetaxel, Doxorubicina HCl, Flouxuridina, Gemcitabina HCl, Hidroxurea, Ifosfamida, Mesilato de Imatinib, Ixabepilona, Lenalidomida, Acetato de Megestrol, 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 El segundo agente terapéutico puede comprender un inhibidor multi-quinasa de molécula pequeña, *por ejemplo* sorafenib o regorafenib. El segundo agente terapéutico puede comprender un inhibidor de la vía Hedgehog, *por ejemplo* vismodegib. El segundo agente terapéutico puede incluir un fármaco seleccionado de la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2: Clases de medicamentos

Clases de medicamentos	Ejemplos
Análogos de las purinas	alopurinol, oxipurinol, clofarabina y tisopurina
Análogos de la pirimidina	5-fluorouracilo, Flouxuridina (FUDR), capecitabina, citarabina, 6-azauracilo (6-AU) y gemcitabina (Gemzar).
Inhibidores del proteasoma	bortezomib, carfilzomib, cediranib, disulfiram, epigalocatequina-3-galato, salinosporamida A, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, epoxomicina y MG132.
Antiangiogénico	bevacizumab, afibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, cabozantinib, axitinib, ponatinib, regorafenib, ranibizumab, lapatinib y vandetanib.
Antineoplásicos a base de platino	cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino, picoplatino, nedaplatino y triplatino.
Inhibidores de la COX-2	celecoxib, valdecoxib (Bextra), parecoxib (Dynastat), lumiracoxib, etoricoxib y rofecoxib.
Mostazas nitrogenadas	ciclofosfamida, clorambucil, uramustina, ifosfamida, melfalán, bendamustina y mustina.
Agentes alquilantes	ciclofosfamida, mecloretamina o mustina (HN2) (nombre comercial Mustardgen), uramustina o mostaza uracilo, melfalán, clorambucilo, ifosfamida, bendamustina, carmustina, lomustina, estreptozocina y busulfán.
Antraciclinas	Daunorubicina (Daunomicina), Daunorubicina (liposomal), Doxorubicina (Adriamicina), Doxorubicina (liposomal), Epirubicina, Idarubicina, Valrubicina y Mitoxantrona.
Taxanos	Paclitaxel (Taxol), Docetaxel (Taxotere) y paclitaxel unido a albúmina (Abraxane).

Inhibidor de la síntesis de nucleótidos	metotrexato, pralatrexato, hidroxiurea y 5-fluorodeoxiuridina, 3,4-dihidroxibencilamina.
Inhibidores de Bcr-abl	imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib.
Otros	trióxido de arsénico, talidomida, revlimid y mitotano.
Inhibidor de la topoisomerasa	amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, doxorrubicina, topotecán (Hycamtin), irinotecán (CPT-11, Camptosar), exatecán, lurtotecán, ST 1481, CKD 602, ICRF-193 y genisteína.
Inhibidores HDAC	Vorinostat (SAHA), Romidepsina (Istodax), Panobinostat (LBH589), Ácido valproico (como valproato de Mg), Belinostat (PXD101), Mocetinostat (MGCD0103), Abexinostat (PCI-24781), Entinostat (MS-275), SB939, Resminostat (4SC-201), Givinostat, Quisinostat (JNJ-26481585), CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215, ME-344, sulforafano, kevetrina y ATRA.
Inhibidores multicinasa	sorafenib, regorafenib y vandetanib.
Terapias hormonales	tamoxifeno, toremifeno, Arimidex (anastrozol), Aromasin (exemestano), Femara (letrozol) y Fulvestrant (Faslodex).
Inhibidores de la señalización Hedgehog	vismodegib, BMS-833923, IPI-926, LDE-225, PF-04449913, LEQ 506 y TAK-441.
Inhibidores de puntos de control	Opdivo (nivolumab), Durvalumab (Medi4736), Keytruda (pembrolizumab, MK3475), BGB-A317, AMP-224, PDR001, REGN 281, Atezolizumab (MPDL3280A), Pidilizumab (BMS-936559, CT-011, ONO-4538), Avelumab (MSB0010718 C), Yervoy (ipilimumab), tremelimumab
Inhibidores de BCL2	AT-101, inhibidor de Bcl-2/xL, Navitoclax (ABT-263), Venetoclax (ABT-199), Apogossypol, PTN1258, obatoclax, G3139

El segundo agente terapéutico puede incluir fármacos que se dirigen a los receptores del ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (LIART). El segundo agente terapéutico puede incluir un LIART recombinante o un anticuerpo agonista que activa uno o más receptores LIART. El segundo agente terapéutico puede incluir uno o más anticuerpos o LIART recombinante que activan la señalización por DR4, DR5 o ambos. El segundo agente terapéutico puede incluir uno o más de AMG-655, LBY-135, mapatumumab, lexatumumab, Apomab y rhApo2L/TRAIL. El segundo agente terapéutico puede incluir un agente activo seleccionado de entre Campototecina, 5-FU, capecitabina, cisplatino, doxorrubicina, irinotecán, paclitaxel, cisplatino, bortezomib, BH3I-2, rituximab, radiación, triterpenoides, sorafenib, gemcitabina, inhibidores HDAC, carboplatino, T-101 (un derivado del gisopil), ABT-263, ABT-737 y GX-15-070 (obatoclax), vorinostat, cetuximab, panitumumab, bevacizumab, ganitumab, interferón gamma, sorafenib, antagonistas XIAP, antagonistas Bcl-2 y miméticos Smac.

VI. Dosis

Una composición farmacéutica puede comprender una imipridona, tal como ONC201, o un análogo del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis que oscila entre aproximadamente 40, 50, 60 o 100 mg y aproximadamente 2000 mg; entre aproximadamente 4, 5, 6 o 10 mg y aproximadamente 200 mg; o entre aproximadamente 0,4, 0,5, 0,6 o 1 mg y aproximadamente 20 mg, en la que el peso puede basarse en el compuesto en su forma de base libre. Una composición farmacéutica puede comprender una imipridona, tal como ONC201, o un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un nivel de dosis que oscila entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, o 2000 mg; de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, y 200 mg; o de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 mg; y/o una dosis de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 o 2000 mg; de unos 4 mg a unos 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 mg; o de unos 0.4 mg a aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 mg; y/o una dosis de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 o 2000 mg; de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 mg; o de aproximadamente 0,6 mg a aproximadamente 2, 3, 4, 5 mg.6 mg a aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o

20 mg; y/o una dosis de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 mg o 2000 mg; de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 mg; o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 mg. Una composición farmacéutica puede comprender una imipridona, como ONC201, o un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un nivel de dosis que oscila entre unos 200 mg y unos 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, o 2000 mg; entre unos 20 mg y unos 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, o 200 mg; o de unos 2 mg a unos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 mg, sobre la base del compuesto en su forma de base libre; y/o un nivel de dosis que oscile entre unos 400 mg a unos 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, o 2000 mg; de unos 40 mg a unos 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 mg; o de unos 4 mg a unos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 mg basados en el compuesto en su forma de base libre. Una composición farmacéutica puede comprender una imipridona, tal como ONC201, o un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 60, 70, 80, 90 o 100 mg; de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 70, 80, 90 o 100 mg; de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80, 90 o 100 mg; de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 90 o 100 mg; de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 100 mg; de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 6, 7, 8, 9 o 10 mg; de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 7, 8, 9 o 10 mg; de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 8, 9 o 10 mg; de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 9 o 10 mg; de aproximadamente 9 mg a aproximadamente 10 mg; de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 0,6 mg. 5 mg a aproximadamente 0,6, 0,7, 0,5 mg a aproximadamente 0,5 mg. 8, 0,9 o 1 mg; de aproximadamente 0,6 mg a aproximadamente 0,7, 0,8, 0,9 o 1 mg; de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 0,8, 0,9 o 1 mg, de aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 0,9 o 1 mg; o de aproximadamente 0,9 mg a aproximadamente 1 mg.

Una composición farmacéutica puede comprender una imipridona, tal como ONC201, o un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una dosis que varía de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg; de 0,1 mg/kg a aproximadamente 4 mg/kg; o de 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,40 mg/kg; tales como una dosis que oscile entre aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 mg/kg y aproximadamente 10, 20, 30 ó 40 mg/kg; entre aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ó 19 mg/kg y aproximadamente 20, 30 ó 40 mg/kg; de aproximadamente 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 ó 29 mg/kg a aproximadamente 30 ó 40 mg/kg; de aproximadamente 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 ó 39 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg; de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 o 0,9 mg/kg hasta aproximadamente 1, 2, 3 o 4 mg/kg; desde aproximadamente 1,00, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 o 1,9 mg/kg a aproximadamente 2, 3 o 4 mg/kg; de aproximadamente 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8 o 2,9 mg/kg a aproximadamente 3 o 4 mg/kg; o de aproximadamente 3,0, 3,1, 3,7, 3,8 o 0,9 mg/kg a aproximadamente 1,2, 3 o 4 mg/kg; o de aproximadamente 3,0, 3,1, 3,7, 3,8 o 0,9 mg/kg a aproximadamente 1,2, 3 o 4 mg/kg. 0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8 o 3,9 mg/kg a aproximadamente 4 mg/kg; desde aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08 o 0,09 mg/kg a aproximadamente 0,10, 0,20, 0,30 o 0,40 mg/kg; de aproximadamente 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18 o 0,19 mg/kg a aproximadamente 0,20, 0,30 o 0,40 mg/kg; de aproximadamente 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28 o 0,29 mg/kg a aproximadamente 0,30 o 0,40 mg/kg; o de aproximadamente 0,30, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38 o 0,39 mg/kg a aproximadamente 0,40 mg/kg.

Una composición farmacéutica puede comprender una imipridona, tal como ONC201, o un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una dosis que oscila entre aproximadamente 37,5 mg/m² a aproximadamente 1500 mg/m²; de aproximadamente 3,75 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m²; o de aproximadamente 0,4 mg/m² a aproximadamente 15 mg/m². Una composición farmacéutica puede comprender una imipridona, como ONC201, o un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una dosis que oscila entre aproximadamente 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, 1000, 1005, 1010, 1015, 1020, 1025, 1030, 1035, 1040, 1045, 1050, 1055, 1060, 1065, 1070, 1075, 1080, 1085, 1090, 1095, 1100, 1105, 1110, 1115, 1120, 1125, 1130, 1135, 1140, 1145, 1150, 1155, 1160, 1165, 1170, 1175, 1180, 1185, 1190, 1195, 1200, 1205, 1210, 1215, 1220, 1225, 1230, 1235, 1240, 1245, 1250, 1255, 1260, 1265, 1270, 1275, 1280, 1285, 1290, 1295, 1300, 1305, 1310, 1315, 1320, 1325, 1330, 1335, 1340, 1345, 1350, 1355, 1360, 1365, 1370, 1375, 1380, 1385, 1390, 1395, 1400, 1405, 1410, 1415, 1420, 1425, 1430, 1435, 1440, 1445, 1450, 1455, 1460, 1465, 1470, 1475, 1480, 1485, 1490, 1495 mg/m² a aproximadamente 1500 mg/m²; de aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,

112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, o 149 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m²; o de aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 111, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14 o 14.5 mg/m² a unos 15 mg/m².

5 **VII. Formas de dosificación**

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso con los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden formularse en una forma de dosificación que puede administrarse a un paciente. Una composición farmacéutica puede estar en forma de unidad de dosificación oral o unidad de dosificación parenteral. Una composición farmacéutica puede presentarse en forma de unidad de dosificación oral. Una unidad de dosificación oral puede estar 10 fraccionada en varias dosis más pequeñas, que se administran a un individuo durante un periodo de tiempo predeterminado con el fin de reducir la toxicidad del agente terapéutico administrado. Una unidad de dosificación oral puede ser administrada por medio de una tableta o cápsula que comprende una formulación de liberación controlada que puede incluir una pluralidad de partículas, gránulos, pellets, minitabletas o tabletas. La composición farmacéutica puede presentarse en forma de unidad de dosificación parenteral. La composición farmacéutica puede ser 15 seleccionada del grupo que consiste en unidades de dosificación intravenosa (IV), subcutánea (SC) e intramuscular (M), rectal (PR) y unidades de dosis transdermales. La composición farmacéutica puede estar en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en soluciones estériles, suspensiones, supositorios, tabletas y cápsulas. La composición puede estar en una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que consiste en una 20 tableta, cápsula, pastilla, jarabe, líquido, suspensión y elixir. La composición puede estar en una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que consiste en tabletas, cápsulas de cubierta dura, cápsulas de gelatina blanda, perlas, gránulos, agregados, polvos, geles, sólidos y semisólidos.

Las composiciones farmacéuticas para uso en los procedimientos que se describen en la presente memoria descriptiva pueden incluir composiciones dermatológicas adaptadas para administración tópica cutánea. Por ejemplo, las 25 composiciones dermatológicas pueden incluir un medio cosmética o farmacéuticamente aceptable. Las composiciones dermatológicas para administración tópica pueden incluir pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes, potenciadores de la piel y similares y, por lo tanto, pueden utilizarse. Ejemplos de potenciadores adecuados son éteres tales como el éter monoetílico de dietilenglicol (disponible 30 comercialmente como TRANSCUTOL®) y el éter monometílico de dietilenglicol; tensioactivos tales como laurato sódico, lauril sulfato sódico, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, Poloxamer (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80) y lecitina (US Pat. 4.783.450); alcoholes tales como etanol, propanol, octanol, alcohol bencílico; polietilenglicol y sus ésteres tales como monolaurato de polietilenglicol; amidas y otros compuestos nitrogenados tales como urea, dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina; terpenos; alcanos; y ácidos orgánicos, en particular ácido cítrico y ácido succínico. 35 AZONE® y sulfóxidos como DMSO y C10MSO también pueden utilizarse, pero son menos preferentes.

La composición farmacéutica puede estar en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en formas de liberación sostenida, formas de liberación controlada, formas de liberación retardada y formas de liberación de respuesta.

40 **VIII. Procedimientos de utilización**

Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva tienen utilidad en el tratamiento de muchas enfermedades y condiciones, incluyendo el cáncer (por ejemplo, colorectal, de cerebro y glioblastoma). Las 45 composiciones y procedimientos que se describen en la presente memoria descriptiva pueden ser utilizadas para el tratamiento de enfermedades tales como melanoma ocular, tumor desmoplásico de células redondas, condrosarcoma, enfermedad leptomenial, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma corticosuprarrenal, cánceres relacionados con el SIDA, linfoma relacionado con el SIDA, cáncer anal o rectal, cáncer de apéndice, astrocitomas y tumor teratoide/rabdoide atípico. Las composiciones y procedimientos aquí 50 descritos pueden usarse para tratar enfermedades tales como Carcinoma de Células Basales, Síndrome de Nevo de Células Basales, Síndrome de Gorlin-Nevus, Cáncer de Conducto Biliar, Cáncer de Vejiga, Cáncer Óseo, Osteosarcoma e Histiocitoma Fibroso Maligno, Tumor Cerebral, Cáncer de Mama, Tumores Bronquiales, Linfoma de Burkitt y Tumores de Médula Espinal. Las composiciones y procedimientos aquí descritos pueden usarse para tratar 55 enfermedades tales como Tumor Carcinoide, Carcinoma de Primario Desconocido, Tumor Teratoide/Rabdoide Atípico del Sistema Nervioso Central, Enfermedad Leptomenígea, Tumores Embriónarios 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 Células T (incluido el síndrome de Sezary y la micosis fungoide (MF)). Las 60 composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser utilizadas para tratar enfermedades tales como tumores embrionarios del sistema nervioso central, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, tumores de la familia del sarcoma de Ewing, tumor desmoplásico de células redondas, condrosarcoma, tumor extracranial de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer extrahepático de las vías biliares y cáncer ocular, incluidos el melanoma intraocular y el retinoblastoma. Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser utilizadas para tratar enfermedades tales como Cáncer de Vesícula

Biliar, Cáncer Gástrico (Estómago), Tumor Carcinoide Gastrointestinal, Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST), Tumor de Células Germinales, Tumor Trofoblástico Gestacional y Glioma. Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser utilizadas para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en Leucemia de Células Peludas, Cáncer de Cabeza y Cuello, Cáncer Hepatocelular (Hígado), Histiocitosis, Linfoma de Hodgkin y Cáncer Hipofaríngeo. Las composiciones y procedimientos aquí descritos pueden utilizarse para tratar enfermedades como el Sarcoma de Kaposi y el Cáncer de Riñón (Células Renales). Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser utilizadas para tratar enfermedades tales como histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, incluido el cáncer de pulmón no microcítico y el cáncer de pulmón microcítico, linfoma no Hodgkin y linfoma primario del sistema nervioso central. Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser utilizadas para tratar enfermedades tales como macroglobulinemia de Waldenström (linfoma linfoplasmocitario), Histiocitoma fibroso maligno óseo y osteosarcoma, Meduloblastoma, Medulopatelioma, Melanoma, Carcinoma de células de Merkel, Mesotelioma, Cáncer escamoso metastásico de cuello con primario oculto, 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. Las composiciones y los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden utilizarse para tratar el cáncer. Las composiciones y procedimientos aquí descritos pueden utilizarse para tratar enfermedades como el cáncer de cavidad nasal y seno paranasal, el cáncer nasofaríngeo y el neuroblastoma. Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser utilizadas para tratar enfermedades tales como Cáncer Oral, Cáncer de Labio y Cavidad Oral, Cáncer Orofaríngeo, Osteosarcoma e Histiocitoma Fibroso Maligno de Hueso, Cáncer de Ovario, Tumor de Células Germinales de Ovario, Cáncer Epitelial de Ovario y Tumor de Ovario de Bajo Potencial Maligno. Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser utilizadas para tratar enfermedades tales como cáncer de páncreas, papilomatosis, cáncer de senos paranasales y cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, tumores parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor hipofisario, blastoma pleuropulmonar, embarazo y cáncer de mama, linfoma primario del sistema nervioso central y cáncer de próstata. Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser utilizadas para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en Cáncer rectal, Cáncer de células renales (riñón), Pelvis renal y uréter, Carcinoma del tracto respiratorio que implica el gen NUT en el cromosoma 15, Retinoblastoma y Rabdomiosarcoma. Las composiciones y procedimientos aquí descritos pueden utilizarse para tratar el cáncer de próstata de alto grado, el cáncer de próstata de grado medio o el cáncer de próstata de bajo grado. Las composiciones y procedimientos aquí descritos pueden utilizarse para tratar el cáncer de próstata resistente a la castración. Las composiciones y procedimientos aquí descritos pueden utilizarse para tratar un tumor del sistema nervioso, como un tumor del sistema nervioso central. Las composiciones y procedimientos aquí descritos pueden utilizarse para tratar un tumor del sistema nervioso periférico. Las composiciones y procedimientos aquí descritos pueden utilizarse para tratar un paraganglioma. Las composiciones y procedimientos aquí descritos pueden utilizarse para tratar un feocromocitoma.

En modelos *in vitro*, en modelos animales y en ensayos clínicos en humanos que ONC201 (compuesto (1)) tiene amplia actividad anticancerígena, baja toxicidad incluyendo pocos efectos adversos, o ninguno, baja genotoxicidad y alta biodisponibilidad incluyendo biodisponibilidad oral. Estas características permiten que el ONC 201 y varios análogos sean especialmente adecuados para pacientes pediátricos. Estas características también hacen que ONC 201 y varios análogos sean especialmente adecuados para el tratamiento crónico, para pacientes de alto riesgo y para garantizar respuestas duraderas o una enfermedad estable o para prevenir la recurrencia de la enfermedad.

Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser utilizadas para tratar un cáncer pediátrico (*por ejemplo* tumores sólidos pediátricos, sarcomas pediátricos, sarcomas de Ewing pediátricos, gliomas pediátricos, cánceres del sistema nervioso central pediátrico, neuroblastoma pediátrico leucemia pediátrica y linfoma pediátrico).

Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden utilizarse para tratar un trastorno proliferativo de la piel tal como la psoriasis. Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser utilizadas para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en Cáncer de Glándulas Salivales, Sarcoma, Síndrome de Sézary, Cáncer de Piel, Cáncer Ocular, Carcinoma de Piel, Cáncer de Intestino Delgado, Sarcoma de Tejidos Blandos, Carcinoma de Células Escamosas, Cáncer Escamoso de Cuello con Primario Oculto y Tumores Neuroectodérmicos Primitivos Supratentoriales. Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser utilizadas para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en Linfoma de Células T, Cáncer Testicular, Cáncer de Garganta, Timoma y Carcinoma Tímico, Cáncer de Tiroides, Cáncer de Células de Transición de la Pelvis Renal y Uréter, y Tumor Trofoblástico Gestacional. Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser utilizadas para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en Carcinoma de Sitio Primario Desconocido, Cáncer de Sitio Primario Desconocido, Cánceres Inusuales de la Infancia, Cáncer de Células de Transición de la Pelvis Renal y el Uréter, Cáncer Uretral y Sarcoma Uterino. Las composiciones y procedimientos aquí descritos pueden utilizarse para tratar el cáncer seleccionado del grupo que consiste en Cáncer Vaginal y Cáncer Vulvar. Las composiciones y procedimientos aquí descritos pueden usarse para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en Tumor de Wilms y Cáncer de la Mujer.

Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden utilizarse como terapia de primera línea (a veces denominada terapia primaria), terapia de segunda línea o terapia de tercera línea. Las composiciones y procedimientos aquí descritos pueden utilizarse como terapia de rescate. El término "terapia de rescate", hace referencia a un agente terapéutico que puede tomarse con cualquier régimen después de que el régimen de tratamiento inicial de un individuo haya fracasado o después de que la afección del individuo no haya respondido a un tratamiento inicial. Las composiciones y procedimientos aquí descritos pueden utilizarse como terapia de rescate, por ejemplo, cuando las composiciones se utilizan como agente de rescate para contrarrestar la acción de un tratamiento inicial o como agente de rescate que se administra a un individuo que ha desarrollado resistencia a un tratamiento estándar o inicial. Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser utilizadas como una terapia neoadyuvante que puede comprender la administración de uno o más de los agentes terapéuticos aquí descritos a un individuo antes de un tratamiento principal o de primera línea. La terapia neoadyuvante puede reducir el tamaño o la extensión del cáncer que se está tratando antes de que se administre un tratamiento principal o de primera línea al individuo sometido a tratamiento. Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser utilizadas como una terapia adyuvante que puede comprender la administración de uno o más agentes terapéuticos descritos en la presente memoria descriptiva a un individuo, en el que el uno o más agente terapéutico que modificar el efecto de otros agentes terapéuticos que ya se administran al individuo o se administran simultáneamente al individuo o posteriormente administrado al individuo.

Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden presentar una probabilidad reducida de interacciones medicamentosas. Una imipridona, tal como ONC201, o un análogo del mismo puede ser eliminada del organismo del paciente antes de que pueda interactuar con otro agente farmacéuticamente activo.

Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden presentar niveles de toxicidad que facilitan las combinaciones con otros agentes farmacéuticos.

Los procedimientos y composiciones descritos en la presente memoria descriptiva no se limitan a una especie animal particular. Un individuo tratado de acuerdo con los procedimientos y utilizando las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva, puede ser mamífero o no mamífero. Un mamífero individuo mamífero incluye, pero no se limita a, un humano; un primate no humano; un roedor tal como un ratón, una rata o una cobaya; un animal doméstico tal como un gato o un perro; un caballo, una vaca, un cerdo, una oveja, una cabra o un conejo. Un individuo no mamífero incluye, pero no se limita a, un ave tal como un pato, ganso, pollo o pavo. El individuo puede ser un ser humano. En una realización, los individuos pueden ser de ambos sexos y de cualquier edad. La composición y los procedimientos también pueden utilizarse para prevenir el cáncer. La composición y los procedimientos también pueden utilizarse para estimular el sistema inmunitario.

Los procedimientos y composiciones descritos en la presente memoria descriptiva no se limitan a una edad particular del individuo. Un individuo tratado de acuerdo con los procedimientos y utilizando las composiciones aquí descritas puede tener más de 50 años, más de 55 años, más de 60 años o más de 65 años. Un individuo tratado de acuerdo con los procedimientos y utilizando las composiciones aquí descritas puede tener menos de 50 años, menos de 55 años, menos de 60 años o menos de 65 años.

Un individuo tratado de acuerdo con los procedimientos y utilizando las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva, puede ser mamífero o no mamífero. El paciente pediátrico puede ser menor de 18 años, menor de 17 años, menor de 16 años, menor de 15 años, menor de 14 años, menor de 13 años, menor de 12 años, menor de 11 años, menor de 10 años, menor de 9 años, menor de 8 años, menor de 7 años, menor de 6 años, menor de 5 años, menor de 4 años, menor de 3 años, menor de 2 años, menor de 1 año, menor de 12 meses, menor de 11 meses, menor de 10 meses, menor de 9 meses, menor de 8 meses, menor de 7 meses, menor de 6 meses, menor de 5 meses, menor de 4 meses, menor de 3 meses, menor de 2 meses, menor de 1 mes, menor de 4 semanas, menor de 3 semanas, menor de 2 semanas, menor de 1 semana, menor de 7 días, menor de 6 días, menor de 5 días, menor de 4 días, menor de 3 días, menor de 2 días o menor de 1 día. El paciente pediátrico puede ser un neonato. El paciente pediátrico puede haber nacido prematuramente.

El paciente tiene menos de 45 kg de peso, menos de 40 kg de peso, menos de 35 kg de peso, menos de 30 kg de peso, menos de 25 kg de peso, menos de 20 kg de peso, menos de 15 kg de peso, menos de 14 kg de peso, menos de 10 kg de peso, menos de 5 kg de peso, menos de 4 kg de peso, menos de 3 kg de peso, menos de 2 kg de peso o menos de 1 kg de peso.

El individuo puede haber recibido al menos un agente terapéutico previo, tal como al menos dos, al menos tres, o al menos cuatro agentes terapéuticos previos. El agente terapéutico previo puede ser ibrutinib, bortezomib, carfilzomib, temozolomida, bevacizumab, ciclofosfamida, hidroxidaunorrubícina, vincristina, prednisona, citarabina, cisplatino, rituximab, 5-fluorouracilo, oxaliplatino, leucovorina o lenalidomida.

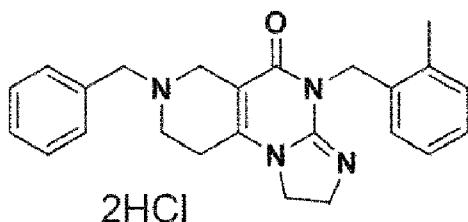
El individuo puede haber sido tratado con radiación, cirugía y/o terapia de células T adoptiva.

El cáncer puede ya no responder al tratamiento con ibrutinib, bortezomib, carfilzomib, temozolomida, bevacizumab, ciclofosfamida, hidroxidaunorrubícina, vincristina, prednisona, citarabina, cisplatino, rituximab, 5-fluorouracilo, oxaliplatino, leucovorina, lenalidomida, radiación, cirugía o una combinación de los mismos.

Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden tener una relación dosis-respuesta en células cancerosas que es diferente de la relación dosis-respuesta del mismo compuesto y composiciones en células normales. La relación dosis-respuesta de ONC201 sobre la proliferación y la muerte celular en células normales y tumorales se determinó midiendo la viabilidad celular tras el tratamiento con ONC201 a diversas concentraciones 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 primaria de glioblastoma humano (U87). Y las células normales analizadas incluían fibroblastos de prepucio humano (HFF), células de fibroblastos de pulmón fetal humano (MRC-5) y una línea celular de fibroblastos de pulmón humano (WI-38). La doxorubicina se utilizó como control positivo a 1 µg/mL en fibroblastos normales. La viabilidad celular de las células normales ensayadas es de al menos aproximadamente el 75% a una concentración de compuesto de aproximadamente 1-5 mg/mL de ONC201, mientras que la viabilidad de las células tumorales es significativamente menor (por ejemplo en o por debajo del 50%) a la misma concentración de ONC201. Además, a medida que la concentración del ONC201 aumenta por encima de unos 5 mg/mL la viabilidad de las células tumorales cae por debajo del 25%, mientras que la viabilidad de las células normales se mantiene en torno al 75%. Los ensayos de viabilidad celular en células de fibroblastos de pulmón fetal humano (MRC-5) tras 72 horas de tratamiento con el compuesto (1) (5 µM) o DMSO y el periodo de recuperación indicado en medio completo libre de fármaco tras el tratamiento. Se observó recuperación celular con ONC201, pero no con DMSO.

Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden tener utilidad en el tratamiento del cáncer en un individuo, tal como un individuo humano. El procedimiento de tratamiento puede comprender la administración a un individuo que necesite dicho tratamiento, una cantidad farmacéuticamente eficaz de una imipridona, como ONC201, o un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un portador farmacéuticamente aceptable.

El procedimiento de tratamiento comprende administrar a un individuo que necesita tal tratamiento: (i) un primer agente terapéutico que incluye una imipridona, tal como ONC201, o un análogo del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con (ii) un segundo agente terapéutico, en el que el primer y el segundo agentes terapéuticos se administran simultánea o secuencialmente. El segundo agente terapéutico puede ser cualquier agente terapéutico adecuado, incluido cualquier agente farmacéuticamente activo descrito en el presente documento. Una sal de ONC201 farmacéuticamente aceptable incluye la sal dihidrocloruro siguiente:



Se entiende que una sal dihidrocloruro del ONC201, o un análogo del mismo (incluyendo un compuesto de la fórmula (10)), o una dihidrocloruro alternativa del mismo aparente a partir de la enseñanza de la presente divulgación, puede sustituirse por el ONC201, o un análogo del mismo en una composición o régimen de dosificación descrito en la presente.

El procedimiento de tratamiento comprende administrar una combinación farmacéutica sinérgica, ya sea simultánea o secuencialmente, a un individuo que necesita tal tratamiento, en el que la combinación farmacéutica sinérgica comprende (i) un primer agente terapéutico que comprende una imipridona, tal como ONC201, o un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un segundo agente terapéutico. El procedimiento de tratamiento comprende administrar a un individuo que necesita tal tratamiento, ya sea simultánea o secuencialmente, cantidades terapéuticamente sinérgicas eficaces del primer agente terapéutico en combinación con el segundo agente terapéutico. El procedimiento de tratamiento comprende administrar a un individuo que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz del primer agente terapéutico en combinación con una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico, en el que la combinación proporciona un efecto sinérgico en el tratamiento *in vivo* de un cáncer sensible a la combinación, y en el que el primer y el segundo agentes terapéuticos se administran simultánea o secuencialmente. El procedimiento de tratamiento comprende administrar a un individuo que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz del primer agente terapéutico en combinación con una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico, en el que la combinación proporciona un efecto sinérgico en el tratamiento *in vivo* de una enfermedad mínima residual sensible a la combinación, y en el que el primer y segundo agentes terapéuticos se administran simultánea o secuencialmente. El segundo agente terapéutico puede administrarse antes o con anterioridad al primer agente terapéutico.

El tratamiento puede dirigirse a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en tumores sólidos, tumores líquidos, linfomas, leucemias o mielomas.

El tratamiento puede dirigirse a un tumor sólido, en el que el tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en: Cáncer de cuello de útero, Cáncer de endometrio, Tumor extracranial de células germinales; Tumor extragonadal de células germinales; Tumor de células germinales; Tumor trofoblástico gestacional; Cáncer de ovario, Tumor de células

germinales de ovario, Cáncer epitelial de ovario y Tumor de ovario de bajo potencial maligno; Cáncer de pene, Cáncer de próstata; Embarazo y Cáncer de Mama; Cáncer de Próstata de Alto Grado; Cáncer de Próstata de Grado Medio; Cáncer de Próstata de Bajo Grado; Cáncer de Próstata Resistente a la Castración; Cáncer de Mama; Cáncer de 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), Pelvis Renal y Uréter; Carcinoma Basocelular; Síndrome de Nevus Basocelular, 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; Tumores de la familia del sarcoma de Ewing; Tumor desmoplásico de células redondas; Condrosarcoma, Sarcoma de Kaposi, Rabdomiosarcoma; Tumores de la médula espinal, Enfermedad leptomenígea, Tumores embrionarios del sistema nervioso central, Cordoma, Tumores embrionarios del sistema nervioso central, Ependimoblastoma, Ependimoma, Neuroblastoma; Tumores Parenquimatosos Pineales de Diferenciación Intermedia, Pineoblastoma; Carcinoma Adrenocortical; Cáncer Óseo, Osteosarcoma; Histiocitoma Fibroso Maligno Óseo y Osteosarcoma; Osteosarcoma e Histiocitoma Fibroso Maligno Óseo; Tumor Carcinoide, Carcinoma de Origen Primario Desconocido, Tumores Bronquiales, Cáncer de Pulmón, Blastoma Pleuropulmonar; Carcinoma del tracto respiratorio con afectación del gen NUT del cromosoma 15, Astroцитomas, Tumor teratoideo/rabdoide atípico; Tumor teratoideo/rabdoide atípico del sistema nervioso central, Craneofaringioma, Glioma, Cáncer cerebral, Meduloblastoma, Medulopatelioma, Tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales; Tumor hipofisario; Cáncer gástrico (de estómago), Tumor carcinoide gastrointestinal, Tumor del estroma gastrointestinal (GIST), Cáncer de vejiga, Cáncer anal o rectal, Cáncer de apéndice, Cáncer de esófago, Cáncer de hipofaringe; Cáncer de laringe, Cáncer de labio y cavidad oral, Cáncer escamoso metastásico de cuello con tumor primario oculto, Cáncer de boca, Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales, Cáncer nasofaríngeo, Cáncer oral, Cáncer de labio y cavidad oral, Cáncer orofaríngeo, Cáncer de senos paranasales y cavidad nasal, Cáncer de faringe; Cáncer de cabeza y cuello, y Mesotelioma.

5 El procedimiento de tratamiento puede dirigirse a un linfoma seleccionado del grupo que consiste en: Linfoma difuso de células B grandes, Linfoma relacionado con el SIDA, Linfoma cutáneo de células T, Síndrome de Sezary, Micosis fungoide (MF); Histiocitosis; Linfoma de Burkitt, y Linfoma del Sistema Nervioso Central; Linfoma no Hodgkin, y Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central, Linfoma de Hodgkin, Macroglobulinemia de Waldenström; Micosis Fungoide; Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central; Linfoma Linfoplasmocítico, y Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central.

10 10 El procedimiento de tratamiento puede dirigirse a un linfoma no Hodgkin (LNH) seleccionado del grupo que consiste en: linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma de zona marginal, linfoma linfocítico pequeño, LNH lipoplasmocítico, macroglobulinemia de Waldenstrom y linfomas cutáneos.

15 15 El procedimiento de tratamiento puede dirigirse a una leucemia seleccionada 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.

20 20 El procedimiento de tratamiento puede dirigirse a una leucemia aguda seleccionada del grupo que consiste en: leucemia linfocitaria aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásico y enfermedad mieloproliferativa.

25 25 40 El proceso de tratamiento puede dirigirse a un mieloma seleccionado del grupo que consiste en: Mieloma IgA; Mieloma IgG; Mieloma IgM; Mieloma IgD; Mieloma IgE; Mieloma de cadenas ligeras; Mieloma no secretor; leucemia de fase blástica, cariotipo complejo; Mieloma múltiple/Neoplasia de células plasmáticas, Mieloma múltiple, Síndromes mielodisplásicos, Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas y Trastornos mieloproliferativos.

30 30 45 El procedimiento de tratamiento puede dirigirse a un tumor del sistema nervioso periférico. El procedimiento de tratamiento puede dirigirse a un paraganglioma. El procedimiento de tratamiento puede dirigirse a un feocromocitoma.

35 35 50 El tratamiento del cáncer puede comprender la prevención del crecimiento tumoral en un individuo canceroso. El tratamiento del cáncer puede comprender la prevención de la formación de metástasis cancerosas en un individuo con cáncer. El tratamiento del cáncer puede comprender el tratamiento dirigido de la enfermedad residual mínima en un individuo con cáncer que se sabe que tiene la enfermedad residual mínima en un cáncer o en un individuo con riesgo de tener la enfermedad residual mínima.

40 40 55 Esto podría estar indicado después del tratamiento del tumor primario por medio de cirugía y/o después de que la quimioterapia (radioterapia) se haya iniciado o se haya determinado que es eficaz. Las células tumorales diseminadas pueden estar en estado latente y a menudo no pueden ser atacadas por la quimioterapia (radioterapia). Un paciente tratado de este modo se encuentra aparentemente en un estado curado, y se denomina "enfermedad residual mínima". No obstante, las células tumorales latentes tienen potencial para formar metástasis si se convierten en células metastatizantes debido a un estímulo de crecimiento tras un estado latente más prolongado.

45 45 55 El término "enfermedad residual mínima" denota un pequeño número de células cancerosas que permanecen en un individuo durante el tratamiento o después del tratamiento cuando el individuo está en remisión (no muestra síntomas

o signos de la enfermedad). Los procedimientos descritos en la presente memoria se aplican preferentemente a una forma de las enfermedades enumeradas en la presente memoria, incluidas las formas adultas e infantiles de estas enfermedades.

5 El procedimiento de tratamiento puede ser útil para tratar enfermedades autoinmunes, tales como la alopecia areata, los antifosfolípidos, las hepatitis autoinmunes, la enfermedad celíaca, la diabetes tipo 1, la enfermedad de Graves, el síndrome de Guillain-Barré, la enfermedad de Hashimoto, la anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria intestinal, miopatías inflamatorias, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico y vitíligo.

10 El procedimiento de tratamiento puede ser útil para tratar trastornos autoinmunes e inflamatorios del sistema nervioso periférico tales como la esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig), basados en diversas causas tales como trastornos metabólicos que incluyen diabetes, deficiencias de vitaminas B12 y folato, medicamentos de quimioterapia y medicamentos utilizados para tratar el VIH, venenos que causan daños en los nervios periféricos, cánceres que desarrollan neuropatías periféricas así como síndromes paraneoplásicos, abuso de alcohol, la enfermedad renal crónica, las lesiones que causan compresión en los nervios y otras lesiones, infecciones tales como la enfermedad de Lyme, el síndrome de Guillain Barre, la enfermedad del tejido conjuntivo, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjogren, el lupus eritematoso sistémico, ciertas afecciones inflamatorias como la sarcoidosis, la enfermedad celíaca, enfermedades hereditarias tales como el síndrome del diente de charcot marie, la ataxia de Friedreich, y/o idiopáticas en las que no se encuentra una causa específica pero los mecanismos inflamatorios y/o autoinmunes son la causa de la aparición.

15 20 El procedimiento de tratamiento puede ser útil para tratar trastornos autoinmunes e inflamatorios con manifestaciones oculares. Dichas manifestaciones oculares incluyen, entre otras, el penfigoide cicatricial ocular, la úlcera corneal de Mooren, diversas formas de uveítis, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la poliarteritis nodosa, la policondritis recidivante, la granulomatosis de Wegener, la esclerodermia, la enfermedad de Behcet, la enfermedad de Reiter, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y espondilitis anquilosante, retinosis pigmentaria, degeneración macular, queratoconjuntivitis seca, escleritis, epiescleritis, queratitis, ulceración corneal periférica, y entidades menos comunes como coroiditis, vasculitis retiniana, nódulos epiesclerales, desprendimientos de retina y/o edema macular.

25 30 El tratamiento puede ser útil para tratar el rechazo agudo del aloinjerto en pacientes trasplantados. El procedimiento de tratamiento puede ser útil para tratar el ictus isquémico. El procedimiento de tratamiento puede ser útil para tratar enfermedades inflamatorias como la artritis, la psoriasis, el asma y la colitis.

35 40 Un agente terapéutico puede incluir una mono-sal farmacéuticamente aceptable de ONC201 , o una di-sal farmacéuticamente aceptable de ONC201. Como se describe en la presente memoria descriptiva, algunos de los análogos pueden ser trisales. Un agente terapéutico puede incluir el cONC201 en forma de una mono- o di-sal farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo que consiste en hidrocloruro, hidrobromuro, hidrogenosulfato, sulfatos, fosfatos, fumaratos, succinatos, oxalatos y lactatos, bisulfatos, hidroxilos, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, malato, maleato, fumarato sulfonato, metilsulfonato, formiato, acetato y carboxilato. Un agente terapéutico puede incluir el ONC201 en forma de una mono- o di-sal farmacéuticamente aceptable seleccionada entre p-tolueno-sulfonato, bencenosulfonato, metano sulfonato, oxalato, succinato, tartrato, citrato, fumarato y maleato. Un agente terapéutico puede incluir el ONC201 en forma de una mono- o di-sal farmacéuticamente aceptable que tiene un contraión seleccionado del grupo que consiste en amonio, sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, litio, y/o con contra-iones tales como contra-iones metilamino, dimetilamino, dietilamino, trietilamino, y combinaciones de los mismos. un agente terapéutico puede incluir un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva en forma de una di-sal de haluro, tal como una sal de dihidrocloruro o una sal de dihidrobromuro.

45 50 El segundo agente terapéutico puede incluir un agente anticancerígeno. El segundo agente terapéutico puede seleccionarse entre acivicina, aclarubicina, acodazol, acronina, adozelesina, aldesleukina, altretinoína, alopurinol, altretamina, ambomicina, ametantrona, amifostina, aminoglutetimidina, amsacrina, anastrozol, antramicina, trióxido de arsénico, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bevacizumab, bicalutamida, bisantreno, bisnafida dimesilato, bizelesina, bleomicina, brequinar, bropirimina, busulfán, cactinomicina, calusterona, capecitabina, caracemida, carbetimer, carboplatin, carbustine, carubicin, carzelesin, cedefingol, celecoxib, chlorambucil, cirolemicina, cisplatin, cladribine, crisnatol mesilato, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazine, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, dexormaplatino, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, droloxfeno, dromostanolona, duazomicina, edatrexato, eflomitina, elsamitrucin, enloplatin, enpromato, epipropidina, epirubicina, erbulozol, esorubicina, estramustina, etanidazol, etopósido, etoprina, fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fluorocitabina, fosquidona, fostriecina, fulvestrant, gemcitabina, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleucina II (IL-2, incluida la interleucina II recombinante o rIL2), interferón α-2a, interferón α-2b, interferón α-n1, interferón α-n3, interferón β-1a, interferón gamma-1b, iproplatin, irinotecán, lanreotida, letrozol, leuprolida, liarozol, lometrexol, lomustina, losoxantrona, masoprolol, maytansina, hidrocloruro de mecloretamina, megestrol, acetato de melengestrol, melfalán, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metoprina, meturedepa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, mitoxantrona, ácido micofenólico, nelarabina, nocodazol, nogalamicina, ormaplatin, oxisuran, paclitaxel, pegaspargasa, peliomicina, pentamustina, peplomycin, perfosfamida, pipobromán, pipsulfán,

5 clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfimer, porfiromicina, prednimustina, procarbazina, puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, semustina, simtrazeno, esparfosato, esparsomicina, espirogermanio, 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 uracilo, 10 uredepa, vaproteína, verteporfina, vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, vinepidina, vinglicinato, vinleurosina, 15 vinorelbina, vinrosidina, vinzolidina, vorozol, zinostatina, zolodronato, zorrubicina y sus combinaciones.

El segundo agente terapéutico puede seleccionarse, de análogos hormonales y antihormonas, inhibidores de aromatasa, agonistas y antagonistas de LHRH, inhibidores de factores de crecimiento, anticuerpos de factores de crecimiento, anticuerpos de receptores de factores de crecimiento, inhibidores de tirosina quinasa; antimetabolitos; 10 antibióticos antitumorales; derivados de platino; agentes de alquilación; agentes antimitóticos; inhibidores de tubulina; Inhibidores de PARP, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de serina/treonina quinasa, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de la interacción proteína-proteína, inhibidores de MEK, inhibidores de ERK, inhibidores de IGF-1R, inhibidores del receptor ErbB, análogos de la rapamicina, amifostina, anagrelid, clodronat, filgrastina, interferón, 15 interferón α, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfimer, 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxi-citidina, 2-metoxiestradiol, 2C4,3-aletina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etyl-10-hidroxicamptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleukina, altretinoína, allovectin-7, 20 altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aranosa, arglabina, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, ABT-199 (Venetoclax), ABT-263 (Navitoclax), AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), 25 ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastin, AZD-2014, azacitidina, azaepotilona B, 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 30 (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, brostallicin, busulfán, BYL-719, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxifaltatoplatino, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflafonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, 35 CH4987655/RO-4987655, clorotrianseneno, cilengitida, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, inhibidores COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, criptoficina 52 CMT-3, CTP-37, anticuerpos monoclonales CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicina, citarabina, D 24851, decitabina, 40 deoxorubicina, deoxirubicina, deoxicofomicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecan, didox, DMDC, dolastatin 10, doranidazolo, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotide, efaproxitral, eflomithine, EGFR inhibidores, EKB-569, EKB-509, enzastaurin, enzalutamida, elsamitrucin, 45 epothilone B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etilcetidina, etiloestradiol, exatecan, mesilato de exatecan, exemestano, exisulind, fenretinida, fitigumumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFIGI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecan, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, inmunógeno G17DT, GMK, GPX-100, vacunas de péptido gp100, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 50 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetrón, herceptina, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiurea, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), inmunol, indisulam, interferón α-2a, interferón α-2b, interferón α-2b pegilado, interleucina-2, 55 INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatino, irofulven, 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, lutecio taxafirina, 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, 60 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, nolatrexido, norelina, N-acetilcisteína, O6-bencilguanina, oblimersen, omeprazol, oncófago, oncoVEXGM-CSF, orniplatino, ortaxel, anticuerpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos 4-1BB, oxantrazol, estrógeno, panitumumab, patupilona, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticuerpos PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel estabilizado con albúmina, PEP-005, PF-05197281, PF- 65 05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemtrexed, 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, pivoiloximelbutirato, pixantrona, fenoxydol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119BAY 869766, RDEA-436, análogos de la rebecamicina, 70 inhibidores del receptor tirosina quinasa (RTK), revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-MAb, rinfabato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecan, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicina, SAHA, sargamostim, satraplatino, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustin, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, escualamina, ácido suberanilohidroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporf in, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxopreoxina,

5 tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, propionato de testosterona, tesmilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, theralux, terarrubicina, timalfasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, triciribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocidina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, WX-UK1, WX-554, vectibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zolodronat, zosuquidat y sus combinaciones.

10 El segundo agente terapéutico puede seleccionarse de entre tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona, octreotida y combinaciones de los mismos. El segundo agente terapéutico puede seleccionarse entre agonistas de la LHRH y antagonistas de la LHRH. Un agonista de la LHRH puede seleccionarse entre acetato de goserelina, acetato de luprolida, pamoato de triptorelin y combinaciones de los mismos. El segundo agente terapéutico puede incluir un antagonista de la LHRH se selecciona de entre Degarelix, Cetrorelix, Abarelix, Ozarelix, Degarelix combinaciones de los mismos. El segundo agente terapéutico puede incluir un inhibidor de un factor de crecimiento tales inhibidores de: factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), factor de crecimiento de fibroblastos (FCF), factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), factor de crecimiento epidérmico (FCE), factores de crecimiento similares a la insulina (FCI), factor de crecimiento epidérmico humano (CEH), factor de crecimiento de hepatocitos (FCH), y combinaciones de los mismos. El factor de crecimiento epidérmico humano (CEH) puede seleccionarse entre HER2, HER3 y HER4.

15 20 El segundo agente terapéutico puede incluir un inhibidor de tirosina quinasa, tal como cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib y trastuzumab, y combinaciones de los mismos. El segundo agente terapéutico puede incluir un inhibidor de la aromatasa, tal como anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano y combinaciones de los mismos.

25 30 El segundo agente terapéutico puede incluir un antimetabolito. El antimetabolito puede comprender un antifolato. El antifolato puede seleccionarse entre metotrexato, raltitrexed, análogos de pirimidina y combinaciones de los mismos. El antimetabolito puede ser un análogo de la pirimidina, tal como el 5-fluorouracilo, la capecitabina, la gemitabina y su combinación. El antimetabolito puede ser un análogo de la purina o un análogo de la adenosina, tal como la mercaptopurina, la tioguanina, la cladribina y la pentostatina, la citarabina, la fludarabina y sus combinaciones. El segundo agente terapéutico puede incluir un antibiótico antitumoral. El antibiótico antitumoral puede seleccionarse de entre antraciclinas, doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina e idarrubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina y combinaciones de los mismos. El segundo agente terapéutico puede incluir un derivado del platino, tal como cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y combinaciones de los mismos. El segundo agente terapéutico puede incluir un agente de alquilación, tal como estramustina, mecloretamina, melfalán, clorambucil, busulfán, dacarbazine, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas y combinaciones de los mismos. El segundo agente terapéutico puede incluir una nitrosourea, tal como la carmustina, la lomustina, la tiotepa y sus combinaciones. El segundo agente terapéutico puede incluir un agente antimitótico, tal como uno seleccionado entre los alcaloides de Vinca y los taxanos. El taxano puede seleccionarse entre paclitaxel, docetaxel y combinaciones de los mismos. Los alcaloides de Vinca pueden seleccionarse entre vinblastina, vindesina, vinorelbina, vincristina y combinaciones de los mismos. El segundo agente terapéutico puede incluir un inhibidor de la topoisomerasa, tal como epipodofilotoxina, por ejemplo etopósido, etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantrón y combinaciones de los mismos. El segundo agente terapéutico puede incluir un inhibidor de serina/treonina cinasa tales como inhibidores de PDK 1, inhibidores de B-Raf, inhibidores de mTOR, inhibidores de mTORC1, inhibidores de PI3K, inhibidores duales de mTOR/PI3K, inhibidores de STK 33, inhibidores de AKT, inhibidores de PLK 1, inhibidores de CDKs, inhibidores de Aurora cinasa, y combinaciones de los mismos. El segundo agente terapéutico puede incluir un inhibidor de la tirosina quinasa. El segundo agente terapéutico puede incluir un inhibidor de PTK2/FAK. El segundo agente terapéutico puede incluir un inhibidor de la interacción de proteínas, como IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX y combinaciones de los mismos. El segundo agente terapéutico puede incluir un análogo de la rapamicina, tal como everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus y combinaciones de los mismos. El segundo agente terapéutico puede seleccionarse de entre amifostina, anagrelid, clodronat, filgrastina, interferón, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y perfimer, y combinaciones de los mismos. El segundo agente terapéutico puede seleccionarse entre 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxi-citidina, 2-metoxiestradiol, 2C4,3-aletina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etyl-10-hidroxicamptooctecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleuquin, alitretinoin, allovectin-7, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazolo, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aranosa, arglabin, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, ABT-199 (Venetoclax), ABT-263 (Navitoclax), 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-703026 (primasertib), avastin, AZD-2014, azacitidina, azaepotilona B, azonafida, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrato de bircodar, BCX-1777, BKM-120, bleocina, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, ácido bleomicínico, bleomicina A, bleomicina B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostallicina, busulfán, BYL-719, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxiftalatoplatino, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflafonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotriานiseno, cilengitida,

ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, inhibidores COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, criptoficina 52 CMT-3, CTP-37, anticuerpos monoclonales CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorrubicina, citarabina, D 24851, decitabina, deoxorrubicina, deoxirubicina, deoxicofomicina, depsipeptido, desoxiepothilona B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotida, efaproxitral, eflornitina, inhibidores del EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitrucin, epothilone B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etilcitidina, etiloestradiol, exatecán, mesilato de exatecán, exemestano, exisulind, fenretinida, fitatumumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecan, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, inmunógeno G17DT, GMK, GPX-100, vacunas de péptido 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, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), inmunol, indisulam, interferón α -2a, interferón α -2b, interferón α -2b pegilado, interleucina-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatino, irofulven, isohomohalicondrina-B, isoflavana, 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, luteo texafirina, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecán, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, mecloroetamina, inhibidores de MEK, MEK-162, 20 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, 06-bencilguanina, oblimersen, omeprazol, oncófago, oncoVEXGM-CSF, ormiplatino, ortataxel, anticuerpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos 4-1BB, oxantrazol, estrógeno, panitumumab, patupilona, 25 pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticuerpos 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, perilalcohol, 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, pivoioximelbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, 30 porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, análogos de la rebecamicina, inhibidores del receptor tirosina quinasa (RTK), revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-MAb, rinfabato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecan, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicina, SAHA, sargamostim, satraplatino, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, 35 semustin, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, escualamina, ácido suberanilohidroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporf in, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, 40 temilifeno, testosterone, propionato de testosterone, temilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, theralux, terarubicina, timalfasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, triciribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocidina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, WX-UK1, WX-554, vectibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zolodronat, zosuquidar y combinaciones de los mismos.

45 El otro agente terapéutico puede comprender un esteroide, incluyendo dexametasona, prednisolona, metil prednisolona, prednisona, hidrocortisona, triamcinolona, betametasona y cortivazol. El otro agente terapéutico comprende un antiemético. Los antieméticos incluyen, entre otros, agonistas del receptor 5-HT3 (tales como dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón, palonosetrón y mirtazapina), agonistas dopaminérgicos (tales como domperidona, olanzapina, droperidol, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina, alizaprida, proclorperazina y 50 metoclopramida), antagonistas de los receptores NK1 (tales como aprepitant y caspofantán) antihistamínicos (tales como ciclizina, difenhidramina, dimenhidrínato, doxilamina, meclizina, prometazina, hidroxizina), cannabinoides (tales como cannabis, dronabinol, nabilona, y sativex), benzodiacepinas (como midazolam y lorazepam), anticolinérgicos (tales como hioscina), trimetobenzamida, jengibre, emetrol, propofol, menta piperita, muscimol y ajwain.

55 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a un individuo a través de cualquier vía de administración adecuada. La composición farmacéutica puede administrarse a un individuo por vía oral, parenteral, transdérmica o transmucosa. La composición farmacéutica puede administrarse a un individuo por vía parenteral. La composición farmacéutica puede administrarse a un individuo a través de una vía parenteral de administración seleccionada del grupo que consiste en intravenosa (IV), subcutánea (SC) e intramuscular (IM). La composición farmacéutica puede administrarse a un individuo a través de una vía de administración seleccionada entre rectal y transdérmica. La 60 composición farmacéutica puede administrarse a un individuo en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en soluciones estériles, suspensiones, supositorios, tabletas y cápsulas. La composición farmacéutica puede administrarse a un individuo en una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que consiste en una tableta, caplet, cápsula, pastilla, jarabe, líquido, suspensión y elixir. La composición farmacéutica puede administrarse

a un individuo en una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que consiste en tabletas, cápsulas de cubierta dura, cápsulas de gelatina blanda, perlas, gránulos, agregados, polvos, geles, sólidos y semisólidos.

La composición farmacéutica puede administrarse a un individuo como una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en formas de liberación sostenida, formas de liberación controlada, formas de liberación retardada y formas de liberación de respuesta.

La composición farmacéutica puede administrarse a un individuo una vez al día. La composición farmacéutica puede administrarse a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación infrecuente (por ejemplo, una vez a la semana o con menor frecuencia) o un régimen de dosificación frecuente (por ejemplo, más de una vez a la semana). La composición farmacéutica puede administrarse a un individuo una vez por semana, una vez cada cuatro semanas, dos veces por semana, una vez cada dos semanas o una vez cada tres semanas. La composición farmacéutica puede administrarse a un individuo 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 las mismas.

El procedimiento de tratamiento puede comprender administrar a un individuo que necesita tal tratamiento: (i) un primer agente terapéutico que incluye un compuesto que comprende una imipridona, tal como ONC201, o un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con (ii) un segundo agente terapéutico, en el que el primer agente terapéutico y el segundo agente terapéutico se administran simultánea o secuencialmente; y comprende además ensayar la expresión de un gen de respuesta al estrés del retículo endoplásmico (RE) en una muestra biológica. El gen de respuesta al estrés del retículo endoplásmico puede seleccionarse del grupo que incluye, pero no se limita a, la Proteína C/EBP-Homóloga (CHOP), el Factor de Transcripción Activador 3 (ATF3) y tanto CHOP como ATF3. El gen de respuesta al estrés del retículo endoplásmico puede seleccionarse del grupo que incluye, pero no se limita a, ATF3, Factor de transcripción activador 4 (ATF4) CHOP, IRE1, Proteína de inmunoglobulina de unión (BiP), Factor 2A de iniciación de la traducción eucariota (eIF2a), Proteína 1 de unión a X-box (XBP1). La muestra biológica puede ser un tumor, células mononucleares de sangre periférica o una biopsia de piel. La muestra biológica puede obtenerse antes, durante o después de la administración del fármaco. El tratamiento puede comprender además ajustar una dosis del primer agente terapéutico para lograr la inducción de aproximadamente del 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 325%, 350%, 375%, 400%, 425%, 450%, 475%, 500%, 525%, 550%, 575%, 600%, o mayor del 600% de uno o más genes de estrés de RE. El tratamiento puede comprender además ajustar una dosis del primer agente terapéutico para lograr la inducción de aproximadamente del 50% a aproximadamente del 100%, aproximadamente del 100% a aproximadamente del 150%, aproximadamente del 150% a aproximadamente del 200%, aproximadamente del 200% a aproximadamente del 250%, aproximadamente del 250% a aproximadamente del 300%, aproximadamente del 300% a aproximadamente del 350%, aproximadamente del 350% a aproximadamente del 400%, aproximadamente del 400% a aproximadamente del 450%, aproximadamente del 450% a aproximadamente del 500%, aproximadamente del 500% a aproximadamente del 550%, aproximadamente del 550% a aproximadamente del 600%, o superior al 600% de genes de estrés de RE. El tratamiento puede comprender además el ajuste de una dosis del primer agente terapéutico para lograr la inducción de aproximadamente del 50% a aproximadamente del 100%, aproximadamente del 100% a aproximadamente del 200%, aproximadamente del 200% a aproximadamente del 300%, aproximadamente del 300% a aproximadamente del 400%, aproximadamente del 400% a aproximadamente del 500%, aproximadamente del 500% a aproximadamente del 600%, o superior al 600% de genes de estrés de RE.

El tratamiento puede comprender administrar a un individuo que necesita tal tratamiento: (i) un primer agente terapéutico que incluye un compuesto que comprende una imipridona, tal como ONC201, un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con (ii) un segundo agente terapéutico, en el que el primer agente terapéutico y el segundo agente terapéutico se administran simultánea o secuencialmente; y comprende además ensayar la expresión de la actividad proteasomal en una muestra biológica. La actividad proteasomal puede ser de tipo quimotrisina, tripsina y/o caspasa. La muestra biológica puede ser un tumor, células mononucleares de sangre periférica o células de piel. La muestra biológica puede obtenerse antes, durante o después de la administración del fármaco. El tratamiento puede comprender además el ajuste de la dosis para lograr la inhibición de aproximadamente del 20%, aproximadamente del 25%, aproximadamente del 30%, aproximadamente del 35%, aproximadamente del 40%, aproximadamente del 45%, aproximadamente del 50%, aproximadamente del 55%, aproximadamente del 60%, aproximadamente del 65%, aproximadamente del 70%, aproximadamente del 75%, aproximadamente del 80%, aproximadamente del 85%, aproximadamente del 90%, aproximadamente del 95% o aproximadamente del 100% de la actividad proteasomal. El procedimiento de tratamiento puede comprender además ajustar la dosis para lograr la inhibición de al menos el 20%, al menos el 25%, al menos el 30%, al menos el 35%, al menos el 40%, al menos el 45%, al menos el 50%, al menos el 55%, al menos el 60%, al menos el 65%, al menos el 70%, al menos el 75%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%. El procedimiento de tratamiento puede comprender además el ajuste de la dosis para lograr una inhibición de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 80%, de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90%, o superior al 90% de la actividad proteasomal.

También se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos de tratamiento, que comprenden administrar a un individuo que necesita tal tratamiento una combinación de un primer agente terapéutico que incluye

una imipridona, tal como ONC201, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, una di-sal o tri-sal) y un segundo agente terapéutico, comprendiendo el procedimiento:

(i) administrar al individuo el primer agente terapéutico;

5 (ii) esperar hasta que haya transcurrido un tiempo de espera predeterminado tras el momento de la administración del primer agente terapéutico al individuo; y/o hasta que los acontecimientos adversos se resuelvan o solucionen; y

10 (iii) administrar el segundo agente terapéutico al individuo, en el que el tiempo de espera predeterminado se elige para obtener un efecto terapéutico retardado del primer agente terapéutico sin un mayor riesgo de posibles efectos tóxicos combinados del primer y segundo agentes terapéuticos. El tiempo de espera predeterminado puede ser determinado en función de la tasa de aclaramiento del compuesto del primer agente terapéutico o de un metabolito del mismo. El tiempo de espera predeterminado puede determinarse por medio de una evaluación cuantitativa de la función renal y de los parámetros renales. El tiempo de espera predeterminado puede determinarse por medio de un ensayo para la determinación de la función renal, en el que el ensayo se selecciona del grupo que consiste en el nivel sérico del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo; la tasa de aclaramiento del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo; el aclaramiento urinario en 24 horas del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo.

15 El tiempo de espera predeterminado puede ser sustancialmente igual al tiempo requerido para el aclaramiento sistémico del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo del cuerpo del individuo. El tiempo de espera predeterminado puede ser sustancialmente igual al tiempo necesario para la eliminación renal del compuesto del primer agente terapéutico o de un metabolito del mismo del organismo del individuo. El tiempo de espera predeterminado puede ser sustancialmente igual al tiempo requerido para el aclaramiento hepático del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo del cuerpo del individuo. El tiempo de espera predeterminado puede ser sustancialmente igual al tiempo necesario para la eliminación total del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo del cuerpo del individuo. El tiempo de espera predeterminado puede ser de unas 4 horas o 1 día. El tiempo de espera puede ser hasta que ha pasado el C_{max} del compuesto del primer agente terapéutico. El tiempo de espera puede ser después de que la mayoría de los eventos adversos se hayan resuelto o se estén resolviendo. El tiempo de espera predeterminado puede ser de aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días o aproximadamente 7 días. El tiempo de espera predeterminado puede estar en un intervalo de entre 1-7 días, 1-6 días, 1-5 días, 1-4 días, 1-3 días o entre 1 y 2 días. El tiempo de espera puede ser de hasta 3 semanas. Los anteriores se consideran "periodos de tiempo terapéuticos".

20 Cuando se invierte el orden de administración, el momento para la administración del primer agente terapéutico puede ser después de que haya pasado la C_{max} del segundo agente terapéutico (es decir, el primer fármaco administrado). 25 La administración del primer agente terapéutico puede realizarse después de que la mayor parte o la práctica totalidad del primer fármaco administrado se haya eliminado del organismo o los efectos de toxicidad del primer fármaco administrado se hayan resuelto o se estén resolviendo.

25 El tratamiento puede comprender además monitorizar los niveles del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo en el individuo usando perfiles farmacocinéticos. La monitorización de los niveles del compuesto del primer agente terapéutico o de un metabolito del mismo en el individuo mediante el uso de perfiles farmacocinéticos puede comprender la construcción de un perfil farmacocinético del compuesto del primer agente terapéutico o de un metabolito del mismo para el individuo por medio del uso de concentraciones del compuesto del primer agente terapéutico o de un metabolito del mismo en al menos dos muestras obtenidas del individuo en puntos temporales adecuados para construir un perfil farmacocinético. Cuando los niveles del compuesto del primer agente terapéutico o de un metabolito del mismo en el individuo mediante el uso de perfiles farmacocinéticos, las muestras pueden recogerse del individuo en el punto de atención o en el punto de uso por medio muestreo o automuestreo en dispositivos de punto de atención o de punto de uso o en matrices adecuadas para el almacenamiento de las muestras antes de su cuantificación en un laboratorio. Cada uno de los dispositivos de punto de atención o de punto de uso puede ser capaz de cuantificar el compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo. Cuando los niveles del compuesto del primer agente terapéutico o de un metabolito del mismo en el individuo, pueden recogerse una o más muestras del individuo en el punto de atención o en el punto de uso por medio de un dispositivo de biopsia para su análisis en los dispositivos del punto de atención o del punto de uso o para su almacenamiento antes de su análisis por un laboratorio. Puede tomarse una biopsia después de un intervalo de tiempo de 3-8 horas tras la administración del primer agente terapéutico al individuo, 3-24 horas tras la administración del primer agente terapéutico al individuo, 8-24 horas tras la administración del primer agente terapéutico al individuo, 2 días tras la administración del primer agente terapéutico al individuo, 3 días tras la administración del primer agente terapéutico al individuo, o 4 días tras la administración del primer agente terapéutico al individuo. Se puede tomar una biopsia después de un intervalo de tiempo de 1-7 días tras la administración del primer agente terapéutico.

30 El perfil farmacocinético puede incluir parámetros farmacocinéticos adecuados para guiar la dosificación del primer agente terapéutico para el individuo en tratamiento. La C_{max} del primer agente terapéutico tras su administración al

5 individuo puede oscilar entre aproximadamente 1000 ng/dL y 1500 ng/dL durante un periodo de tiempo terapéutico. La C_{\max} puede ser inferior a 1500 ng/dL y superior a 85 ng/dL durante un periodo de tiempo terapéutico. La C_{\max} del primer terapéutico tras su administración al individuo puede oscilar entre aproximadamente 1000 ng/mL y 1500 ng/mL durante un periodo de tiempo terapéutico. La C_{\max} puede ser inferior a 1500 ng/mL y superior a 85 ng/mL durante un periodo de tiempo terapéutico.

10 La concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) (" C_{\max} ") del individuo tras su administración al individuo puede ser una C_{\max} de aproximadamente 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 o 1490 ng/dL hasta aproximadamente 1500 ng/dL; de aproximadamente 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 o 149 ng/dL a aproximadamente 150 ng/dL; o de aproximadamente 10, 10.5, 11, 11.5, 120, 12.5, 13, 13.5, 14 o 14.5 ng/dL a aproximadamente 15 ng/dL.

15 La concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) (" C_{\max} ") del individuo tras su administración puede ser una C_{\max} de aproximadamente 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480, o 1490 ng/mL a aproximadamente 1500 ng/mL; de aproximadamente 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 o 149 ng/mL a aproximadamente 150 ng/mL; o de aproximadamente 10, 10.5, 11, 11.5, 120, 12.5, 13, 13.5, 14 o 14.5 ng/mL a aproximadamente 15 ng/mL.

25 La concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) (" C_{\max} ") del individuo tras su administración puede seleccionarse entre aproximadamente 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 o 1490 ng/dL. La concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) (" C_{\max} ") del individuo tras su administración puede seleccionarse entre aproximadamente 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 o 149 ng/mL. La C_{\max} del primer agente terapéutico tras su administración puede seleccionarse entre aproximadamente 10, 10.5, 11, 11.5, 120, 12.5, 13, 13.5, 14 o 14.5 ng/dL.

35 La C_{\max} del primer agente terapéutico tras su administración puede seleccionarse entre aproximadamente 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 o 1490 ng/mL. La C_{\max} del primer agente terapéutico tras su administración puede seleccionarse entre aproximadamente 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 o 149 ng/mL. La C_{\max} del primer agente terapéutico tras su administración puede seleccionarse entre aproximadamente 10, 10.5, 11, 11.5, 120, 12.5, 13, 13.5, 14 o 14.5 ng/mL.

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

60 La C_{\max} del primer agente terapéutico después de su administración puede seleccionarse de aproximadamente 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545,

555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485, 1495 o 1500 ng/dL. La C_{max} del primer agente terapéutico tras su administración puede seleccionarse entre aproximadamente 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 o 149 ng/dL. La C_{max} del primer agente terapéutico tras su administración spuede seleccionarse entre aproximadamente 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14 o 14.5 ng/mL.

15 La C_{max} del primer agente terapéutico despues de administrarlo al individuo puede oscilar entre aproximadamente 85 ng/dL y 1500 ng/dL; entre aproximadamente 8,5 ng/dL y 150 ng/dL; o entre aproximadamente 0,85 ng/dL y 15 ng/dL. La C_{max} del primer agente terapéutico en la sangre de un individuo (sangre total, plasma o suero) tras su administración puede seleccionarse entre aproximadamente 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485 o 1495 ng/dL hasta aproximadamente 1500 ng/dL; de aproximadamente 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, o 149 ng/dL a aproximadamente 150 ng/dL; o de aproximadamente 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14 o 14.5 ng/dL a aproximadamente 15 ng/dL.

35 La C_{max} del primer agente terapéutico tras su administración puede oscilar entre aproximadamente 85 ng/mL y 1500 ng/mL; entre aproximadamente 8,5 ng/mL y 150 ng/mL; o entre aproximadamente 0,85 ng/mL y 15 ng/mL. La C_{max} de la primera terapéutica tras su administración puede seleccionarse entre aproximadamente 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485 o 1495 ng/mL a aproximadamente 1500 ng/mL; desde aproximadamente 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, o 149 ng/mL a aproximadamente 150 ng/mL; o de aproximadamente 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14 o 14.5 ng/mL a aproximadamente 15 ng/mL.

50 La exposición total al fármaco a lo largo del tiempo, medida como el área bajo la curva ("ABC") de un trazado de la concentración del fármaco en sangre (sangre total, plasma o suero) del individuo tras la administración del fármaco frente al tiempo tras la administración del fármaco oscila entre aproximadamente 150 ng hr/mL y aproximadamente 8000 ng hr/mL; entre aproximadamente 15 ng hr/mL y aproximadamente 800 ng hr/mL; o entre aproximadamente 1,5 ng hr/mL y aproximadamente 80 ng hr/mL.5 ng hr/mL a unos 80 ng hr/mL. El ABC puede ser inferior a 8000 ng hr/mL y superior o igual a 150 ng hr/mL. El ABC puede ser inferior a 800 ng hr/mL y superior o igual a 15 ng hr/mL. El ABC puede ser inferior a 80 ng hr/mL y superior o igual a 1,5 ng hr/mL.

55 La exposición total al fármaco a lo largo del tiempo puede ser un ABC de aproximadamente 100 ng hr/mL a aproximadamente 8000 ng hr/mL; de aproximadamente 10 ng hr/mL a aproximadamente 800 ng hr/mL; o de aproximadamente 1 ng hr/mL a aproximadamente 80 ng hr/mL. La exposición total al fármaco a lo largo del tiempo puede ser un ABC de aproximadamente 150, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000, 3200, 3400, 3600, 3800, 4000, 4200, 4400, 4600, 4800, 5000, 5200, 5400, 5600, 5800, 6000, 6200, 6400, 6600, 6800, 7000, 7200, 7400, 7600 o 7800 ng hr/mL hasta aproximadamente 8000 ng hr/mL. La exposición total al fármaco a lo largo del tiempo puede ser un ABC de aproximadamente 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620,

640, 660, 680, 700, 720, 740, 760 o 780 ng hr/mL a aproximadamente 800 ng hr/mL. La exposición total al fármaco a lo largo del tiempo puede ser un ABC de aproximadamente 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76 o 78 ng hr/mL hasta aproximadamente 80 ng hr/mL.

5 La exposición total al fármaco a lo largo del tiempo puede ser un ABC de aproximadamente 100 ng hr/mL a aproximadamente 8000 ng hr/mL, de aproximadamente 10 ng hr/mL a aproximadamente 800 ng hr/mL; o de aproximadamente 1 ng hr/mL a aproximadamente 80 ng hr/mL. La exposición total al fármaco a lo largo del tiempo puede ser un ABC de aproximadamente de aproximadamente 150 ng hr/mL a aproximadamente 7800, 7600, 7400, 7200, 7000, 6800, 6600, 6400, 6200, 6000, 5800, 5600, 5400, 5200, 5000, 4800, 4600, 4400, 4200, 4000, 3800, 3600, 3400, 3200, 3000, 2800, 2600, 2400, 2200, 2000, 1800, 1600, 1400, 1200, 1000, 800, 600, 400, o 200 ng hr/mL. La exposición total al fármaco a lo largo del tiempo puede ser un ABC de aproximadamente de aproximadamente 15 ng hr/mL a aproximadamente 780, 760, 740, 720, 700, 680, 660, 640, 620, 600, 580, 560, 540, 520, 500, 480, 460, 440, 420, 400, 380, 360, 340, 320, 300, 280, 260, 240, 220, 200, 180, 160, 140, 120, 100, 80, 60, 40, o 20 ng hr/mL. La exposición total al fármaco a lo largo del tiempo puede ser un ABC de aproximadamente de aproximadamente 1,5 ng hr/mL a aproximadamente 78, 76, 74, 72, 70, 68, 66, 64, 62, 60, 58, 56, 54, 52, 50, 48, 46, 44, 42, 40, 38, 36, 34, 32, 30, 28, 26, 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 8, 6, 4, o 2 ng hr/mL. La exposición total al fármaco a lo largo del tiempo puede ser un ABC de aproximadamente 100 ng hr/mL a aproximadamente 200 ng hr/mL; de aproximadamente 10 ng hr/mL a aproximadamente 20 ng hr/mL; o de aproximadamente 1 ng hr/mL a aproximadamente 2 ng hr/mL.

10 La exposición total al fármaco a lo largo del tiempo puede ser un ABC seleccionado de aproximadamente 100, 150, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000, 3200, 3400, 3600, 3800, 4000, 4200, 4400, 46000, 4800, 5000, 5200, 5400, 5600, 5800, 6000, 6200, 6400, 6600, 6800, 7000, 7200, 7400, 7600, 7800 y 8000 ng hr/mL. La exposición total al fármaco a lo largo del tiempo puede ser un ABC seleccionado entre aproximadamente 10, 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 4600, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760, 780 y 800 ng hr/mL.

15 La exposición total al fármaco a lo largo del tiempo puede ser un ABC seleccionado entre aproximadamente 1, 15, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 460, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 y 80 ng hr/mL.

20 La exposición total al fármaco a lo largo del tiempo puede ser un ABC seleccionado de aproximadamente 100, 150, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000, 3200, 3400, 3600, 3800, 4000, 4200, 4400, 46000, 4800, 5000, 5200, 5400, 5600, 5800, 6000, 6200, 6400, 6600, 6800, 7000, 7200, 7400, 7600, 7800 y 8000 ng hr/mL. La exposición total al fármaco a lo largo del tiempo puede ser un ABC seleccionado entre aproximadamente 10, 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 4600, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760, 780 y 800 ng hr/mL.

25 La exposición total al fármaco a lo largo del tiempo puede ser un ABC seleccionado entre aproximadamente 1, 15, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 460, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 y 80 ng hr/mL.

30 Se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos de tratamiento, o uso de una composición para tratar un estado de enfermedad, que comprende administrar a un individuo que necesita tal tratamiento una combinación de un primer agente terapéutico y un segundo agente terapéutico, comprendiendo el procedimiento:

(i) administrar al individuo el primer agente terapéutico que incluye una imipridona, tal como ONC201, un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(ii) monitorizar los niveles del compuesto del primer agente terapéutico o de un metabolito del mismo en el individuo por medio de perfiles farmacocinéticos; y

35 (iii) administrar el segundo agente terapéutico en función del nivel del primer agente terapéutico en el individuo. La etapa de monitorización incluye construir un perfil farmacocinético del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo para el individuo mediante el uso de concentraciones del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo en una pluralidad de muestras obtenidas del individuo en puntos temporales adecuados para construir un perfil farmacocinético. Se pueden recoger al menos dos muestras en el punto de atención o en el punto de uso por medio de muestreo o automuestreo en dispositivos de punto de atención o en dispositivos de punto de uso o en matrices adecuadas para el almacenamiento de las muestras antes de la cuantificación del compuesto o de un metabolito del mismo por un laboratorio. Cada dispositivo de punto de atención o de punto de uso puede ser capaz de cuantificar el compuesto o un metabolito del mismo. El perfil farmacocinético puede incluir parámetros farmacocinéticos adecuados para guiar la dosificación del compuesto o una sal del mismo para el individuo. Las muestras pueden incluir de 2 a 12 muestras. Las muestras pueden recogerse durante un periodo de tiempo de hasta 8 horas, hasta 24 horas, hasta 48 horas o hasta 72 horas. Los parámetros farmacocinéticos pueden incluir al menos un parámetro seleccionado del grupo que consiste en ABC, ABC_{inf} , T_{max} , C_{max} , tiempo por encima del umbral, concentración en estado estacionario, velocidad de absorción, velocidad de aclaramiento, velocidad de distribución, $T-1/2$ terminal o parámetros extraídos de análisis farmacocinéticos (FC) no compartimentales o FC compartimentales, incluyendo análisis FC compartimentales basados en modelos fisiológicos. El tratamiento puede comprender además la generación de un informe que incluye el perfil farmacocinético del individuo. El informe puede comprender una recomendación relativa a la dosificación basada en el perfil farmacocinético del individuo. Puede indicarse una reducción de la dosis del ONC201, el análogo del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para reducir el riesgo de toxicidad en base a uno o más parámetros farmacocinéticos. La reducción de la dosis del compuesto o sal del mismo puede indicarse en base al tiempo por encima del umbral, donde el umbral es la concentración del fármaco por encima de la cual se produce toxicidad, o uno o más de ABC, ABC_{inf} , tiempo medio de residencia (TMR), exponenciales que definen el perfil farmacocinético, volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}), volumen de distribución durante la fase terminal (V_z) o combinación de un grupo de variables farmacocinéticas para describir adecuadamente el perfil farmacocinético. Puede indicarse un ajuste de la dosis del compuesto o sal

40

45

50

55

60

5 del mismo para aumentar la eficacia en base a uno o más parámetros farmacocinéticos. Puede indicarse un aumento de la dosis del compuesto o sal del mismo en base a una o más de ABC, ABC_{inf}, TMR, exponenciales que definen el perfil farmacocinético, volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}), volumen de distribución durante la fase terminal (V_t) o combinación de un grupo de variables farmacocinéticas para describir adecuadamente el perfil farmacocinético. La dosis del compuesto o sal del mismo puede ajustarse dentro del 5% al 25% de un valor objetivo deseado. Cada una de las muestras puede aplicarse al dispositivo de punto de atención o al dispositivo de punto de uso para determinar la concentración del compuesto o de un metabolito del mismo, en el que el dispositivo de punto de atención o el dispositivo de punto de uso comprende una tira de flujo lateral con una construcción y composición tales que la aplicación de una o más de las muestras a la tira de flujo lateral hace que una fracción del fármaco de la muestra se una a un componente de la tira de flujo lateral de forma que se produzca una señal detectable proporcional a la concentración del fármaco en la muestra aplicada. Las muestras pueden aplicarse a matrices adecuadas para el almacenamiento de las muestras antes de su cuantificación por un laboratorio. Las muestras pueden conservarse como manchas de sangre seca. Las concentraciones del fármaco pueden medirse por ELISA, LC MS MS, LC UV o LCMS. Los parámetros farmacocinéticos pueden incluir al menos uno de concentración en estado estacionario, absorción y T_{1/2}terminal. Al menos una de las muestras puede ser sangre total.

IX. Procedimientos terapéuticos multimodales

20 Se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos terapéuticos multimodales en los que la administración de una imipridona, tal como ONC201, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un individuo que necesita tal tratamiento se complementa con la administración de otras modalidades terapéuticas. El enfoque terapéutico multimodal puede comprender administrar a un individuo una composición farmacéutica que comprende el una imipridona, tal como ONC201, un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con radioterapia o después de que se determine que la radiación no ha sido eficaz. El enfoque terapéutico multimodal puede comprender administrar a un individuo una composición farmacéutica que comprende una imipridona, tal como ONC201, un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con radioterapia, en la que la composición farmacéutica que comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la radioterapia se administran simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. El enfoque terapéutico multimodal puede comprender administrar a un individuo una composición farmacéutica que comprende una imipridona, tal como ONC201, un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con radioterapia en una disposición secuencial. El enfoque terapéutico multimodal puede comprender administrar a un individuo que necesita tal tratamiento una composición farmacéutica que comprende una imipridona, tal como ONC201, un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo concurrentemente con radioterapia. El procedimiento terapéutico multimodal puede utilizarse para el tratamiento del cáncer. El enfoque terapéutico multimodal puede incluir administrar a un individuo con cáncer que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende una imipridona, tal como ONC201, un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e irradiar las células cancerosas con un haz de radiación. El enfoque terapéutico multimodal puede utilizar la técnica de radioterapia conformada (TRC) para administrar un histograma de volumen de dosis (HVD) prescrito a un individuo con cáncer. El enfoque terapéutico multimodal puede utilizar la técnica de radioterapia de intensidad modulada (TRIM) para administrar radiación a las células cancerosas. El enfoque terapéutico multimodal puede utilizar técnicas que compensan el movimiento de los tumores en el individuo durante el tratamiento (por ejemplo, cuando deben administrarse dosis de radiación a un tumor torácico que se mueve al respirar el paciente). Por ejemplo, el enfoque terapéutico multimodal puede utilizar técnicas de tomografía computarizada en cuatro dimensiones (TC 4D) para ajustar el campo de radiación administrado a fin de compensar el movimiento del tumor a lo largo del ciclo respiratorio.

30 45 Con el procedimiento terapéutico multimodal puede utilizarse cualquier tipo adecuado de radiación, incluida la radiación gamma que se administra fraccionada, la TRIM (radioterapia de intensidad modulada), el bisturí gamma, la terapia de protones y la braquiterapia. La radioterapia y la administración una imipridona, tal como ONC201, un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser para su uso en el tratamiento de tumores cerebrales tales como el glioblastoma o la enfermedad que ha hecho metástasis en el cerebro de cáncer de pulmón. El procedimiento terapéutico multimodal puede utilizarse para tratar cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de recto, cáncer de mama, sarcoma, cáncer de próstata, neoplasias ginecológicas y linfoma. El bisturí de rayos gamma se utiliza con frecuencia para tratar las metástasis cerebrales. El procedimiento terapéutico multimodal puede incluir el uso de la terapia de protones para tratar el cáncer, incluidos los tumores cerebrales, el cáncer de próstata y cualquier tumor próximo a órganos vitales en los que es muy importante minimizar la toxicidad para el tejido normal cercano.

50 55

60 Un procedimiento terapéutico multimodal puede incluir administrar a un individuo con cáncer que necesita tal tratamiento una composición farmacéutica que comprende una imipridona, tal como ONC201, un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un individuo con cáncer que necesita tal tratamiento en combinación con terapia celular adoptiva (por ejemplo, CAR-T (JCAR 14, 15, 16, 17, KTE-C19, o CTL019); otras células T (AFM13); o NK (CDNO-109 oNK-92)) ya sea simultáneamente o en combinación.

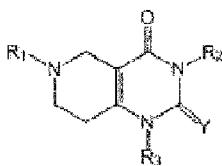
65 El procedimiento terapéutico multimodal puede eliminar la enfermedad mínima residual sin añadir toxicidad resultante del tratamiento con una imipridona, tal como ONC201, un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo. El procedimiento terapéutico multimodal puede mejorar el pronóstico y/o reduce los efectos secundarios adversos asociados con un estado de enfermedad o afección en un individuo sometido a tratamiento.

X. Derivados, análogos y sales adicionales de la imipridona

Se proporcionan en la presente memoria descriptiva compuestos que son análogos de los compuestos de fórmula (10) y procedimientos para fabricarlos. Los expertos en la técnica comprenderán que los mismos principios y conceptos generales descritos anteriormente junto con el ONC201 y los compuestos de la fórmula (10) y sus sales, incluyendo principios y conceptos relacionados con procedimientos y composiciones farmacéuticas, se aplican con igual fuerza a los siguientes análogos y sales de los mismos.

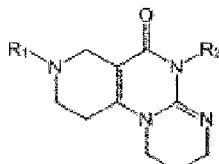
Los análogos pueden tener la estructura del compuesto (25):



(25)

en el que Y representa NR₄ u O, y en el que R₁, R₂, R₃, y R₄ representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquiltio, alcanoilo, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, acilo y radicales heterociclo. R₁, R₂, R₃, y R₄ pueden estar opcionalmente sustituidos. Algunos o todos los hidrógenos en R₁, R₂, R₃, y R₄ pueden estar sustituidos por deuterio. R₁, R₂, R₃, y R₄ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alquilfenilcetona, C₁₋₄bencilo-piperazina, y C₁₋₄alquiltienilo en el que C₁₋₄alquil, C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona, y C₁₋₄bencilpiperazina están opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, hidroxilo, o halo. R₁, R₂, R₃, y R₄ pueden seleccionarse independientemente del grupo formado por H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-tienilo), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-bencilo-piperazina), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph, CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph.

Los análogos pueden tener la estructura del compuesto (26):



(26)

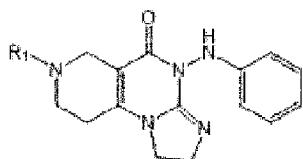
en el que R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquiltio, alcanoilo, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, acilo y radical heterociclo. R₁ y R₂ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona, C₁₋₄bencilpiperazina, y C₁₋₄alquiltienilo, en el que C₁₋₄alquil, C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona, y C₁₋₄bencilpiperazina están opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. R₁ puede seleccionarse del grupo formado por H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-thienyl), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzyl-piperazine), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph, CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph. R₂ puede seleccionarse del grupo formado por H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-thienyl), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzyl-piperazine), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph, CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph.

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

R₁ puede ser un H, R₁ puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo.

5 R_2 puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo perhalogenado, o halo. El arilalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$. R_2 puede ser un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo morfolinoalquilo o piperazinilalquilo. R_2 puede ser un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo isoxazolidinilmetilo o piridilmetilo. El heterocicloalquilo o heteroarilalquilo puede estar sustituido con C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo perhalogenado, o halo. El heterocicloalquilo o heteroarilalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$.

10 Los análogos pueden tener la estructura del compuesto (27):

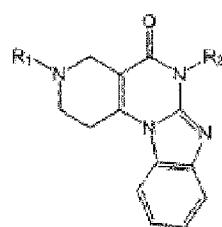


(27)

15 en el que R_1 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquiltio, alquenilo, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, acilo y radical heterociclo. R_1 puede seleccionarse del grupo formado por H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilfenilo, C_{1-4} alquilfenilcetona, C_{1-4} bencilo-piperazina, y C_{1-4} alquiltienilo, en el que C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquilfenilo, C_{1-4} alquilfenilcetona, y C_{1-4} bencilpiperazina están opcionalmente sustituidos con C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo perhalogenado, o halo. R_1 puede seleccionarse del grupo formado por H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-(2-Cl)-Ph$, $CH_2-(2-thienyl)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-benzyl-piperazine)$, $CH_2-(2,4-di F-Ph)$, $CH_2-(2-CH_3)-Ph$, $CH_2CHOHPh$, y $(CH_2)_3CO-4F-Ph$.

20 25 R_1 puede ser un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo bencílico: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, o $-OC_pX_{2p+1}$, en el que p es un número entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno que incluye un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente, flúor, cloro o bromo, más preferentemente, flúor o cloro. R_1 puede ser un H o un arilalquilo sustituido o no sustituido, tales como un grupo bencilo o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo perhalogenado, o halo.

Los análogos pueden tener la estructura del compuesto (28):



(28)

30 35 en el que R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinoilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquiltio, alquenilo, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, acilo y radical heterociclo. R_1 y R_2 pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilfenil, C_{1-4} alquilfenilcetona, C_{1-4} bencilpiperazina, y C_{1-4} alquiltienilo, en el que C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquilfenil, C_{1-4} alquilfenilcetona, y C_{1-4} bencilpiperazina están opcionalmente sustituidos con C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo perhalogenado, o halo. R_1 puede seleccionarse del grupo que consiste en H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-(2-Cl)-Ph$, $CH_2-(2-tienilo)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2-(2,4-di F-Ph)$, $CH_2-(2-CH_3)-Ph$, $CH_2CHOHPh$, $CH_2CH_2(4-N-bencilo-piperazina)$, y $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. R_2 puede seleccionarse del grupo formado por H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-(2-Cl)-Ph$, $CH_2-(2-thienyl)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-benzyl-piperazine)$, $CH_2-(2,4-di F-Ph)$, $CH_2-(2-CH_3)-Ph$, $CH_2CHOHPh$, y $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. Cuando R_1 representa CH_2Ph , R_2 puede no ser $CH_2-(2-CH_3)-Ph$. R_1 puede ser CH_2Ph y R_2 puede ser $CH_2-(2-CH_3)-Ph$. R_1 puede ser CH_2Ph y R_2 puede ser $CH_2-(2,4-di F-Ph)$. R_1 puede ser CH_2Ph y R_2 puede ser $CH_2-(4-CF_3)-Ph$.

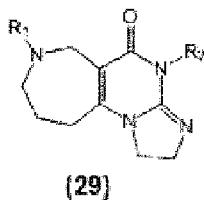
40 R_1 puede ser un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo bencílico: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, o $-OC_pX_{2p+1}$, en el que p es un número entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno que incluye un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente, flúor, cloro o bromo, más preferentemente, flúor o cloro.

$\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, o $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, en el que p es un número entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno que incluye un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente, flúor, cloro o bromo, más preferentemente, flúor o cloro. R_2 puede ser un bencilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo bencílico: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, o $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, en el que p es un número entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno.

R_1 puede ser un H o un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo perhalogenado, o halo.

10 R₂ puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. El arilalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. R₂ puede ser un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo morfolinoalquilo o piperazinilalquilo. R₂ puede ser un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo isoxazolidinilmetilo o piridilmetilo. El heterocicloalquilo o heteroarilalquilo puede estar sustituido con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. El heterocicloalquilo o heteroarilalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃.

Los análogos pueden tener la estructura del compuesto (29):



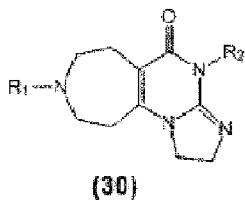
en el que R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinoilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, ar alcoxi, aralquiltio, alcanoil, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, acilo y radical heterociclo. R_1 y R_2 pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona, C₁₋₄bencilopiperazina, y C₁₋₄alquiltienilo, en el que C₁₋₄alquil, C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona, y C₁₋₄bencilopiperazina están opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. R_1 puede seleccionarse del grupo formado por H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-thienyl), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzyl-piperazine), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph, CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph. R_2 puede seleccionarse del grupo formado por H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-thienyl), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzyl-piperazine), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph, CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph. Cuando R_1 representa CH₂Ph, R_2 puede no ser CH₂-(2-CH₃)-Ph. R_1 puede ser CH₂Ph y R_2 puede ser CH₂-(2-CH₃)-Ph. R_1 puede ser CH₂Ph y R_2 puede ser CH₂-(4-CF₃)-Ph.

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

40 R₁ puede ser un H, R₁ puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo.

45 R₂ puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. El arilalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. R₂ puede ser un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo morfolinoalquilo o piperazinilalquilo. R₂ puede ser un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo isoxazolidinilmetilo o piridilmetilo. El heterocicloalquilo o heteroarilalquilo puede estar sustituido con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. El heterocicloalquilo o heteroarilalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃.

50 Los análogos pueden tener la estructura del compuesto (30):



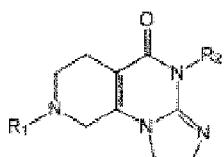
en el que R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinoilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, ar alcoxi, aralquilitio, alcanoil, mercapto, alquilitio, ariltio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, acilo y radical heterociclo. R₁ y R₂ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona, C₁₋₄bencilopiperazina, y C₁₋₄alquiltienilo, en el que C₁₋₄alquil, C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona, y C₁₋₄bencilopiperazina están opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. R₁ puede seleccionarse del grupo formado por H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-thienyl), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzyl-piperazine), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph. R₂ puede seleccionarse del grupo formado por H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-thienyl), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzyl-piperazine), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph. Cuando R₁ puede ser CH₂Ph, R₂ puede no ser CH₂-(2-CH₃)-Ph. R₁ puede ser CH₂Ph y R₂ puede ser CH₂-(2-CH₃)-Ph. R₁ puede ser CH₂Ph y R₂ puede ser CH₂-(2,4-di F-Ph). R₁ puede ser CH₂Ph y R₂ puede ser CH₂-(4-CF₃)-Ph.

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

R₁ puede ser un H, R₁ puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo.

R₂ puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. El arilalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃. R₂ puede ser un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo morfolinoalquilo o piperazinilalquilo. R₂ puede ser un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo isoxazolidinilmetilo o piridilmetilo. El heterocicloalquilo o heteroarilalquilo puede estar sustituido con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. El heterocicloalquilo o heteroarilalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃.

Los análogos pueden tener la estructura del compuesto (31):



R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinoilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, ar alcoxi, aralquilitio, alcanoil, mercapto, alquilitio, ariltio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, acilo y radical heterociclo. R₁ y R₂ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona, C₁₋₄bencilopiperazina, y C₁₋₄alquiltienilo, en el que C₁₋₄alquil, C₁₋₄alquilfenil, C₁₋₄alquilfenilcetona, y C₁₋₄bencilopiperazina están opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo. R₁ puede seleccionarse del grupo formado por H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-thienyl), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzyl-piperazine), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph. R₂ puede seleccionarse del grupo formado por H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(2-Cl)-Ph, CH₂-(2-thienyl), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzyl-piperazine), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, y (CH₂)₃CO-4F-Ph. Cuando R₁ puede ser CH₂Ph, R₂ puede no ser CH₂-(2-CH₃)-Ph. R₁ puede ser CH₂Ph y R₂ puede

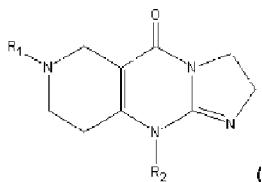
ser $\text{CH}_2\text{-(2-CH}_3\text{-Ph}$. R_1 puede ser CH_2Ph y R_2 puede ser $\text{CH}_2\text{-(2,4-di F-Ph)}$. R_1 puede ser CH_2Ph y R_2 puede ser $\text{CH}_2\text{-(4-CF}_3\text{-Ph)}$.

R_1 puede ser un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo bencílico: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2\text{(CX}_3\text{)}$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, o $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, en el que p es un número entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno que incluye un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente, flúor, cloro o bromo, más preferentemente, flúor o cloro. R_2 puede ser un bencilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo bencílico: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2\text{(CX}_3\text{)}$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, o $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, en el que p es un número entero de 2 a 20 y en el que X representa un halógeno.

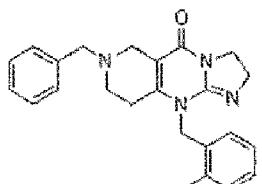
R_1 puede ser un H o un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con $\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alcoxilo}$, hidroxilo, $\text{C}_{1-4}\text{alquilo perhalogenado}$, o halo.

R_2 puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con $\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alcoxilo}$, hidroxilo, $\text{C}_{1-4}\text{alquilo perhalogenado}$, o halo. El arilalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, y $-\text{OCH}_3$. R_2 puede ser un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo morfolinoalquilo o piperazinilalquilo. R_2 puede ser un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo isoxazolidinilmetilo o piridilmetilo. El heterocicloalquilo o heteroarilalquilo puede estar sustituido con $\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alcoxilo}$, hidroxilo, $\text{C}_{1-4}\text{alquilo perhalogenado}$, o halo. El heterocicloalquilo o heteroarilalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, y $-\text{OCH}_3$.

Se proporcionan en la presente memoria descriptiva compuestos de fórmula (100):



(100), en el que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquiltio y radicales acilo. R_1 puede ser CH_2Ph y R_2 puede ser $\text{CH}_2\text{-(2-CH}_3\text{-Ph)}$, que es un isómero lineal de ONC201 (es decir, TIC-10)



TIC-10, que carece de actividad anticancerígena (Jacob et al., Angew. Química. Int. Ed., (2014) 53:6628; Wagner et al., Oncotarget (2015) 5(24): 12728). Pero como se muestra en los Ejemplos TIC-10 es un agonista de CXCR7. Los agonistas de CXCR7 pueden utilizarse para la regeneración del hígado y para prevenir o tratar la fibrosis hepática (Nature (2014) 505:97).

R_1 y R_2 pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, $\text{C}_{1-4}\text{alquil}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilfenil}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquifenilcetona}$, $\text{C}_{1-4}\text{bencilo-piperazina}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquiltienilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquiltridinil}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilisoxazolidinilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilmorfolinilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquiltiazolilo}$, y $\text{C}_{1-4}\text{alquiltrazinilo}$ en el que $\text{C}_{1-4}\text{alquil}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquiltridinil}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilmorfolinilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquiltiazolilo}$ y $\text{C}_{1-4}\text{alquiltrazinilo}$ están opcionalmente sustituidos con $\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alcoxilo}$, hidroxilo, $\text{C}_{1-4}\text{alquilo perhalogenado}$ o halo. R_1 y/o R_2 pueden ser un arilalquilo o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el heteroarilalquilo se selecciona de $\text{C}_{1-4}\text{alquiltrilolilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquifurilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquiltridilido}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquiltri-1,2,4-tdiazolilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquiltrimidilido}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquiltienilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilisotiazolilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquimidazolilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquiltrazolilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquiltrazinilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquiltrimidilido}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilquinolilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquiloquinolilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquiltrifenoil}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquibenzotienilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilibenzofurilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquiltrazolilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquindolilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquipurinilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquicarbazolilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquibenzimidazolilo}$, y $\text{C}_{1-4}\text{alquilisoxazolilo}$.

R_1 y/o R_2 puede ser un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes en el anillo bencílico: X, $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alquilo, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2\text{(CX}_3\text{)}$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C(O)R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , C(O)R^m , y C(O)OR^m ; R^m y R^n se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un alquilo C_{1-4} ; y en el que p es un número entero de 2 a 20 y

X representa un halógeno, incluyendo un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro o bromo, más preferentemente flúor o cloro.

XI. Ejemplos

Debe entenderse que la descripción y los ejemplos específicos que se proporcionan a continuación tienen únicamente fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente divulgación. Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar las realizaciones desveladas y no deben interpretarse como limitaciones de las mismas. Pueden prepararse compuestos adicionales, distintos de los descritos a continuación, mediante el uso de los siguientes esquemas de reacción descritos anteriormente o variaciones o modificaciones apropiadas de los mismos.

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

10 A una solución agitada de hidrioduro 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. bajo argón. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró en un embudo sinterizado, se lavó con dioxano frío (2 mL) y se secó al vacío. Se obtuvo el compuesto sólido blanco 4-HI (R_2 =2-clorobencil) (242 mg, 72%) y se utilizó sin purificación adicional.

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

15 A una disolución agitada de hidrioduro de 2-clorobencilamino-2-imidazolina (242 mg, 0,72 mMol) en agua (3 mL), se añadió hidróxido sódico 1,0 N (2 mL) a 7 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 7 °C bajo argón. Después de eso, se añadió cloruro de metileno (5 ml) y la mezcla se agitó durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (2 x 2,5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. La base libre resultante (150 mg, 100%) se obtuvo como un líquido viscoso y se utilizó para la siguiente reacción sin más purificación. MS(ESI) 210(M+H).

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

20 A un clorhidrato de metil-1-bencil 4-oxo-3-piperidina carboxilato (5,7 g, 20 mMol) agitado en acetato de etilo (50 mL), se añadió trietilamina (6 mL) a 7 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 7 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo de base libre resultante (5, R_1 =bencilo) como aceite viscoso se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación MS(ESI) 248(M+H)

Ejemplo de referencia 4. Síntesis de ONC202 (Compuesto (14))

25 A una solución de 2-clorobencilamino-2-imidazolina (150 mg, 0,72 mMol), carboxilato de metil 1-bencil 4-oxo-3-piperidina (5, R_1 =bencilo) (195 mg, 0,79 mMol) en 1-butanol (2 mL) se añadió PPTS (10 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a reflugio a 125 °C a 130 °C durante 2h. Los disolventes se eliminaron al vacío, se extrajeron con acetato de etilo (10 mL), se lavaron con solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. La base libre cruda se purificó por HPLC RP (10%-40% acetonitrilo/agua) para dar la sal ONC902 TFA como sólido blanco (228 mg, 50% de rendimiento) MS(ESI) 407 (M+H).

30 Se utilizó el mismo proceso comenzando con diferentes bencilaminas para preparar diversos análogos, por ejemplo, ONC203, 204, 205, 206, 912, 210, 211, 212, 213, 214, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, y 226.

Ejemplo de referencia 5. Síntesis de ONC202 (Compuesto (19))

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

40 2-metilbenciloamino-2-imidazolina (190 mg, 1 mMol), carboxilato de metil 1-terc-butoxicarbonil- 4-oxo-3-piperidina (315 mg, 1,1 mMol) en 1-butanol (2 mL) se añadió PPTS (10,0 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Despues la mezcla de reacción se sometió a reflugio a 125 °C a 130 °C durante 2 h. Los disolventes se eliminaron al vacío, se extrajeron con acetato de etilo (10 mL), se lavaron con solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. La base libre cruda

se escindió con ácido trifluoroacético al 10% en diclorometano, se purificó por HPLC RP (10%-40% acetonitrilo/agua) para dar ONC907 (262 mg, 50%) sal TFA como sólido blanco MS(ESI) 297 (M+H).

Ejemplo de referencia 6. Síntesis de ONC202 (Compuesto (21))

Una mezcla de ONC907 (100 mg, 0,2 mMol), bromuro de feniletilo (55,0 mg, 0,28 mMol) y carbonato de potasio (150 mg, 1,0 mMol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se calentó a 70 °C durante 12 h. Los disolventes se eliminaron al vacío, se extrajo con acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄anhidro, se filtró y se evaporó. La base libre cruda se purificó por HPLC RP (10%-40% acetonitrilo/agua) para dar ONC209 (62 mg, 50%) sal TFA como sólido blanco MS(ESI) 401 (M+H).

Se utilizó el mismo proceso comenzando con haluros diferentes para dar ONC215 y 214. Los compuestos 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235 y 236 se prepararon mediante el uso del proceso análogo de los Ejemplos 1 y 5 comenzando con una bencilamina diferente. A continuación, tratar el compuesto intermedio en el que R₁ es H con diferentes haluros como se ha indicado anteriormente.

El compuesto ONC216 se preparó a partir de ONC215 por medio de tratamiento con TFA.

El compuesto (72) se preparó haciendo reaccionar el compuesto precursor NH preparado de forma análoga al Ejemplo 5 y tratándolo con óxido de estireno.

Ejemplo de referencia 7. Síntesis de ONC202 (Compuesto (20))

A una solución de 2-metilbencilamino-2-imidazolina (190,0 mg, 1,0 mmol), 1-metil 4-oxo-3-piperidina carboxilato (185,0 mg, 1,0 mMol) en 1-butanol (2,0 mL) se añadió PPTS (10,0 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a refluo a 125 °C a 130 °C durante 2h. Los disolventes se eliminaron al vacío, se extrajeron con acetato de etilo (10 mL), se lavaron con solución saturada de bicarbonato sódico (2×10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄anhidro, se filtró y se evaporó. La base libre cruda se purificó por HPLC 10%-40% acetonitrilo y agua para dar ONC908 (270,0 mg., 50%) sal TFA como sólido blanco MS(ESI) 311 (M+H).

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

A un NaHCO₃ saturado de 800 mL agitado en un matraz de fondo redondo de 2 L, 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 después 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 L equipado con agitación mecánica, entrada de N₂, un termopar, un condensador y una trampa Dean-Stark. Se añadieron al contenido del matraz el compuesto (5) (100 g, 0,528 mol, 1 equiv) y p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (6,63 gm 0,026 mol, 5 mol%). La mezcla resultante se calentó a refluo durante 6 horas. El agua de la mezcla de reacción se separó en la trampa Dean-Stark según fuera necesario. La temperatura de refluo aumentó de 93 °C a 118 °C. El progreso de la reacción se controló por HPLC. Cuando el área del pico del compuesto (1) en la HPLC permaneció constante con el tiempo de reacción, se detuvo la reacción.

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

Sin aislar el compuesto (1), la mezcla de reacción del Ejemplo 8 se lavó con 500 mL de agua y se diluyó con metil tert-butil éter (MTBE) (800 mL). La fase orgánica se lavó con agua (500 mL × 2) y se transfirió a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 L 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 una solución de HCl 1 N en dioxano-MTBE (HCl 4 N en dioxano: 300 mL, 1,2 mol, 2,27 equiv; MTBE: 1200 mL) hasta que no precipitara más sólido de la mezcla de reacción al añadir HCl. La mezcla de reacción se calentó a refluo a 60-65 °C durante 2 horas. El agua se separó en la trampa Dean-Stark según fuera necesario. Tras enfriarse a temperatura ambiente, el precipitado sólido se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con n-butanol-MTBE (1: 2, 600 mL) y MTBE (600 mL) respectivamente. El sólido se secó en la estufa de vacío a 65°C durante la noche (16 horas) para obtener 200 g de sólido amarillo.

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

Ejemplo 10. Actividad de las Imipridonas

Se prepararon varias imipridonas basándose en las síntesis anteriores. Para cada uno de estos compuestos, se midió la viabilidad de las células cancerosas humanas a las 72 horas post-tratamiento con el compuesto. Se determinó el cambio en la potencia (en relación con ONC201) y se presenta en la tabla 3.

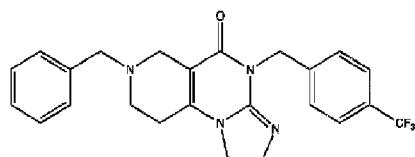
Tabla 3: POTENCIA RELATIVA DE LOS ANÁLOGOS DE ONC201

No.	Identificador	R ₁	R ₂	Potencia relativa*
1	ONC201	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	N/A
14**	ONC202	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-Cl-Ph)	B
15**	ONC203	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-thienyl)	C
16**	ONC204	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	C
17**	ONC205	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ (4-N-bencilopiperazina)	C
18**	ONC206	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-di F-Ph)	A
19**	ONC207	H	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
20**	ONC208	CH ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
21**	ONC209	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
32**	ONC215	(CH ₂) ₃ -NH-BOC	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
33**	ONC216	(CH ₂) ₃ -NH ₂	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
41**	ONC210	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,5-di F-Ph)	B
51**	ONC211	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-di Cl-Ph)	B
52**	ONC212	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	A
53**	ONC213	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-di F-Ph)	A
54**	ONC214	CD ₂ C ₆ D ₅	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
43**	ONC217	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-F-Ph)	C
55**	ONC218	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-CH ₃ , 4-F-Ph)	A
56**	ONC219	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-di Cl-Ph)	A
57**	ONC220	CH ₂ Ph	CH ₂ -((4-OCH ₃)-Ph)	A
35**	ONC222	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-isoxazolidinil)	C
36**	ONC224	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ -(4-morfolinil)	A
38**	ONC221	H	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	A
72**	ONC225	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F, 4-CF ₃ -Ph)	A
37**	ONC223	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CH ₃ -Ph)	A
34**	ONC226	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-piridinil)	A
77**	ONC231	CH ₂ -3-piridil	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	A
78**	ONC232	CH ₂ -4-metil-2-thiazolil	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	B
79**	ONC233	CH ₂ -2-pirazinil	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	B
81**	ONC234	CH ₂ -(3,4-di Cl-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	A
83**	ONC236	CH ₂ -3-tienil	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	A

84**	ONC237	CH ₂ CH(OH)Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	C
73**	ONC227	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	B
74**	ONC228	CH ₂ -(4-F-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	A
75**	ONC229	CH ₂ -(4-OCH ₃ -Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	B
76**	ONC230	4-F-Ph-4-oxobutilo	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	A

* En relación con la potencia de ONC201; **A** Indica un aumento de la potencia >2 veces la de ONC201; **B** Indica una potencia que está dentro de 2 veces la de ONC201; y **C** Indica una disminución de la potencia >2 veces la de ONC201. ** Compuesto de referencia.

Compuesto de referencia: ONC212



5 Se determinó el IC₅₀ de ONC201 y ONC212 (5nM - 5μM, 72h) en el tratamiento de varias líneas celulares de leucemia mieloide aguda (LMA) (n=3) y se muestra a continuación en la Tabla 11.

Tabla 11

Línea celular de LMA	ONC201 IC ₅₀ (μM)	ONC212 IC ₅₀ (μM)
MV411	3,25	0,01
HL60	>5	0,21
MOLM14	3,92	0,01

10 Se midió la viabilidad celular de células de LMA MV411 tratadas con ONC212 y citarabina (5nM - 5μM, 24h) (n=3) (Figura 29A). Además, se midió la viabilidad de las células MOLM14, MV411 AML, fibroblastos de pulmón MRC5 y células de médula ósea Hs27a tratadas con ONC212 (5nM - 5μM, 72h) (n=3) (Figura 29B). Se midió la viabilidad celular de las células de LMA MOLM14 y MV411 tratadas con ONC212 (250 nM) durante 4, 8, 24, 48, 72 y 96h. El medio ONC212 se sustituyó por medio fresco en estos puntos temporales y la viabilidad celular se determinó a las 96 h para todas las muestras. (n=2) (Figura 29C).

15 Además, una dosis única del compuesto (52) por administración oral o intraperitoneal a ratones humanos portadores de xenoinjertos de cáncer de colon dio lugar a una reducción significativa del volumen tumoral en comparación con las cohortes de control tratadas con vehículo (Figura 24). El compuesto (52) tiene una amplia ventana terapéutica, ya que se tolera bien a dosis de al menos hasta 225 mg/kg en ratones.

20 Además, ONC212 demostró eficacia en el modelo de xenoinjerto de LMA resistente a ONC201 (Figura 30). Se implantaron células MV411 AML (5×10^6) por vía subcutánea en los flancos de desnudos atípicos. ONC212 y ONC201 se administraron por vía oral (PO) según lo indicado. Se midió el volumen tumoral (A y B) y el peso corporal (C) (n=10) en los días indicados. * representa p < 0,05 en relación con el vehículo.

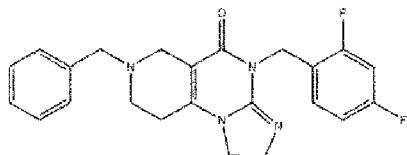
25 La eficacia de ONC212 en la LMA se evaluó *in vitro* y fue hasta 400 veces más potente en comparación con ONC201 (Tabla 11). ONC212 también fue eficaz en células de LMA resistentes a la citarabina de tratamiento estándar (Fig 29A). A pesar de la sólida mejora de la eficacia, ONC212 mantiene una amplia ventana terapéutica *in vitro* y no es tóxico para las células normales a concentraciones eficaces (Fig 29B). Una exposición de 8 horas de ONC212 a 250nM fue suficiente para causar una fuerte reducción de la viabilidad celular en las células de LMA MOLM14 y MV411 (Fig 29C). Para que ONC201 fuera eficaz, se requería una exposición de al menos 24-48 horas.

30 Se determinó la eficacia de ONC212 en un modelo de xenoinjerto de leucemia con células de LMA MV411 resistentes a la citarabina de tratamiento estándar (Fig 30). ONC212 50 mg/kg redujo significativamente el crecimiento tumoral del xenoinjerto de leucemia con la administración oral semanal mientras que ONC201 no fue eficaz en este modelo a dosis similares (Fig 30A). Interesante, la dosificación quincenal de ONC212 con 25 mg/kg y la dosificación

semanal/quincenal con 5 mg/kg no fue eficaz (Fig 30B). Ninguno de estos regímenes de administración de ONC212 se asoció a pérdida de peso corporal (Fig 30C) ni a observaciones macroscópicas.

ONC212 25 mg/kg representa el NOAEL en estudios de dosis única oral no-GLP en ratón y rata que también es la dosis eficaz en estudios de xenoinjerto en ratón. ONC212 es aproximadamente 10 veces más tóxico en comparación con ONC201 (NOAEL 225 mg/kg en estudio de dosis única oral no-GLP en ratas).

5 Compuesto de referencia: ONC206



ONC206 demostró eficacia en un modelo de xenoinjerto de sarcoma de Ewing (Fig. 31). Se implantaron células de sarcoma de Ewing MHH-ES-1 (5×10^6) por vía subcutánea en los flancos de ratones atípicos desnudos. Se administraron ONC206 (PO) y metotrexato (IV) el día 1 y el día 13, según lo indicado. Se midió el volumen tumoral (Fig. 31A) y el peso corporal (Fig. 31B) ($n=4$) en los días indicados.

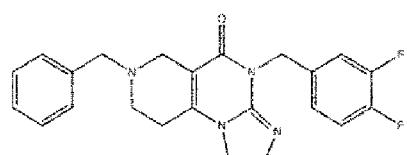
Además, se determinó la IC_{50} de ONC201 y ONC206 (5nM - 5 μ M, 72h) al tratamiento de varias líneas celulares ($n=3$) y se muestra a continuación en la Tabla 11.

10 Tabla 12

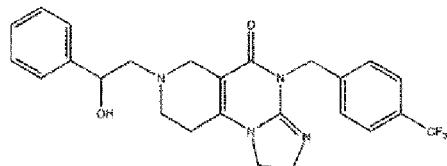
Línea celular	ONC201 IC_{50} (μ M)	ONC206 IC_{50} (μ M)
MV411 (AML)	3,25	0,2
K562 (CML)	>5	0,22
MOLM14 (AML)	3,92	0,27
MHH-ES-1 (sarcoma de Ewing)	5,65	0,61
HFF (Fibroblasto normal)		>5

ONC206 mostró una mejora de hasta 20 veces en comparación con ONC201 en *potencia in vitro* sin toxicidad *in vitro* para las células normales a dosis terapéuticas (Tabla 12). Con ONC206, sólo se observó una toxicidad 2 veces mayor (NOAEL 125 mg/kg) en general en relación con ONC201 (NOAEL 225 mg/kg) en un estudio de dosis única oral no-GLP en ratas. *Eficacia in vivo* en el modelo de sarcoma de Ewing sin toxicidad (Fig 31). La eficacia de ONC206 fue comparable a la de la quimioterapia con metotrexato, pero la quimioterapia se asoció a una pérdida de peso corporal.

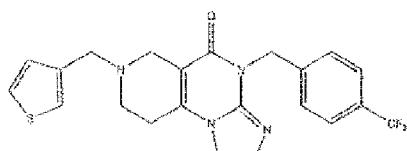
20 Compuesto de referencia: ONC213



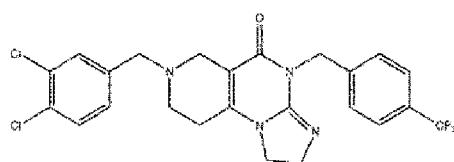
El *perfil in vitro* de la actividad de GPCR utilizando un ensayo reportero heteroeléctrico para el reclutamiento de arrestina, un sello distintivo de la activación de GPCR, indicó que ONC213 se dirige selectivamente a DRD2/3 y GPR132/91 (Figura 32). La doble diana de DRD2/3 y GPR132/91 representa una estrategia novedosa para la eficacia anticancerígena sin toxicidad. ONC213 es un inhibidor de DRD2/3 y un agonista de GPR132/91. La potencia DRD2/3 de ONC213 es mayor que la de ONC201 pero menor que la de ONC206. La potencia GPR132 de ONC213 es menor que la de ONC212. En concreto, ONC213 demostró una potencia anticancerígena *in vitro* en células cancerosas HCT116/RPMI8226 similar a ONC212, pero la toxicidad *in vitro* en células normales se redujo en comparación con ONC212 (Figura 33). El perfil de seguridad de ONC213 se confirmó en el estudio MTD en ratones con un NOAEL de 75 mg/kg tres veces superior al de ONC212 (25mg/kg). La actividad agonista GPR91 de ONC213 brinda una oportunidad para aplicaciones inmunológicas, inmuno-oncológicas y hematopoyéticas (Nature Immunology 9:1261 (2008); J Leukoc Biol. 85(5):837 (mayo de 2009)).

Compuesto de referencia: ONC237

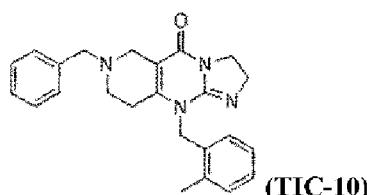
El perfil *in vitro* de la actividad de GPCR utilizando un ensayo reportero heteroélogo para el reclutamiento de arrestina, un sello distintivo de la activación de GPCR, indicó que ONC237 se dirige selectivamente a DRD5 y GPR132 (Figura 34). ONC237 es un agonista de GPR132 y antagonista de DRD5 y tiene una eficacia anticancerígena reducida (IC_{50} 31,2 μ M) en comparación con ONC201. Estos datos demuestran que la combinación de la actividad agonista de GPR132 con la actividad antagonista de DRD5 (receptor dopaminérgico tipo D1) produce efectos anticancerígenos pobres en comparación con ONC213, que combina la actividad agonista de GPR132 y la antagonista de DRD2/3.

Compuesto de referencia: ONC236

El perfil *in vitro* de la actividad de GPCR utilizando un ensayo reportero heteroélogo para el reclutamiento de arrestina, un sello distintivo de la activación de GPCR, indicó que ONC236 es un agonista de GPR132 altamente selectivo (Figura 35). ONC236 tiene una eficacia anticancerígena (IC_{50} 88nM) comparable a ONC212 (10nM) mejor que ONC206/ONC201, la completitud de la respuesta es mejor que ONC201 pero no que ONC212 en células HCT116.

Compuesto de referencia: ONC234

El perfil *in vitro* de la actividad de GPCR por medio de un ensayo reportero heteroélogo para el reclutamiento de arrestina, un sello distintivo de la activación de GPCR, indicó que ONC234 es una molécula pequeña de amplio espectro y potente dirigida a GPCR (Figuras 36 y 38). ONC234 ataca varios GPCRs, incluyendo actividad como antagonista de receptores adrenérgicos, histamínicos, serotoninérgicos, CHRM, CCR, DRD2/5, así como actividad agonista de CXCR7. ONC236 tiene eficacia anticancerígena (IC_{50} 234nM) similar a ONC206, integridad de respuesta igual que ONC212, y mejor que ONC201 en células HCT116.

Compuesto de referencia: QNC201 ISÓMERO LINEAL (TIC-10)

El perfil *in vitro* de la actividad de GPCR utilizando un ensayo reportero heteroélogo para el reclutamiento de arrestina, un sello distintivo de la activación de GPCR, indicó que el isómero lineal de ONC201 (TIC-10) es un agonista de CXCR7 (Figura 37). Los agonistas de CXCR7 pueden utilizarse para la regeneración hepática y la prevención/tratamiento de la fibrosis, como la fibrosis hepática (Nature 505:97 (2014)). La fibrosis es la formación de un exceso de tejido conjuntivo fibroso en un órgano o tejido, incluso como resultado de la cicatrización de una herida. Ejemplos de fibrosis: fibrosis pulmonar, incluida la fibrosis quística y la fibrosis pulmonar idiopática; lesión pulmonar inducida por radiación tras el tratamiento del cáncer; fibrosis hepática (cirrosis); fibrosis cardíaca, incluida la fibrosis auricular, la fibrosis endomiocárdica y el infarto de miocardio antiguo; cicatriz glial; artrofibrosis; enfermedad de Crohn; contractura de Dupuytren; queloides; fibrosis mediastínica; mielofibrosis; enfermedad de Peyronie; fibrosis sistémica nefrogénica; fibrosis masiva progresiva; fibrosis retroperitoneal; esclerodermia/esclerosis sistémica; y capsulitis adhesiva.

Ejemplo 11. Antagonismo GPCR de ONC201

ONC201 se evaluó en un ensayo funcional de células enteras de un receptor acoplado a proteína G (GPCR) de β -Arrestina que mide directamente la actividad del receptor de dopamina detectando la interacción de β -Arrestina con el GPCR activado que puede servir como reportero. Para cada receptor de dopamina (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3,

5 DRD4 y DRD5), se expandieron líneas celulares que sobreexpresaban los constructos informadores a partir de reservas congeladas. Las células se sembraron en un volumen total de 20 μ L en microplacas de 384 pocillos de paredes blancas y se incubaron a 37 °C antes de la prueba. con antagonista seguido de la provocación con agonista a la concentración EC_{80} . Se realizó una dilución intermedia de los stocks de muestra para generar una muestra 5x en tampón de ensayo. Se añadieron 3,5 μ L de muestra 5x a las células y se incubaron a 37°C o a temperatura ambiente durante 30 minutos. La concentración del vehículo fue del 1%. Se añadieron 5 μ L de agonista 6x EC_{80} en amortiguador de ensayo a las células y se incubaron a 37°C o a temperatura ambiente durante 90 o 180 minutos antes de la lectura del ensayo. El % de antagonismo se calculó por medio de la siguiente fórmula %: El % de antagonismo se calculó por medio de la siguiente fórmula % de antagonismo = $100\% \times (1 - (RLU \text{ media de la muestra de ensayo} - RLU \text{ media del control del vehículo}) / (RLU \text{ media del control } EC_{80} - RLU \text{ media del control del vehículo}))$.

Ejemplo 12: Antagonismo selectivo de DRD2 por ONC201.

ONC201 es una pequeña molécula primera en su clase descubierta en un cribado fenotípico de inductores independientes de p53 de vías proapoptóticas selectivas tumorales. El ONC201 oral está siendo evaluado como nuevo agente terapéutico en cinco ensayos clínicos de fase inicial para cánceres avanzados seleccionados, basándose en su pronunciada eficacia en tumores agresivos y refractarios y en su excelente seguridad.

20 En este Ejemplo, se informa de la predicción y validación de interacciones moleculares directas selectivas entre ONC201 y miembros específicos de la familia de receptores de dopamina. Los perfiles experimentales de GPCR indicaron que ONC201 antagoniza selectivamente la subfamilia de receptores dopamínergicos de tipo D2, pero no de tipo D 1. Los ensayos en un sistema de expresión heteróloga revelaron que ONC201 antagoniza selectivamente las isoformas cortas y largas de DRD2 y DRD3, con una potencia más débil para DRD4 y sin antagonismo de DRD1 o DRD5. El aumento de la secreción de prolactina es un sello clínico del antagonismo de DRD2 por varios medicamentos psiquiátricos que se dirigen potentemente a este receptor. Las mediciones ELISA en sangre periférica de pacientes tratados con ONC201 en el primer ensayo en humanos con tumores sólidos avanzados determinaron que 10/11 pacientes evaluados presentaban inducción de prolactina (media de 2 veces).

30 Utilizando la base de datos TCGA, se descubrió que la subfamilia de receptores de dopamina tipo D2, en particular DRD2, era prevalente y se sobreexpresaba selectivamente en varios tumores malignos. Los informes preclínicos muestran que la inhibición de DRD2 imparte eficacia antitumoral, sin matar células normales, a través de la inducción de ATF4/CHOP y la inhibición de la señalización Akt y ERK que son todos atributos de ONC201.

Procedimientos

35 El dihidrocloruro de ONC201 se obtuvo de Oncoceutics. Los ensayos de inhibición de quinasas para el quinoma se realizaron como se describe (véase Anastassiadis et al., Nat Biotech 29:1039 (2011)). Los ensayos de reclutamiento de arrestinas GPCR y de reportero de modulación de AMPc se realizaron como se describe (véase McGuinness et al., Journal of Biomolecular Screening 14:49 (2009)). Las células de β -arrestina PathHunterTM (DiscoverRx) que expresan una de varias dianas GPCR se colocaron en placas de fondo sólido blancas de 384 pocillos (Corning 3570) a 5000 células por pocillo en un volumen de 20 μ L en un reactivo de colocación celular adecuado. Las células se incubaron a 37 °C, 5% CO₂ durante 18-24 h. Las muestras se prepararon en tampón que contenía 0,05% de BSA libre de ácidos grasos (Sigma). Para los ensayos en modo agonista, se añadieron muestras (5 μ L) a células preplateadas y se incubaron durante 90 minutos a 37 °C, 5% CO₂. Para los ensayos en modo antagonista, las muestras (5 μ L) se añadieron a las células preplateadas y se incubaron durante 30 minutos a 37 °C, 5% CO₂ seguido de la adición de EC_{80} agonista (5 μ L) durante 90 minutos a 37 °C, 5% CO₂. Para el análisis de Schild, se añadieron muestras (5 μ L) a células preplateadas y se incubaron durante 30 minutos a 37 °C, 5% CO₂ seguido de la adición de agonista diluido en serie (5 μ L) durante 90 minutos a 37 °C, 5% CO₂. Se analizaron en paralelo pocillos de control que definían la respuesta máxima y mínima para cada modo de ensayo. El reclutamiento de arrestina se midió añadiendo 15 μ L de reactivo PathHunter Detection, incubando durante 1-2 h a temperatura ambiente y leyendo en un Perkin Elmer Envision Plate Reader. Para las pruebas de agonistas y antagonistas, los datos se normalizaron para el porcentaje de eficacia utilizando los controles apropiados y se ajustaron a una dosis-respuesta sigmoidal (pendiente variable), $Y=Fondo + (Tope-Fondo)/(1+10^{(LogEC_{50}-X)*Pendiente \text{ de la colina}})$, en la que X es la concentración logarítmica del compuesto. Para el análisis de Schild, los datos se normalizaron para el porcentaje de eficacia utilizando los controles apropiados y se ajustaron a un desplazamiento de Gaddum/Schild EC_{50} utilizando un ajuste global, en la que $Y=Fondo + (Tope-Fondo)/(1+10^{(LogEC-X)*Pendiente \text{ de la colina}})$, $Antag=1+(B/(10^{(-1*pA2)}))^{Pendiente \text{ de Schild}}$ y $LogEC=Log(EC_{50} * Antag)$. El análisis EC_{50} / IC_{50} se realizó en la suite de análisis de datos CBIS (Cheminnovation) y el análisis de Schild se realizó en GraphPad Prism 6.0.5.

Resultados

ONC201 es una pequeña molécula en ensayos clínicos de fase II para cánceres avanzados seleccionados. Se descubrió en un cribado fenotípico de inductores independientes de p53 de la vía proapoptótica LIART. Aunque se ha caracterizado la contribución de la regulación al alza de ATF4/CHOP inducida por ONC201 y la inactivación de la señalización Akt/ERK (Allen et al., *Science translational medicine* 5, 171ra117-171ra117 (2013)) a su actividad anticancerígena, su diana molecular de unión ha permanecido esquiva.

El perfil *in vitro* de la actividad de GPCR utilizando un ensayo reportero heteroeléctrico para el reclutamiento de arrestina, un sello distintivo de la activación de GPCR, indicó que ONC201 antagoniza selectivamente la subfamilia de receptores de dopamina de tipo D2 (DRD2/3/4), pero no de tipo D1 (DRD1/5) (Figuras de referencia 4B y 5A). No se observó antagonismo de los receptores alfa adrenoceptores ni de otros GPCR en las condiciones evaluadas. Dentro de la familia DRD2, el ONC201 antagonizó tanto las isoformas cortas como las largas de DRD2 y DRD3, con una potencia más débil para DRD4. La caracterización adicional del antagonismo mediado por ONC201 del reclutamiento de arrestina a DRD2L se evaluó por medio de un análisis de desplazamiento Gaddum/Schild EC_{50} , que determinó una constante de disociación de 2,9 μ M para ONC201 que es equivalente a su dosis efectiva en muchas células cancerosas humanas (Figura 4C). Se obtuvieron resultados confirmatorios para la modulación del AMPc en respuesta a ONC201, que es otra medida de la activación de DRD2L (Figura 4D). La capacidad de la dopamina para revertir el antagonismo dependiente de la dosis de hasta 100 μ M de ONC201 sugiere un antagonismo directo y competitivo de DRD2L (Figuras 5B y 5C). De acuerdo con la especificidad de ONC201 predicha por BANDIT, no se identificaron interacciones significativas entre ONC201 y los receptores de hormonas nucleares, el cinoma u otras dianas farmacológicas de terapias contra el cáncer aprobadas por la FDA (Figuras 5D y 5E). Curiosamente, un isómero constitucional biológicamente inactivo de ONC201 (Wagner et al., *Oncotarget* 5:12728 (2014)) no inhibió DRD2L, lo que sugiere que el antagonismo de este receptor podría estar relacionado con su actividad biológica (Figura 5F). En resumen, estos estudios establecen que ONC201 antagoniza selectivamente la subfamilia de receptores dopaminérgicos de tipo D2, que parece ser una diana terapéutica prometedora en oncología, y ONC201 es el primer compuesto que explota este paradigma de tratamiento en varios estudios clínicos de fase II en curso.

25 **Ejemplo 13: Mapeo de epítopos de DRD2 por mutagénesis Shotgun.**

La mutagénesis Shotgun utiliza una tecnología de expresión celular de alto rendimiento para expresar y analizar grandes bibliotecas de proteínas diana mutadas dentro de células eucariotas. Cada residuo de una proteína se muta individualmente por una alanina, u otro residuo específico, para ensayar cambios en su función. Las proteínas se expresan en líneas celulares estándar de mamíferos, por lo que se pueden cartografiar incluso las proteínas difíciles que requieren un procesamiento translacional o postraduccional eucariótico.

En primer lugar, se evaluaron e identificaron las condiciones para el cribado del antagonista de DRD2 ONC201 con DRD2 de tipo salvaje utilizando el ensayo de cribado Shotgun mutagénesis. A continuación, se preparó una biblioteca DRD2 Ala-scan y se mapearon los residuos críticos para la unión a ONC201 a resolución de aminoácido único utilizando la tecnología Shotgun mutagénesis.

35 **Biblioteca de mutagénesis Shotgun DRD2:**

Plásmido parental: DRD2

Tamaño de la biblioteca: 442 clones mutantes (proteína completa)

Estrategia de mutación: Mutagénesis por barrido de alanina

Tipo de célula: HEK-293T

40 Ensayo de cribado: Flujo de calcio

Etiqueta epítopo: C-terminal V5/HIS6

Estructura parental: ADN que codifica la DRD2 humana de longitud completa (Nº de acceso: NP_000786.1; MDPLNLSWYD DDLERQNWSR PFNGSDGKAD RPHYNYYATL LTLIAVIVF GNVLVCMAVS REKALQTTTN YLVSLAVAD LLVATLVMWP VVYLEVVG EW KFSRIHCDIF VTLDVMMCTA SILNLCAISI DRYTAVAMPM 45 LYNTRYSSKR RVTVMISIVW VLSFTISCPL LFGLNNADQN ECIIANPAFV VYSSIVSFYV PFIVTLLVYI KIYIVLRRRR KRVNTKRSSR AFRAHLRAPL KGNCTHPEDM KLCTVIMKSN GSFPVNRRRV EAARRAQELE MEMLSSTSPP ERTRYSPIPP SHHQLTLPDP SHHGLHSTPD SPAKPEKNGH AKDHPKIAKI FEIQTMPNGK TRTSLKTMRS RKLSQQKEKK ATQMLAIVLG VFIIICWLPPF ITHILNIHCD CNIPPVLYSA FTWLGYVNSA VNPIIYTFN IEFRKAFLKI LHC (SEQ ID NO: 1) se subclonó en un vector de alta expresión para mamíferos. Se verificó la secuencia de esta construcción parental y se validó su expresión en células de mamífero por medio de la detección del flujo de calcio en respuesta a la dopamina. Los rendimientos de ADN de las preparaciones de plásmidos se han validado para el procesamiento de alto rendimiento.

Preparación del ensayo: Se optimizó con éxito un ensayo de flujo de calcio específico para DRD2 expresado en células humanas. Se utilizó un ensayo agonista dosis-respuesta para identificar una concentración de dopamina adecuada para su uso en la optimización de la inhibición del flujo de calcio específico de DRD2 por el antagonista ONC201.

Ensayos posteriores de inhibición dosis-respuesta identificaron una concentración de ONC201 que inhibía la respuesta dopaminérgica DRD2 en >95%.

Optimización del ensayo de flujo de calcio:

5 **Ensayo de actividad de receptores.** La actividad de DRD2 se evaluó por medio de un ensayo GPCR publicado (Greene, T.A. et al., (2011) PLoS One 6, e20123). Brevemente, se transfecaron células HEK-293T con constructos de expresión para DRD2 de tipo salvaje o un GPCR de control negativo, en formato de 384 pocillos. Después de 22 horas, se realizaron experimentos de flujo de calcio en un intervalo de concentraciones de dopamina (300 pM - 100 nM), utilizando un lector de fluorescencia Flexstation II-384 (Molecular Devices). Los conjuntos de datos se analizaron y representaron como porcentaje sobre la señal basal utilizando el software Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc).

10 Para las células que expresan DRD2, pero no un GPCR de control, la adición de dopamina produjo aumentos en el flujo de calcio celular, medido como aumento de la fluorescencia. Un gráfico de respuesta a la dosis de la altura del pico de fluorescencia frente a la concentración de dopamina demostró el fuerte flujo de calcio inducido por la dopamina ($EC_{50} = 0,45$ nM) en células que expresan DRD2, pero no el GPCR de control. Esto sugirió que el ensayo de flujo de calcio podría utilizarse para probar la inhibición de ONC201.

15 **Optimización del ensayo de inhibición del flujo de calcio DRD2**

20 Tras la identificación de la CE_{50} para la dopamina en el ensayo de flujo de calcio, se investigó la inhibición por ONC201 del flujo de calcio específico de DRD2 a varias concentraciones de dopamina. Utilizando 1 nM de dopamina (> 2 veces superior a la EC_{50} de la dopamina) con una gama de concentraciones de ONC201 (1 nM a 100 μ M), se observó una inhibición por ONC201 del flujo de calcio DRD2 inducido por dopamina en las concentraciones más altas probadas (Figura 9A), con una inhibición completa por 100 μ M de ONC201 ($IC_{50} = 21,5$ μ M). La inhibición del flujo de calcio por 100 μ M de ONC201 no fue el resultado de una amplia inhibición de GPCRs o de un efecto no específico sobre las células, ya que ONC201 no tuvo ningún efecto sobre la actividad de flujo de calcio de las células que expresaban un GPCR de control (Figura 9B).

25 El análisis de un número de valores replicados obtenidos para la inhibición del flujo de calcio DRD2 por 100 μ M de ONC201 indicó un ensayo robusto, con un valor Z' de 0,61. El valor Z' es una medida de la calidad del ensayo, calculada a partir de las medias y desviaciones estándar obtenidas para determinaciones replicadas del flujo de calcio obtenidas con o sin ONC201.

Comparación de los inhibidores de DRD2.

30 La inhibición de DRD2 por ONC201 se comparó con la inhibición por los antagonistas de DRD2 espiperona y domperidona (Figura 10), que se han descrito como inhibidores de DRD2 a concentraciones inferiores a los 100 μ M necesarios para la inhibición por ONC201. Estos antagonistas se analizaron a concentraciones entre 100 pM y 1 μ M, y ambos mostraron una inhibición completa del flujo de calcio inducido por dopamina, teniendo la espiperona un $IC_{50} = 19$ nM, y la domperidona un $IC_{50} = 47$ nM. Estos valores eran coherentes con caracterizaciones anteriores y demuestran que el IC_{50} relativamente alto obtenido para ONC201 (21,5 μ M) no se debe al uso de un ensayo de flujo de calcio para medir la actividad de DRD2.

35 Se determinaron las condiciones de cribado óptimas para la inhibición por ONC201 del flujo de calcio específico de DRD2 en respuesta a la dopamina. Estas condiciones dan una respuesta robusta a la dopamina, esta respuesta se reduce en >95% por medio de la adición de ONC201 a 100 μ M, y el ensayo demostró una baja variabilidad entre réplicas. Estos datos indican que las condiciones seleccionadas son adecuadas para un cribado de alto rendimiento satisfactorio. El cribado posterior de la biblioteca de mutaciones DRD2 se realizó a una concentración de dopamina de 1 nM y una concentración de ONC201 de 100 μ M.

Cribado de la biblioteca de mutaciones de escaneo de alanina DRD2 para respuestas a la dopamina

40 La biblioteca de mutaciones de escaneo de alanina DRD2 (y con alaninas cambiadas por serinas) comprendía 442 clones, que cubrían los residuos 2 - 443 de la proteína DRD2, el 100% de los residuos diana. La biblioteca de mutaciones DRD2 se examinó primero por medio de un ensayo de flujo de calcio con dopamina (1 nM) en ausencia de ONC201 para identificar los residuos cuya mutación disminuía el flujo de calcio inducido por dopamina. Identificamos 28 residuos de aminoácidos que eran críticos para el flujo de DRD2 inducido por dopamina (Figura 11).

45 Los residuos se identificaron a partir del análisis se enumeran en la Tabla 4 y se muestran en la Figura 11. Se consideró que los clones eran deficientes en flujo de calcio si mostraban valores de flujo inferiores a 2 desviaciones estándar por debajo del valor medio de flujo de calcio (AV - 2SD) para toda la biblioteca.

Tabla 4: RESIDUOS DRD2 CRÍTICOS PARA EL FLUJO DE CALCIO INDUCIDO POR DOPAMINA

Mutación	Flujo de calcio % WT	Mutación	Flujo de calcio % WT
C182A	0	S7A	15

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

El cribado de la biblioteca de escaneo de alanina DRD2para la inhibición por ONC 201 de la señalización inducida por dopamina identificó residuos necesarios para la inhibición por ONC201.

5 Para identificar residuos importantes para la inhibición de DRD2 por ONC201, se examinó la biblioteca de mutaciones de alanina-scan de DRD2 por medio del ensayo de flujo de calcio para la capacidad de responder a la dopamina en presencia de una concentración inhibidora de ONC201, utilizando dopamina a 1 nM y ONC201 a 100 µM. Se identificaron ocho residuos críticos para la actividad inhibidora de ONC201 (Figura 12). Todos los residuos identificados por medio de este cribado mostraron un elevado flujo de calcio con dopamina sola (Tabla 5). Se consideró que los clones eran críticos para la inhibición por ONC201 a 100 µM si mostraban valores de flujo superiores a 2 desviaciones estándar por encima del valor medio de flujo de calcio (AV + 2SD) para toda la biblioteca. También se muestran en la Tabla 5 para estos clones críticos los valores de flujo de calcio obtenidos de experimentos similares realizados con 250 µM de ONC201 o sin ONC201 (dopamina 1 nM), y además el % de conservación de los residuos críticos a través de los 5 receptores DRD, con los residuos encontrados en cada receptor.

10

Tabla 5: residuos drd2 críticos para la inhibición onc201 del flujo de calcio inducido por dopamina

Mutación	ONC201 100 µM	ONC201 250 µM	Dopamina 1nM	DRD % Conservación	DRD				
					1	2	3	4	5
I397A	122	89	105	20	P	I	T	A	P
E95A	97	39	123	100	E	E	E	E	E
V91A	94	58	119	40	K	V	V	F	K
Y192A	85	11	64	60	S	Y	Y	Y	S
V196A	79	22	119	40	I	V	V	C	I
A177S	77	26	85	40	A	A	T	V	D
T165A	67	28	92	20	L	T	A	A	L
L81A	63	20	83	100	L	L	L	L	L

Dado que la inhibición media por 100 μ M de ONC201 en toda la biblioteca fue de aproximadamente el 75%, también realizamos un cribado a 250 μ M de ONC201 para determinar si los residuos críticos serían los mismos a niveles más altos de inhibición. En estas condiciones, el flujo de calcio inducido por dopamina se inhibió en aproximadamente un 93%, y los residuos **V91, E95, y 1397** previamente identificados también fueron críticos para la inhibición a 250 μ M de ONC201 (Tabla 5), utilizando el mismo criterio de valores de flujo superiores a 2 desviaciones estándar por encima del valor medio del flujo de calcio (AV + 2SD) para la biblioteca.

5

Conclusiones:

En cribados iniciales de la biblioteca de mutaciones de alanina-escáner de DRD2 por medio de ensayo de flujo de calcio inducido por dopamina, 28 mutaciones disminuyeron en gran medida el flujo de calcio, identificando residuos críticos para la función de DRD2. Al igual que en un análisis similar del GPCR CXCR4, los residuos críticos estaban distribuidos por toda la proteína, en el bolsillo de unión a la dopamina previsto, en las regiones transmembrana y en la porción citoplasmática expuesta de DRD2. Estos 28 residuos son críticos para la unión a la dopamina, la transducción de señales a través de los dominios transmembrana o el acoplamiento a la proteína G. Un análisis detallado comparable al realizado para CXCR4, así como el análisis estructural de la estructura DRD3-eticlopride (Chien *et al.*, 2010), puede utilizarse para asignar una función específica a cada residuo crítico DRD2.

10

15

Para identificar residuos importantes para la inhibición de DRD2 por ONC201, se examinó la biblioteca de mutaciones de alanina-scan de DRD2 por medio de ensayo de flujo de calcio con dopamina y 100 μ M de ONC201. Estas pruebas identificaron 8 residuos críticos para la inhibición por ONC201 del flujo de calcio inducido por dopamina dependiente de DRD2 - **L81, V91, E95, T165, A177, Y192, V196, y 1397**. Los residuos **V91, E95, y 1397** también se identificaron como críticos para la resistencia a la inhibición de DRD2 por 250 μ M de ONC201, lo que sugiere que son residuos clave que interactúan con ONC201. Estos residuos definen un sitio de unión al ligando relativamente grande, lo que no es inesperado debido al mayor tamaño de la ONC201 en comparación con la dopamina y la eticloprida. Las localizaciones de estos residuos son generalmente consistentes con un papel en la mediación de la inhibición por ONC201 del flujo de calcio inducido por dopamina dependiente de DRD2. Los residuos críticos para la inhibición de un receptor del gusto GPCR por probenecid fueron identificados previamente (Greene *et al.*, 2011), con la ubicación de los residuos consistente con un mecanismo no competitivo de inhibición. Por el contrario, los residuos identificados aquí para DRD2 son consistentes con la inhibición competitiva por ONC201 en el sitio de unión de la dopamina. Cuando se modeló sobre la estructura del receptor homólogo DRD3, la mayoría de los residuos identificados rodean el bolsillo de unión que contiene un antagonista co-cristalizado eticlopride, con 5 de los 8 residuos identificados conservados entre DRD2 y DRD3. Dos de los residuos parecen estar más distales del sitio de unión putativo (A177 y L81) y pueden afectar a la unión de ONC201 de una manera más alóstérica. Los residuos adicionales que contribuyen a la inhibición de ONC201 pueden identificarse utilizando agonistas DRD2 con estructuras distintas a la dopamina.

20

25

30

Ejemplo 14: Determinación de las constantes de velocidad de asociación y disociación del dihidrocloruro ONC201 no marcado en el receptor D2S humano.

35

En este Ejemplo, se determinaron las tasas kon / $koff$ del dihidrocloruro de ONC201 no marcado sobre el receptor D2S. La estimación de la tasa kon / $koff$ se realizó por unión competitiva del ligando de acuerdo con el procedimiento descrito en: M.R. Dowling & S.J. Charlton (2006) Brit. J. Pharmacol. 148:927-937 y H.J. Motulsky & L.C.. Mahan (1984) Mol. Pharmacol. 25:1-9. Según este procedimiento, las tasas kon / $koff$ de los compuestos de prueba no marcados se calcularon a partir de su valor Ki (unión por competencia) y su efecto sobre la cinética de unión del radioligando (cinética de competencia).

40

En primer lugar, se determinaron los valores IC_{50} y Ki del dihidrocloruro de ONC201, y la selección de las concentraciones de compuesto adecuadas para el experimento de cinética de competición. A continuación, se determinaron las constantes de velocidad de *k*encendido y *k*apagado del radioligando ($[^3H]$ Metilspiperona). Por último, se determinaron las constantes de velocidad kon y $koff$ del dihidrocloruro de ONC201 sin etiquetar. El dihidrocloruro de ONC201 se probó a 8 concentraciones por duplicado ($n = 2$) en el ensayo de unión competitiva, y se determinaron los valores IC_{50} y Ki .

45

50

El compuesto de referencia, (+) Butaclamol, y el compuesto de ensayo, ONC201-2HCL, compitieron con éxito por $[^3H]$ Metilspiperona, con valores de IC_{50} de 2,5 nM y 21 μ M, respectivamente. Anteriormente, el compuesto ONC201-2HCL arrojó un valor IC_{50} similar de 16 μ M. Para el ensayo de unión competitiva, se seleccionaron las siguientes 6 concentraciones de ONC201-2HCL: 5 / 10 / 20 / 40 / 60 / 80 μ M.

55

Se determinó la cinética de unión de $[^3H]$ Metilspiperona sobre el receptor D2S. Para ello, se incubó $[^3H]$ Metilspiperona (a una concentración de 0,3 nM) con las membranas del receptor D2S durante 12 tiempos de incubación diferentes para medir la tasa de asociación. La unión no específica se midió con Butaclamol (10 μ M) para cada tiempo de incubación. La disociación se inició por medio de la adición de un exceso de Butaclamol (10 μ M) tras 60 minutos de incubación de $[^3H]$ Metilspiperona (0,3 nM) con las membranas del receptor D2S, y la disminución de la señal se midió tras 12 tiempos de incubación diferentes. El experimento se realizó por triplicado ($n = 3$) con tiempos de incubación ajustados a 0 / 30 / 60 / 80 / 120 / 180 / 240 / 300 / 360 / 420 / 480 minutos y 24 horas para la asociación y 2 / 5 / 8 / 10 / 15 / 20 / 25 / 30 / 40 / 60 / 120 / 180 minutos para la cinética de disociación.

[³H]Metilspiperona mostró un valor k_{on} de $2.3 \times 10^8 \text{ M}^{-1}\text{min}^{-1}$ y un valor de k_{off} de $0.009506 \text{ min}^{-1}$ (y, por tanto, un valor $t_{1/2}$ de 73 minutos) en el receptor D2S. El K_d calculado a partir de los resultados del experimento de asociación / disociación (0,04 nM) está en el mismo intervalo que el K_d observado en el experimento de saturación (0,15 nM), validando así el experimento.

5 Se probó el efecto del ONC201-2HCl no marcado a seis concentraciones sobre la cinética de asociación de [³H]Metilspiperona (0,3 nM). La unión no específica se midió con Butaclamol (10 μM). Se utilizaron los mismos 12 tiempos de incubación anteriores: 2 / 5 / 8 / 10 / 15 / 20 / 25 / 30 / 40 / 60 / 120 / 180 minutos. Se realizó una medición en ausencia de compuesto como control negativo.

10 ONC201-2HCl mostró un valor k_{on} de $4.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{min}^{-1}$ y un valor de k_{off} de 1.32 min^{-1} (y, por tanto, un valor $t_{1/2}$ de 0,53 minutos) en el receptor D2S. El K_i calculado a partir de los resultados del experimento de asociación / disociación (3,2 μM) está en el mismo intervalo que el K_i observado en el experimento de saturación (7 μM), validando así el experimento. En conclusión, **ONC201-2HCl muestra una asociación mucho más lenta y una disociación mucho más rápida en comparación con [³H]Metilspiperona**.

Ejemplo de referencia 15. Actividad bactericida de las imipridonas.

15 Materiales y procedimientos

Material de prueba: ONC201 dihidrocloruro; Control: Celulosa microcristalina.

Procedimiento: Examen microbiano armonizado EP/USP de productos no estériles (USP actual /).

Resultados

Tabla 6: Verificación del control de recuperación del inóculo y prueba de enumeración microbiana

1:300 con TSB Mod Dilución	Recuento de organismos indicadores							
	Ec	Sa	Pa	Bs	Ca (AST)	Ab (AST)	CA (ASD)	Ab (ASD)
Inóculo	27	31	28	52	48	21	52	20
434019	N/A	0	24	48	51	18	46	19

20 **Tabla 7: La validación para microorganismos específicos**

Muestra	BTGN	Ec	Pa	Sa	Ca
1:300 con TSB Mod Dilución	P	P	P	F	P
P = Apto F = No apto NA = No aplicable; Ec = Escherichia coli ATCC# 8739; Pa = Pseudomonas aeruginosa ATCC# 9027; Sa = Staphylococcus aureus ATCC# 6538; Bs = Bacillus subtilis ATCC# 6633; Ca = Candida albicans ATCC# 10231; Ab = Aspergillus brasiliensis ATCC# 16404; BTGN = Bacterias Gram Negativas Tolerantes a la Bilis; Cs = Especies de Clostridium; AST = Agar Soja Tripticasa; ASD = Agar Sabouraud Dextrosa.					

El dihidrocloruro de ONC201 cuando se probó en la dilución 1:300 con TSB Mod, no cumplió los requisitos de la USP<61>/<62>.

25 Prueba de idoneidad del límite microbiano. Se observó inhibición para Staphylococcus aureus para USP/. Por lo tanto, se puede suponer que el fracaso en aislar el microorganismo inoculado es atribuible a la actividad bactericida del dihidrocloruro de ONC201 y, por lo tanto, no es probable que esté contaminado con la especie de microorganismo inhibida.

A continuación, se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) para seis imipridonas frente a *Staphylococcus aureus de tipo salvaje y resistente a la meticilina*.

30 Materiales y procedimientos

Compuestos

ONC201 y ONC206 se solubilizaron previamente a 40 mM en DMSO. ONC212, ONC207 y ONC213 se solubilizaron a 20 mg/mL en DMSO y un isómero lineal de ONC201 (TIC-10) se solubilizó a 10 mg/mL en DMSO. La meticilina y/o la vancomicina se evaluaron en paralelo como antibióticos de control positivo y se adquirieron a Sigma-Aldrich y se solubilizaron en H₂O desionizado a una concentración de 10 mg/mL.

Bacterias

Las cepas bacterianas empleadas en estos ensayos se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC). Todas las cepas bacterianas se propagaron siguiendo las recomendaciones de la ATCC. Cada cepa se almacenó como una reserva de glicerol congelada a -80 °C y se utilizó un bucle de 10 µL de la reserva congelada para inocular cada cultivo para estos ensayos. Las cepas, con su clasificación y propiedades, figuran en el cuadro 8.

Tabla 8: Cepas de *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* y características

ATCC #	Clasificación	Propiedades	Medios de ensayo
29213	Cocos grampositivos	QC Cepa de tipo salvaje	Caldo de soja tripticasa (TSB)
33591		Resistente a la meticilina adquirida en el hospital	Caldo nutritivo
700699		Adquirida en el hospital, MDR, Susceptibilidad reducida a la vancomicina	Caldo Infusión Cerebro Corazón + 0,004 g/L Vancomicina

Determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM)

La susceptibilidad de los organismos bacterianos a los compuestos de ensayo se evaluó determinando la CIM de cada compuesto por medio de un análisis de dilución en microbioma de acuerdo con los procedimientos recomendados por el Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI. Todas las cepas microbianas se obtuvieron de American Type Culture Collections (ATCC) y se cultivaron siguiendo las recomendaciones del proveedor. La evaluación de la susceptibilidad de cada organismo frente a los compuestos de prueba incluyó uno o varios antibióticos de control positivo. Para cada organismo, se preparó un inóculo normalizado por medio de suspensión directa de colonias recién sembradas en los medios apropiados indicados en la Tabla 8 hasta una densidad óptica a 625 nm (DO₆₂₅) de 0,1 (equivalente a un estándar McFarland de 0,5). El inóculo suspendido se diluyó hasta una concentración de aproximadamente 1×10⁶ unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) y se colocaron 100 µL en pocillos triplicados de una placa de 96 pocillos que contenía 100 µL de compuesto de ensayo diluido en serie 2 veces en el caldo apropiado. También se añadieron cien microlitros (100 µL) del inóculo a pocillos triplicados que contenían 100 µL de diluciones seriadas dobles de un antibiótico de control positivo y a pocillos que contenían 100 µL de medio solamente. Este esquema de dilución produjo concentraciones finales para cada organismo microbiano estimadas en 5×10⁵ UFC/mL. Las concentraciones del compuesto de prueba oscilaron entre una prueba alta de 100 y una prueba baja de 0,2 µM utilizando un esquema de dilución doble. Las placas se incubaron durante 24 o 48 horas (*Staphylococcus aureus* 700699) a 37°C y el crecimiento microbiano a cada concentración de compuesto se determinó midiendo la densidad óptica a 625 nm en un lector de placas Molecular Devices SpectraMax Plus-384 y visualmente puntuando las placas +/- en cuanto al crecimiento bacteriano. La CIM de cada compuesto se determinó como la dilución de compuesto más baja que inhibía completamente el crecimiento microbiano.

Resultados

Se evaluó la capacidad de seis (6) imipridonas para inhibir el crecimiento de tres cepas de *Staphylococcus aureus*. ONC201, ONC207 y un isómero lineal de ONC201 (TIC-10) resultaron inactivos frente a las tres cepas hasta una concentración de 100 µg/mL. Contra el tipo salvaje *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) la CIM de ONC206, ONC212 y ONC213 fue de 6,25 µg/mL, 3,13 µg/mL y 25 µg/mL, respectivamente. Contra *Staphylococcus aureus* (ATCC 33591) la CIM de ONC206, ONC212 y ONC213 fue de 12,5 µg/mL, 3,13 µg/mL y 3,13 µg/mL, respectivamente. La actividad fue similar frente al MDR *Staphylococcus aureus* (ATCC 700699), con los tres compuestos con una CIM de 12,5 µg/mL. La vancomicina, el compuesto de control positivo, resultó activa a la concentración esperada y la meticilina resultó inactiva hasta una concentración de 100 µg/mL frente a las dos cepas bacterianas resistentes a la meticilina. Los datos se presentan en el cuadro 9.

Tabla 9: Determinación CIM de 6 imipridonas para 3 cepas de *staphylococcus aureus*

Compuesto (µg/mL)	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213				<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 33591				<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 700699 (48 horas)			
	MIC ₉₀	MIC ₉₅	MIC ₉₉	Visual	MIC ₉₀	MIC ₉₅	MIC ₉₉	Visual	MIC ₉₀	MIC ₉₅	MIC ₉₉	Visual
ONC201	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

ONC206	6,25	6,25	6,25	6,25	12,5	25	>100	12,5	12,5	12,5	25	12,5
ONC207	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ONC212	3,13	3,13	3,13	3,125	3,13	6,25	100	3,125	6,25	12,5	12,5	12,5
ONC213	12,5	12,5	25	25	3,13	6,25	100	3,125	6,25	12,5	12,5	12,5
TIC-10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Meticilina	---	---	---	---	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Vancomicina	3,13	3,13	6,25	3,125	0,39	0,39	0,78	0,391	12,5	25	25	25

Discusión

Se evaluó la actividad de seis (6) imipridonas frente a 3 cepas de *Staphylococcus aureus*. ONC201, ONC207 y TIC-10 resultaron inactivos frente a las tres cepas. ONC206, ONC212 y ONC213 tuvieron una actividad variable que osciló entre 3,13 µg/mL y 25 µg/mL contra las tres cepas bacterianas. En relación con la vancomicina, la actividad de estas tres imipridonas fue equivalente o entre 2 y 8 veces menor frente a la cepa 29213. Las tres imipridonas presentaron una actividad entre 10 y 30 veces inferior a la de la vancomicina frente a la cepa 33591 y la actividad de los tres compuestos fue 2 veces superior a la de la vancomicina frente a la cepa 700699.

Estos experimentos se repiten con imipridonas adicionales y para bacterias adicionales, incluyendo tanto bacterias Gram-positivas como Gram-negativas, tales como las de la Tabla 10.

Tabla 10

Organismo	Condición	Gram +/Gram -
<i>Enterococcus faecium</i>	Bacteriemia nosocomial, infecciones de heridas, endocarditis, ITU	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	Bacteriemia, endocarditis	+
<i>Neumonía por Klebsiella</i>	Neumonía, ITU, Infecciones de las vías respiratorias superiores	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Infecciones en pacientes de UCI y quemados; también se observan en hospitales generales y residencias de ancianos.	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Neumonía, FQ	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	ITU, infecciones respiratorias	-

Ejemplo 16: Estudio de caso del tratamiento con ONC201 en un individuo con glioblastoma recurrente

Este Ejemplo proporciona un estudio de caso de una mujer de 22 años con glioblastoma recurrente (MGMT no metilado, mutante H3.3 K27M) tratada con 625 mg de ONC201 una vez cada tres semanas. Figura 28 (A) Tamaño del tumor en relación con el valor basal (%) de la carga tumoral total del individuo. Un ciclo dura 3 semanas. (B) Resonancias magnéticas de contraste al inicio, 21, 27 y 36 semanas después del inicio de ONC201 de una de las 2 lesiones malignas en el individuo con 625 mg q3w de ONC201.

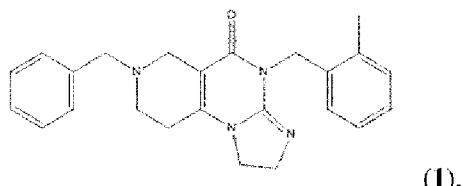
Esta invención no se limita a las realizaciones ejemplares mostradas y descritas, sino que se pretende abarcar modificaciones dentro del alcance de esta invención tal como se define en las reivindicaciones. Las características de las realizaciones desveladas pueden combinarse. A menos que se especifique lo contrario, los términos "un", "una", "la" y "el" no se limitan a un elemento, sino que deben entenderse como "al menos uno".

Debe entenderse que las figuras y descripciones pueden haber sido simplificadas para centrarse en elementos que son relevantes para una clara comprensión, mientras que se eliminan, a efectos de claridad, otros elementos que

aquellos de habilidad ordinaria en la técnica apreciarán que también pueden comprender una parte de la invención. Sin embargo, debido a que dichos elementos son bien conocidos en la técnica, y debido a que no facilitan necesariamente una mejor comprensión de la invención, no se proporciona aquí una descripción de dichos elementos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1)



(1),

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un cáncer del sistema nervioso central en un individuo, en el que el cáncer del sistema nervioso central tiene una mutación de histona H3.

10 2. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en el que la mutación de la histona H3 es H3.3 K27M.

3. El compuesto para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el cáncer es un glioma.

4. El compuesto para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el cáncer es un tumor cerebral.

5. El compuesto para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el cáncer es meningioma, 15 ependimoma, neuroblastoma o glioma pontino intrínseco difuso.

6. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en el que el cáncer tiene un gen O(6)-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT) epigenéticamente silenciado.

7. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el individuo es un ser humano.

15 8. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal dihidrocloruro.

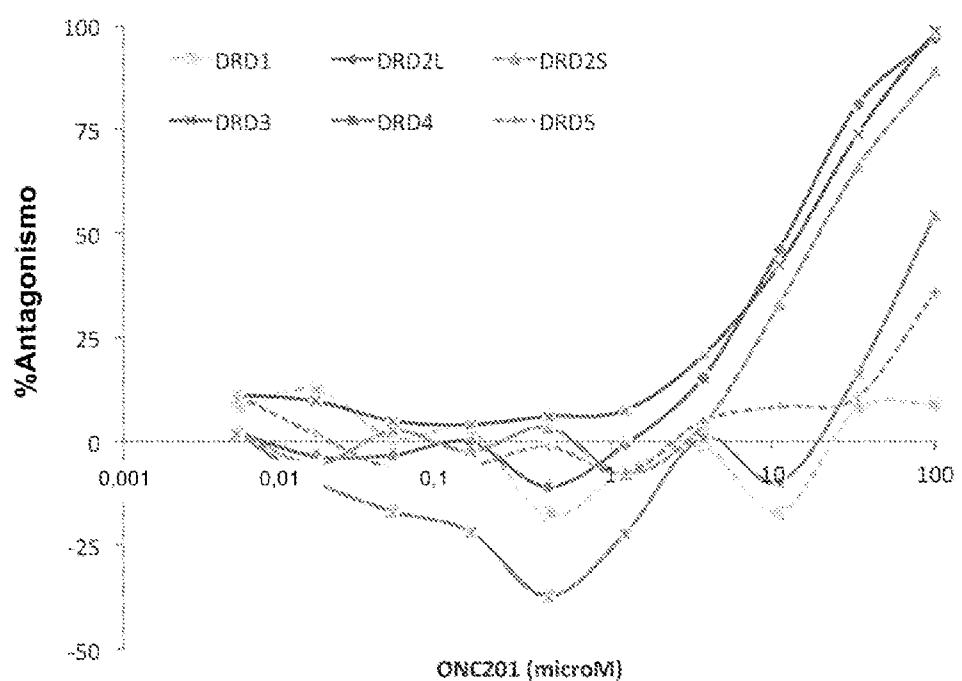
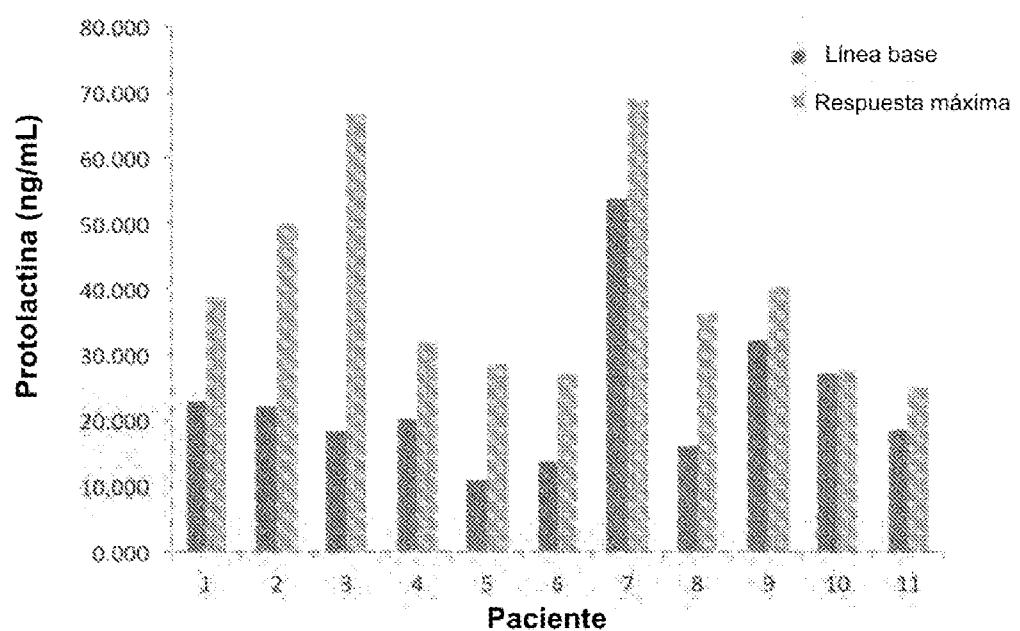
Figura 1

Figura 2



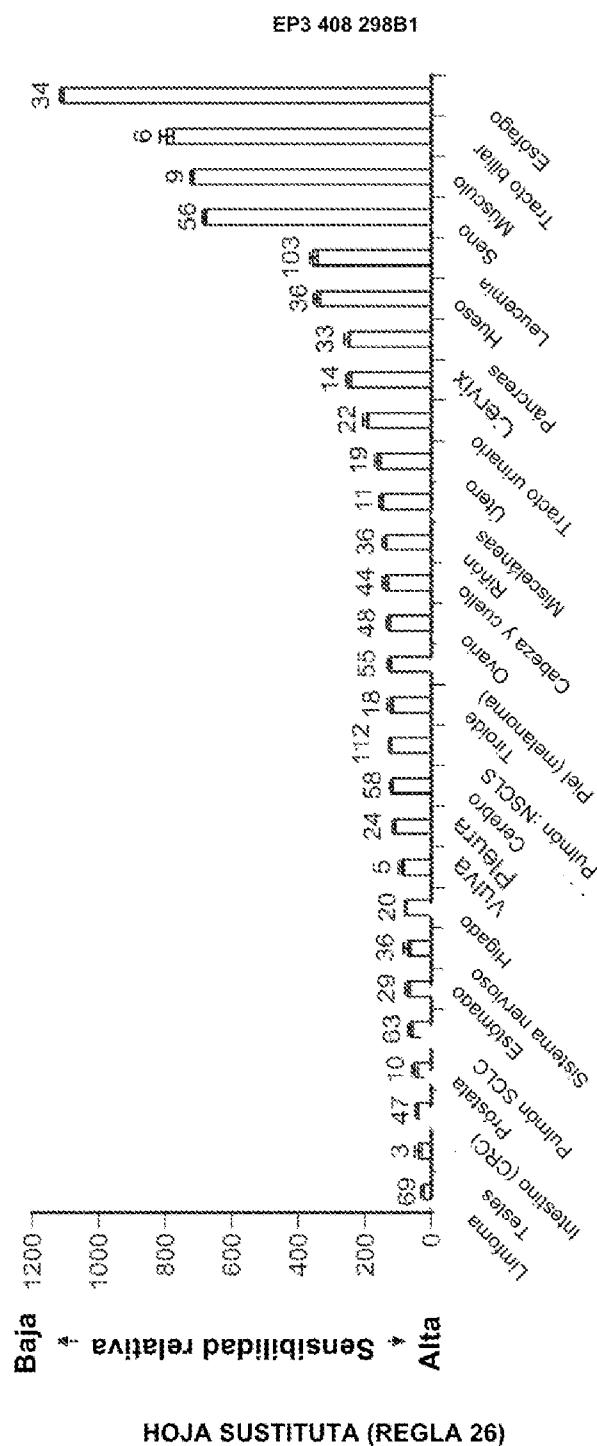
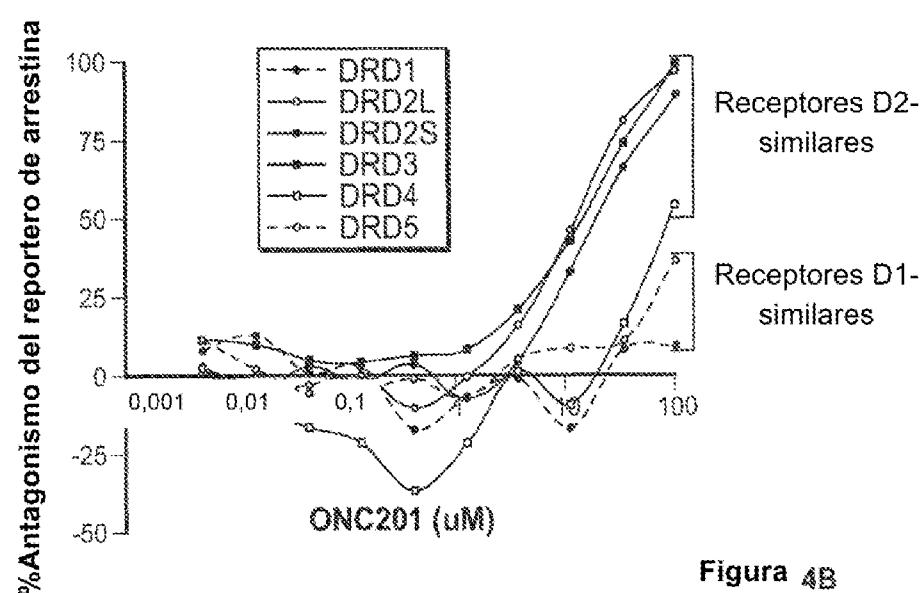
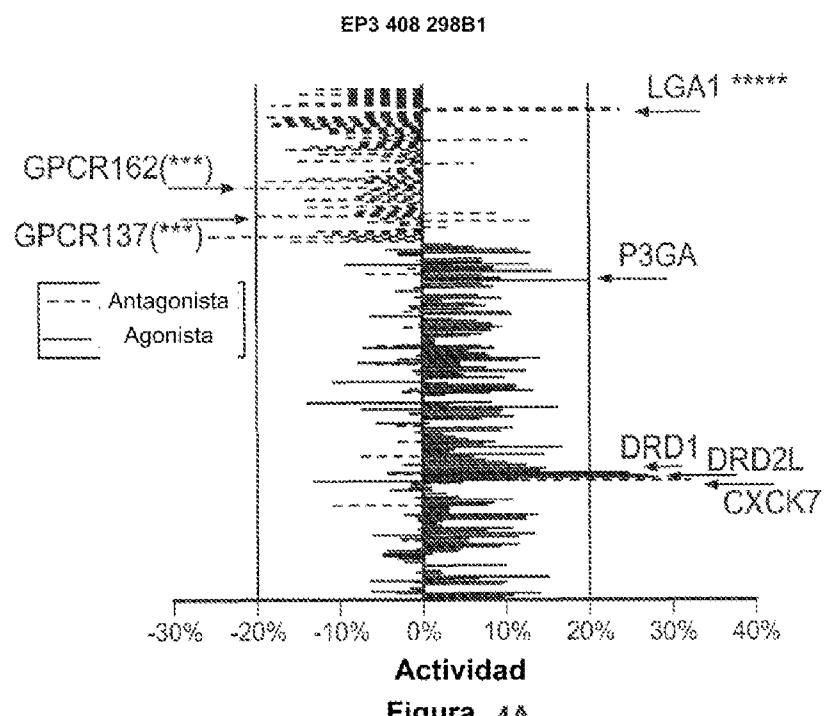


Figura 3



HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

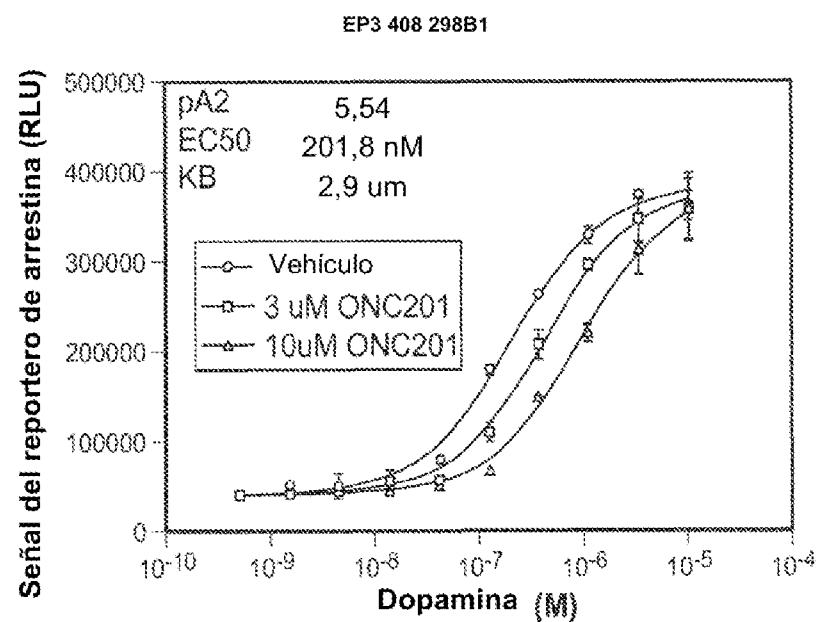


Figura 4C

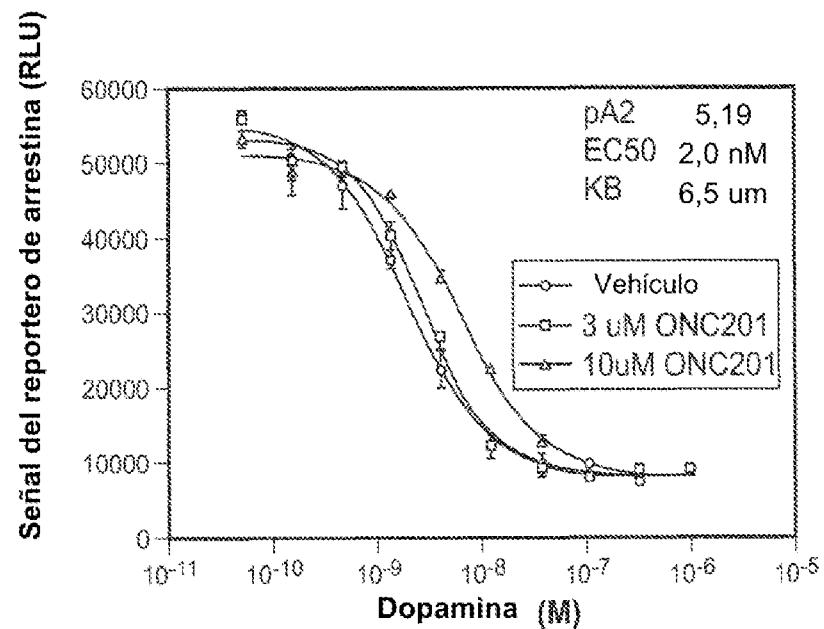


Figura 4D

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

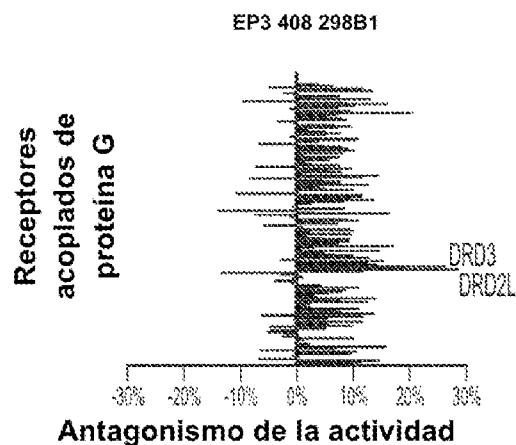


Figura 5A

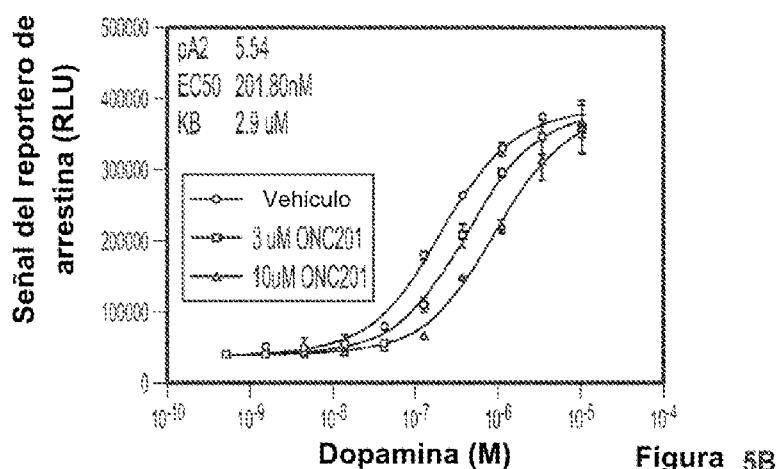


Figura 5B

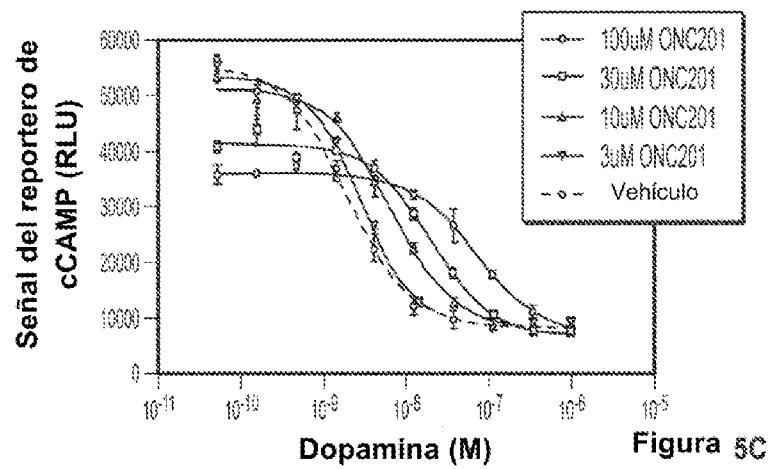
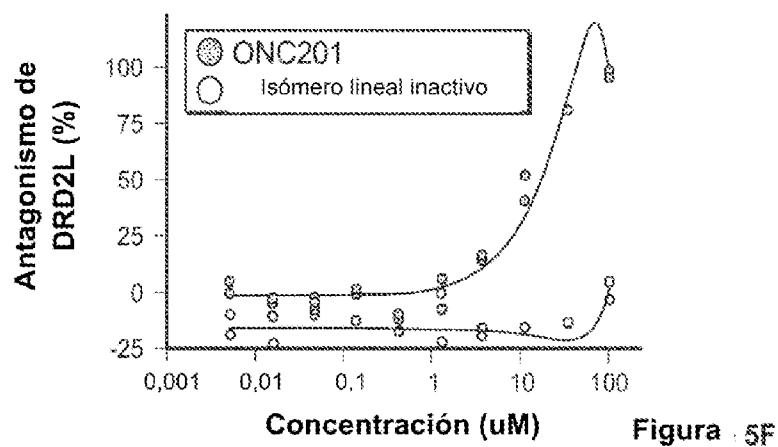
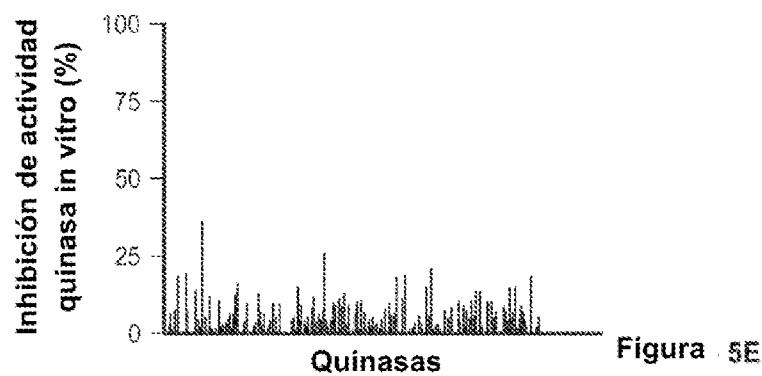
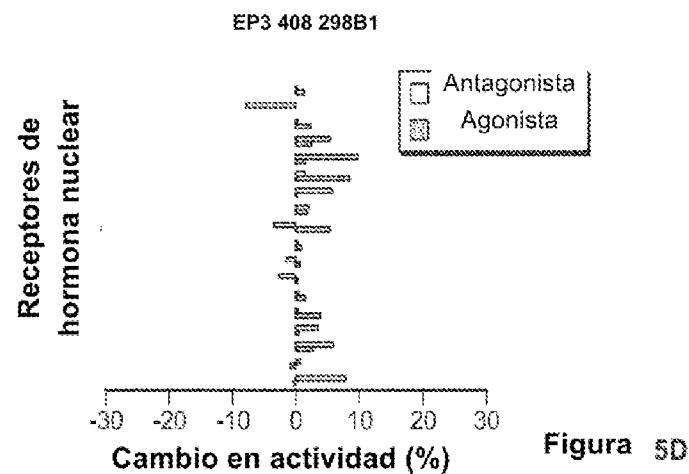


Figura 5C

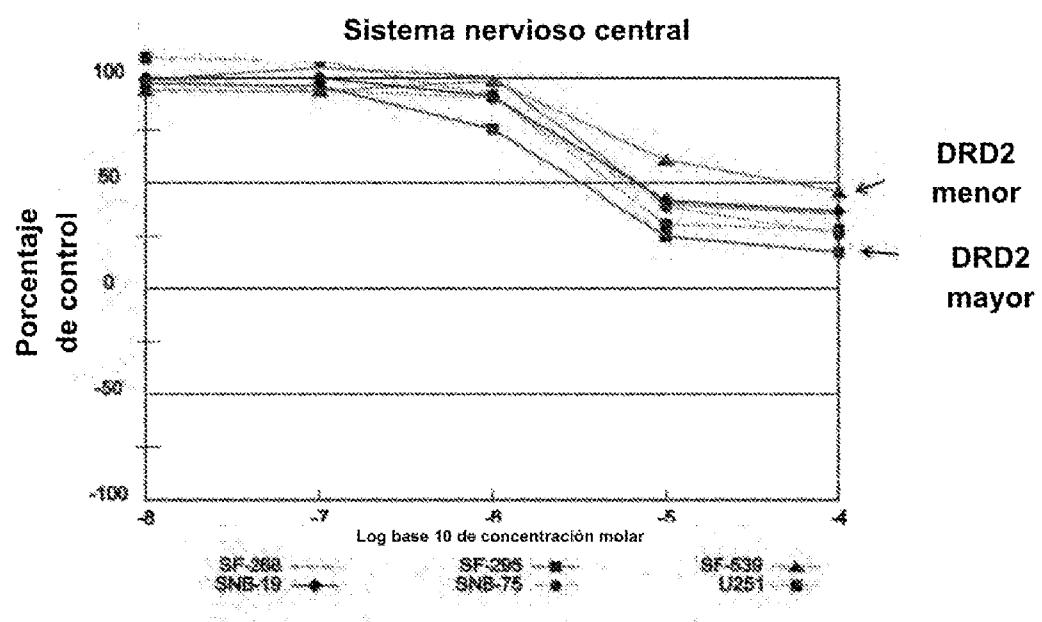
HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)



HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

Figura 6

A



B

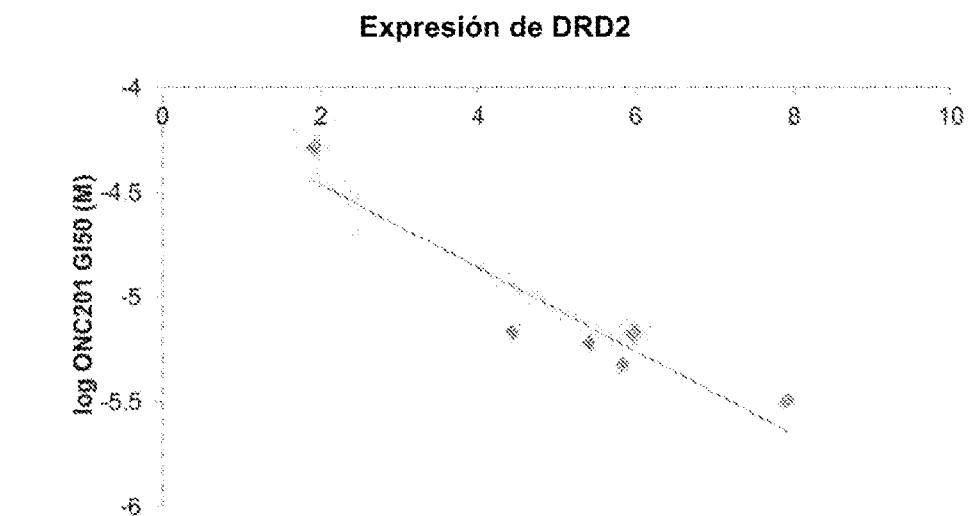
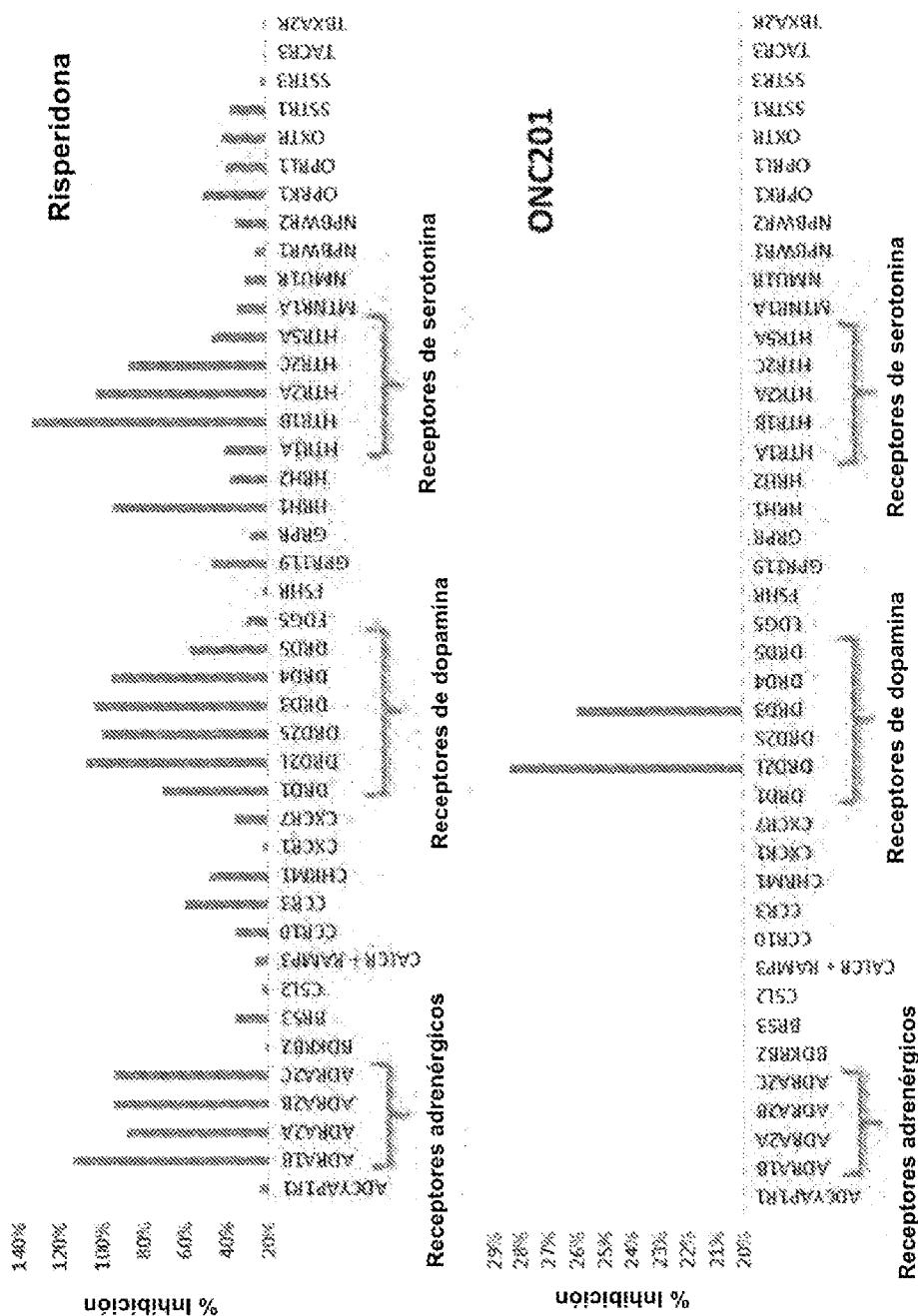


Figura 7



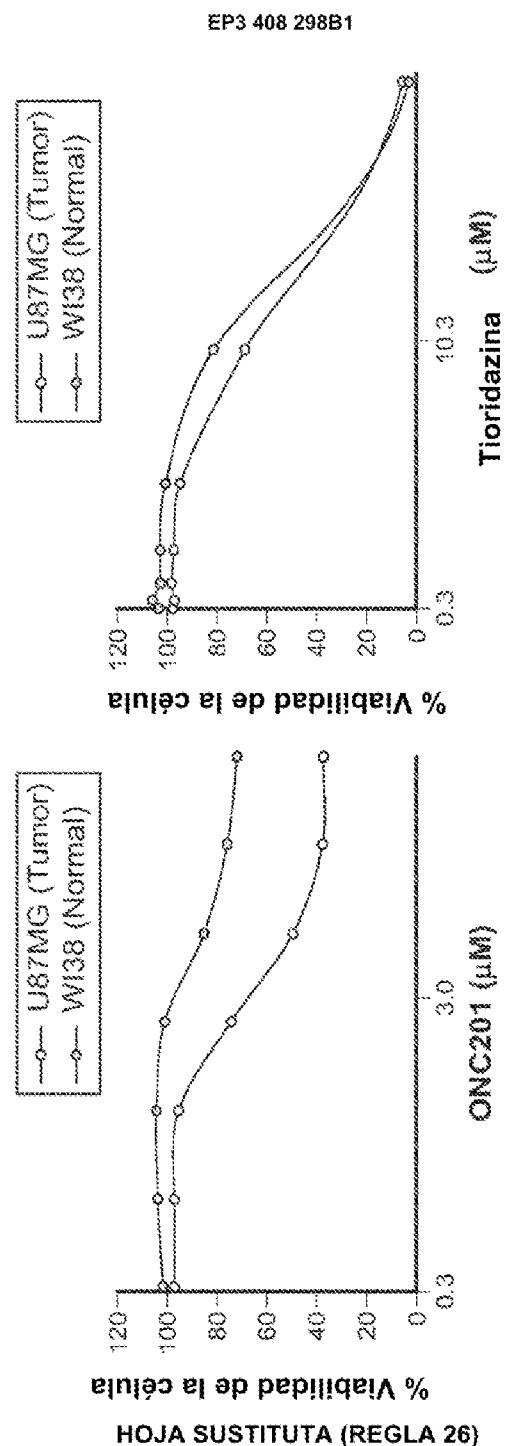
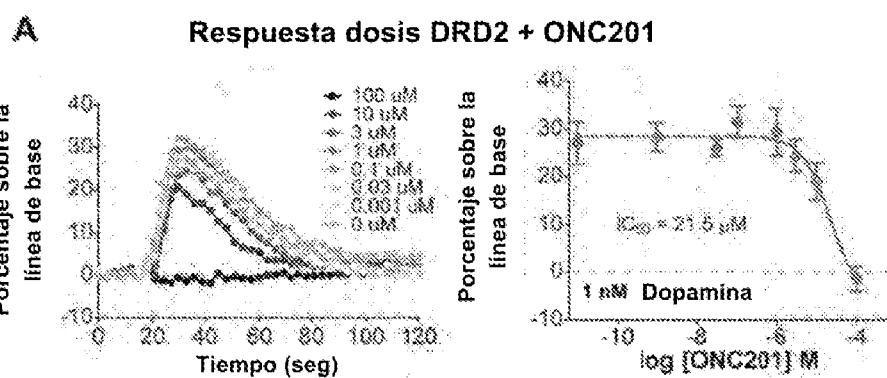


Figura 8

EP3 408 298B1

Figura 9

**B** **Respuesta dosis Control GPRCR+ ONC201**

Porcentaje sobre la línea de base

100 μM
10 μM
3 μM
1 μM
0.3 μM
0.03 μM
0 μM

Tiempo (seg)

EC₅₀ ≈ 21.5 μM

log [ONC201] M

Figura 10

Respuesta dosis inhibidor DRD2

% Actividad

Espiperona
Doperidona
ONC201

log [inhibidor] M

82

80

EP3 408 298B1

Figura 11

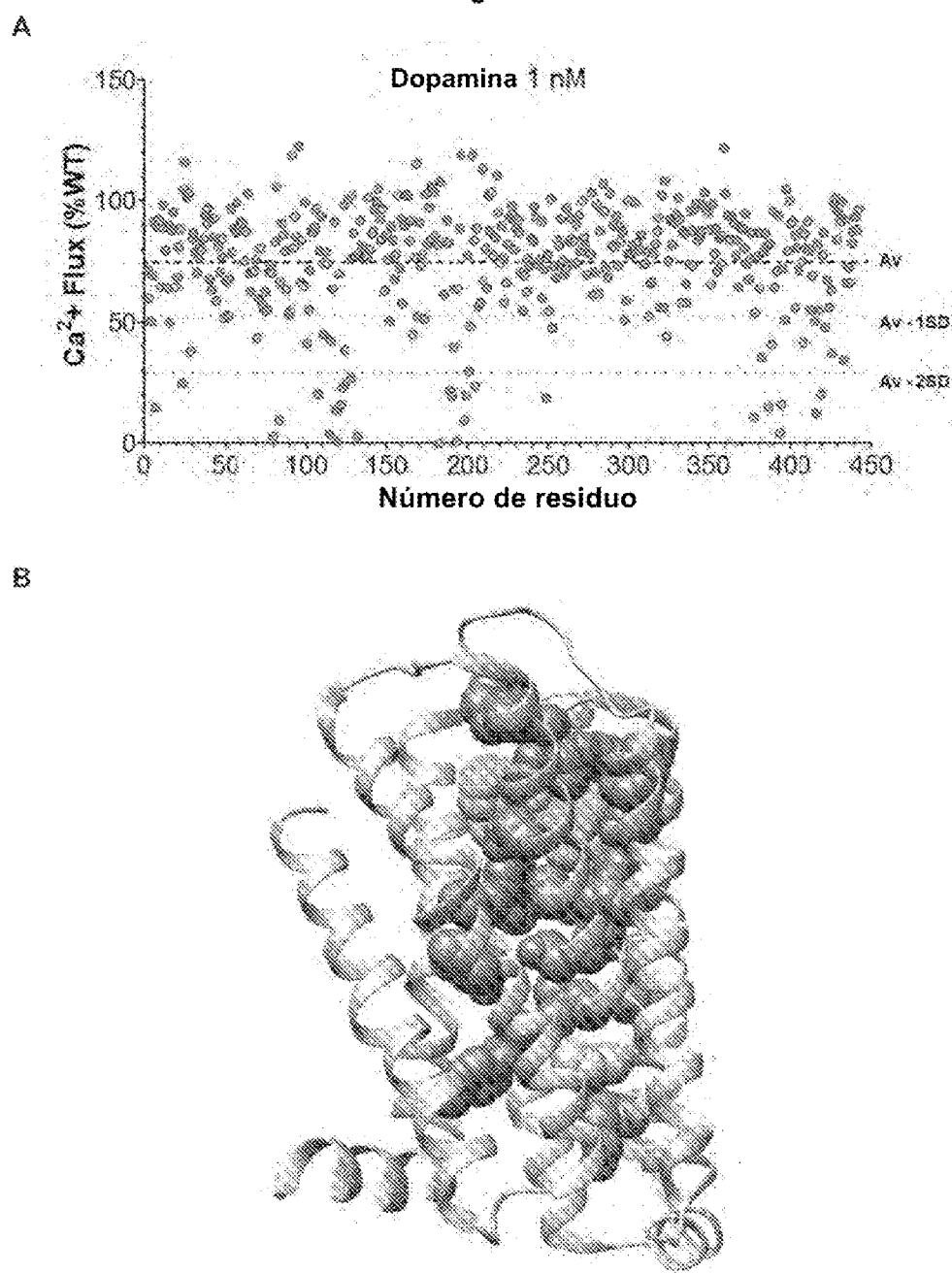
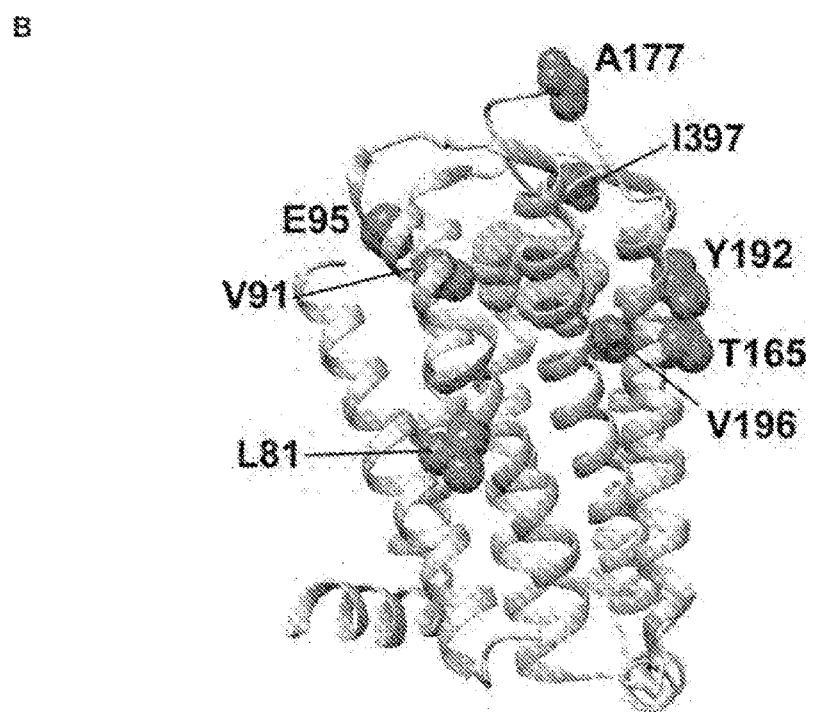
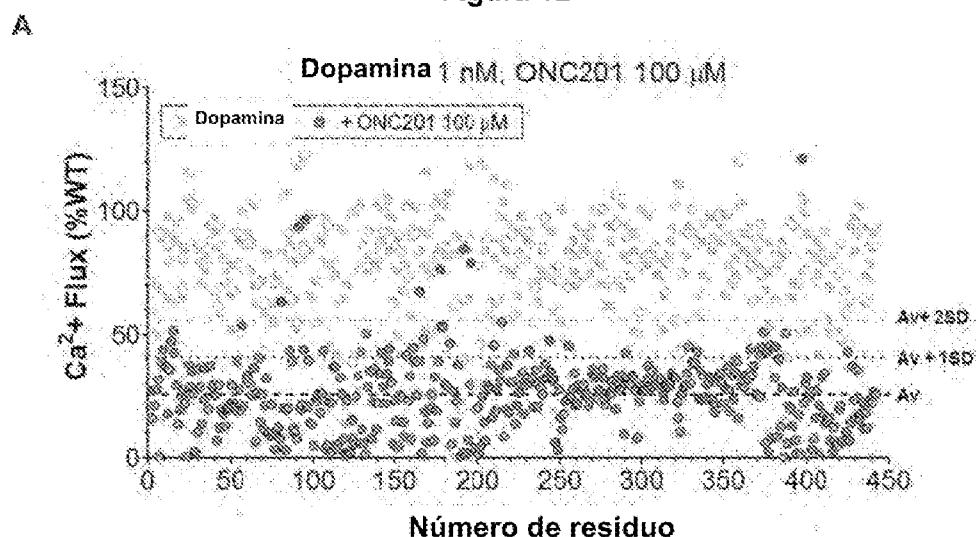


Figura 12



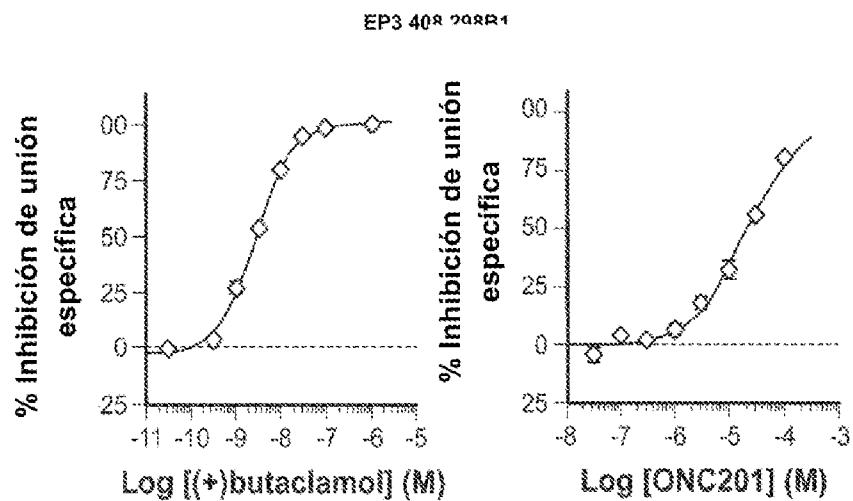


Figura 13

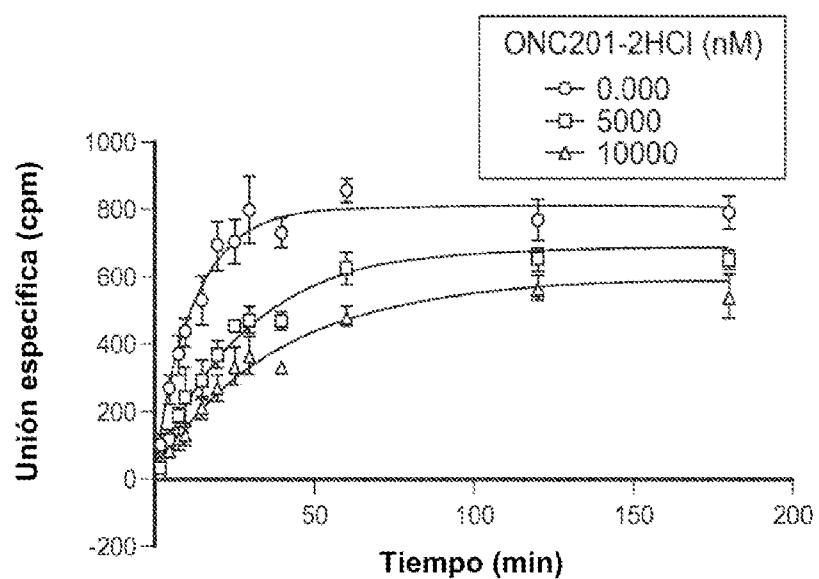


Figura 14

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

EP3 408 298B1

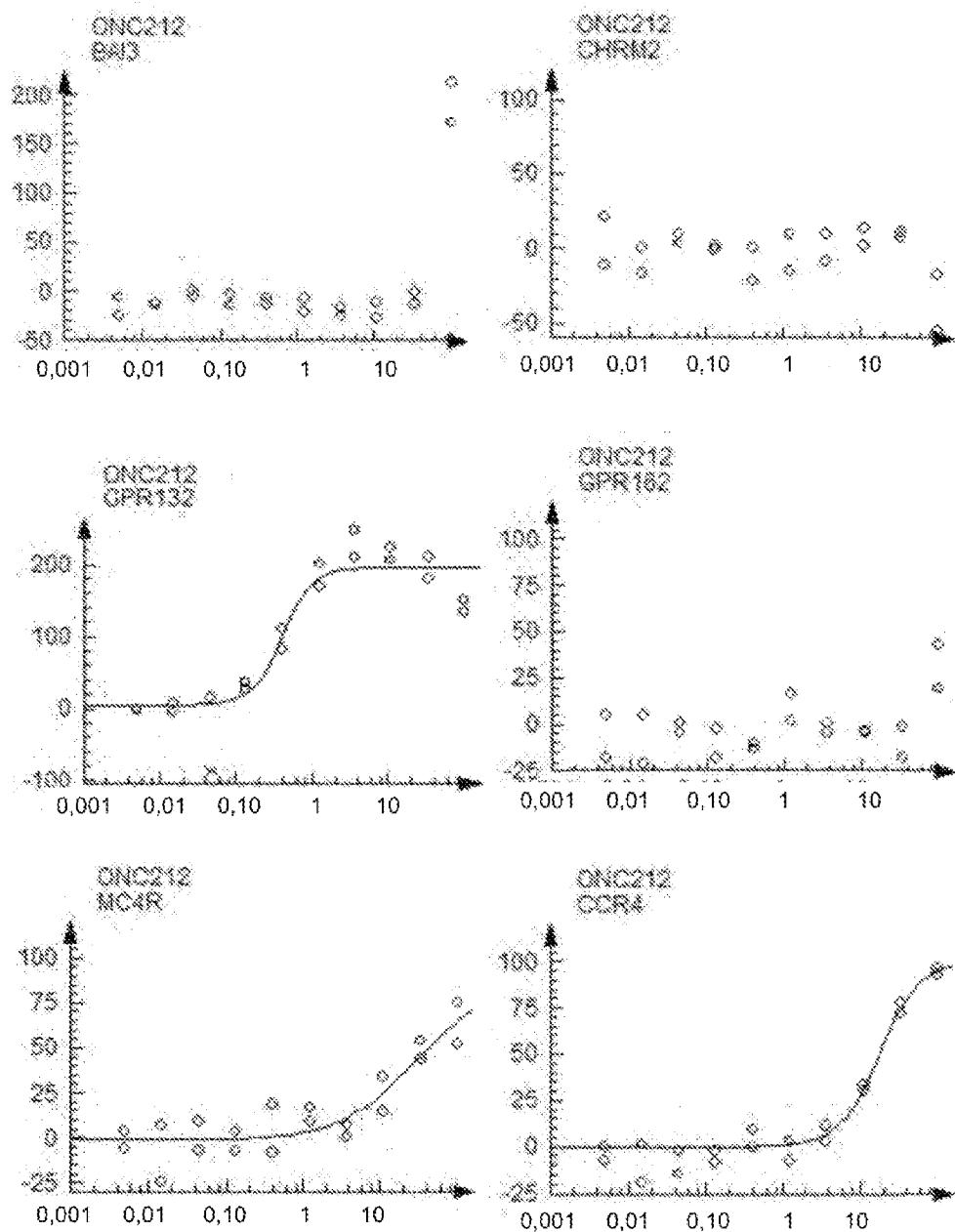
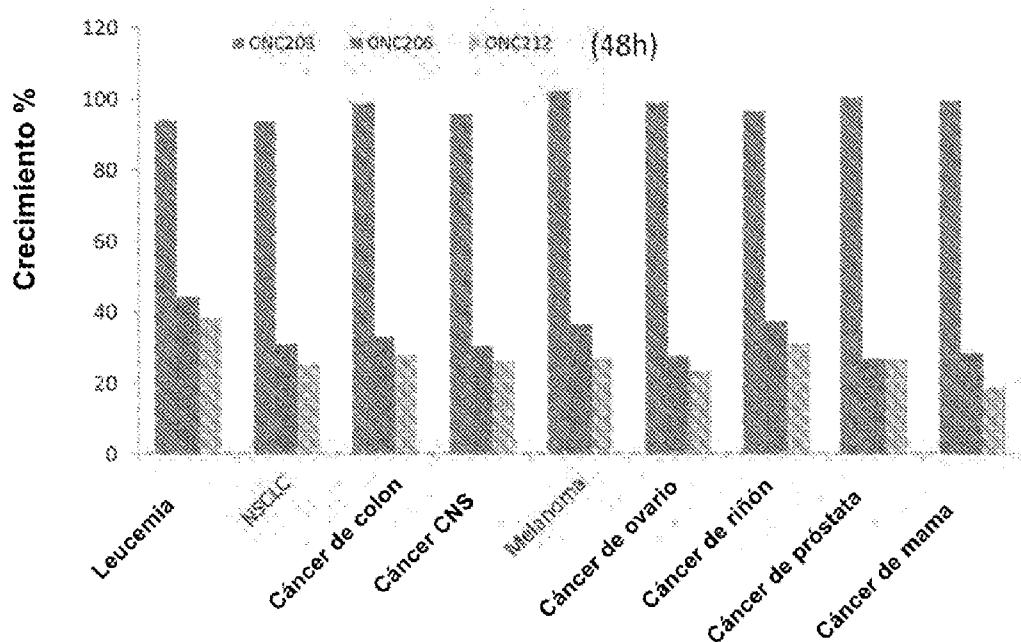
Figura 15

Figura 16



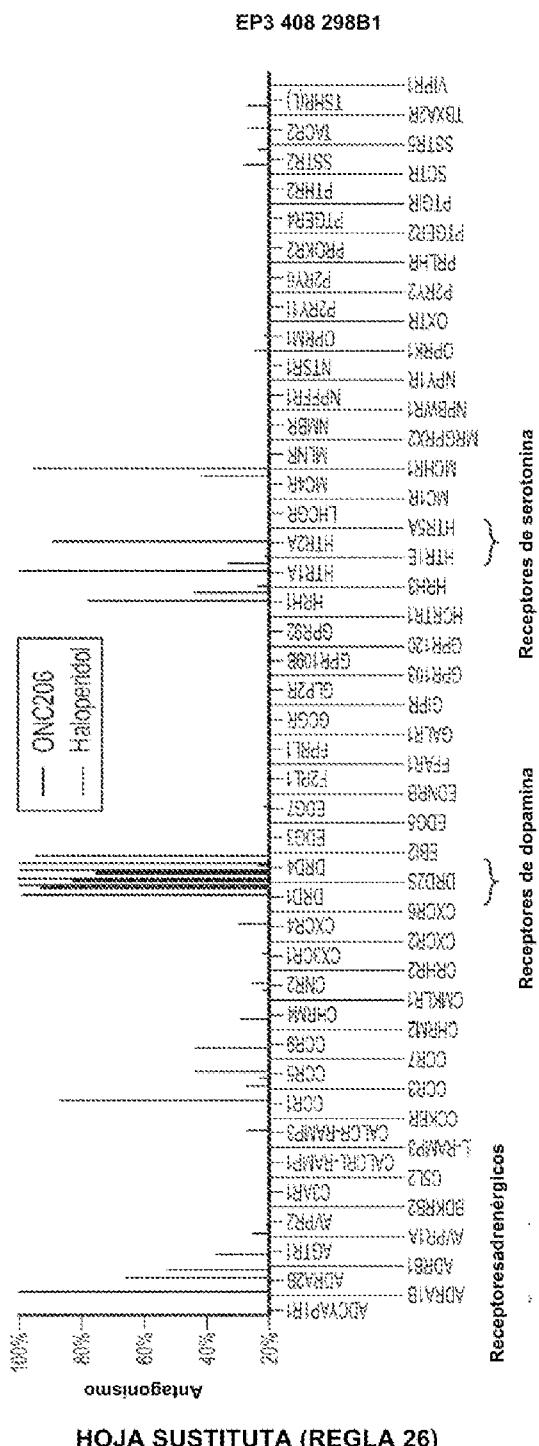
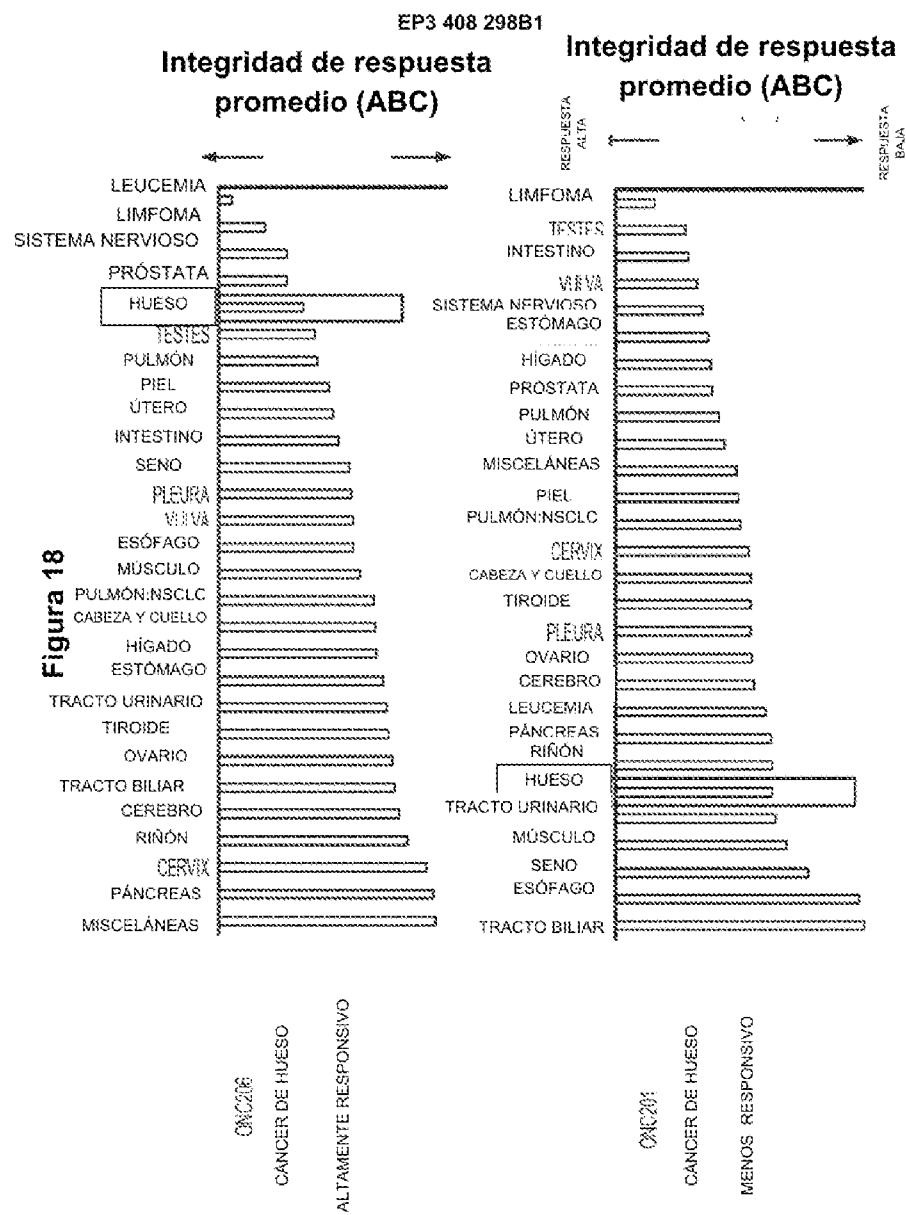


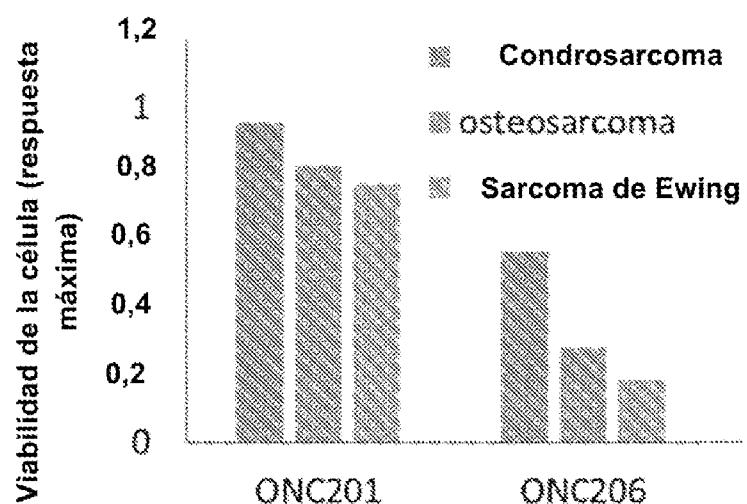
Figura 17

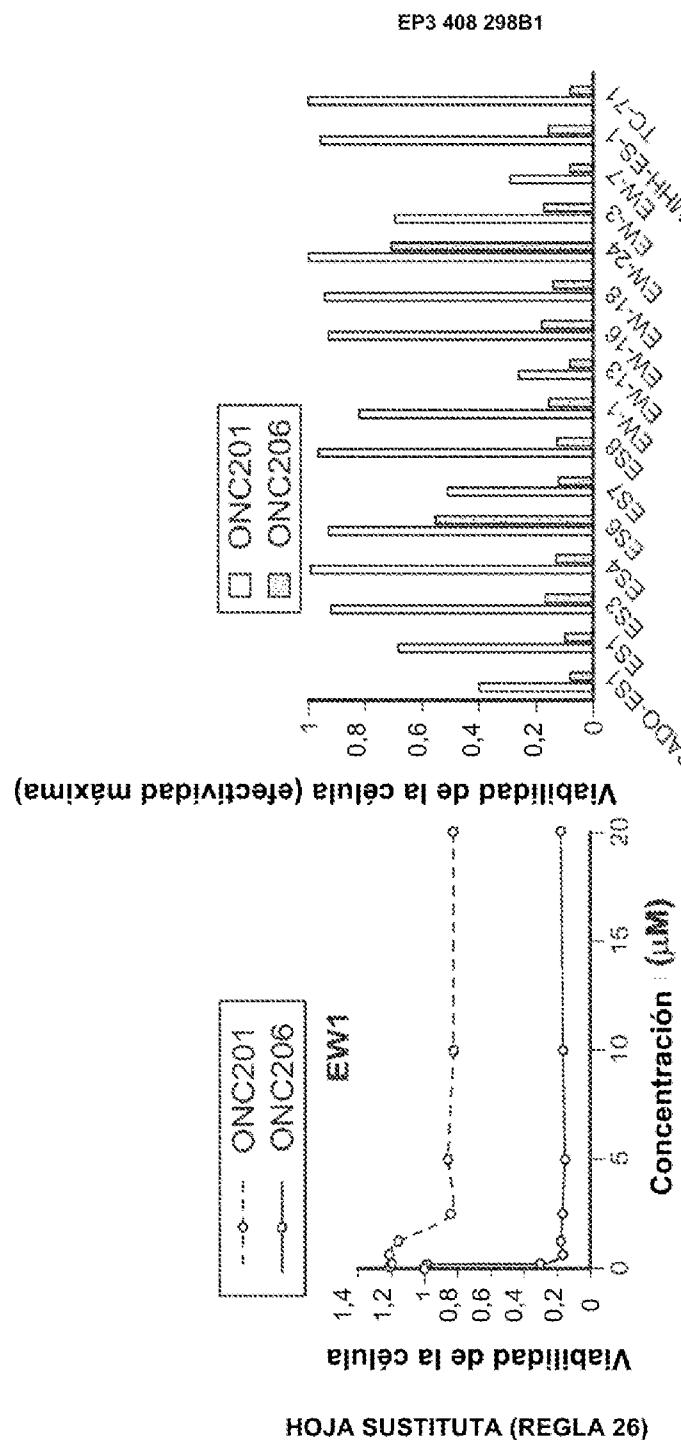
Figura 18



HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

Figura 19





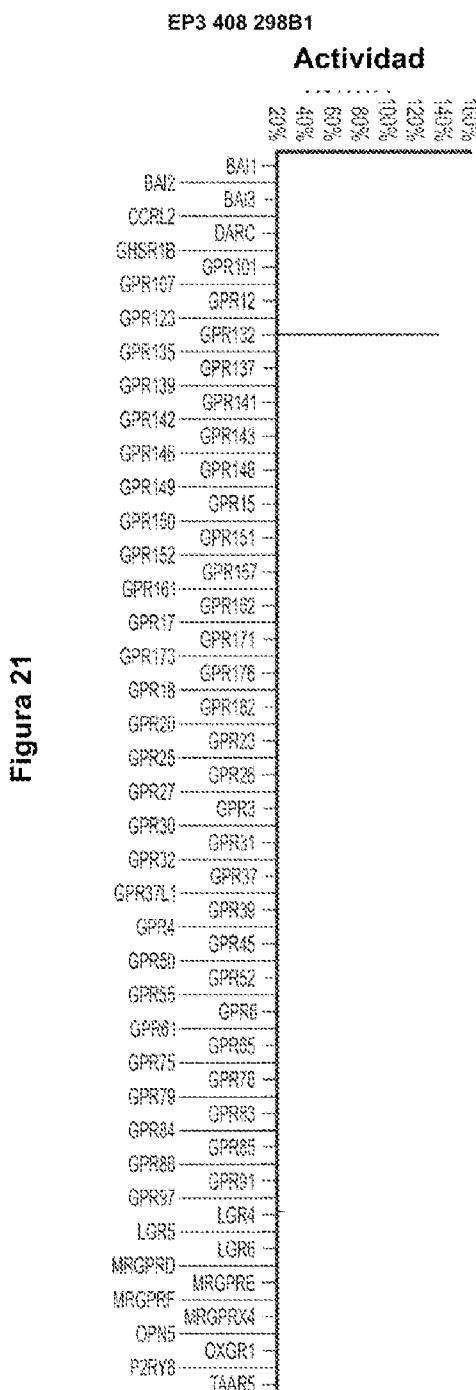


Figura 21

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

EP3 408 298B1

Figura 22

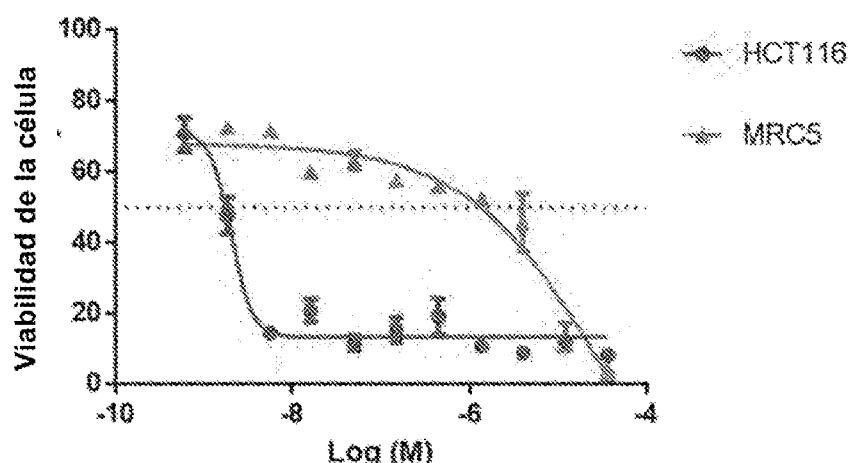
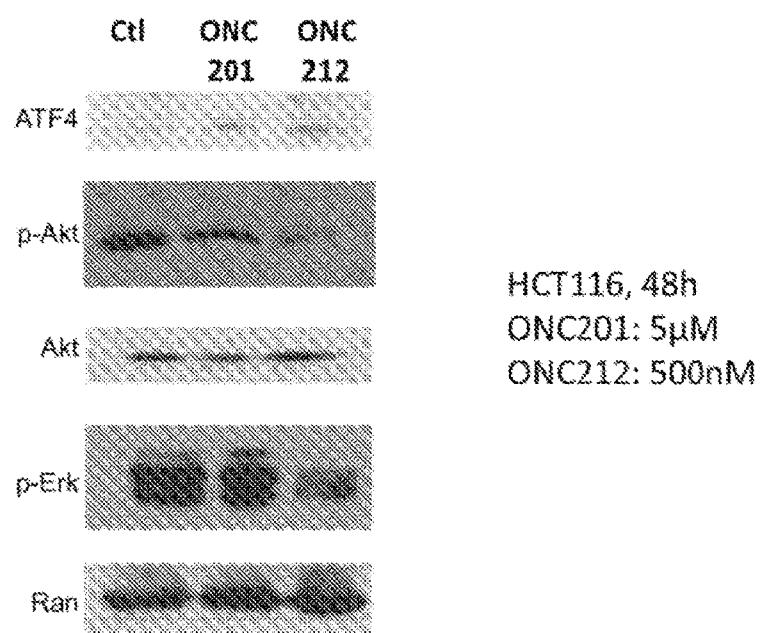


Figura 23



EP3 408 298B1

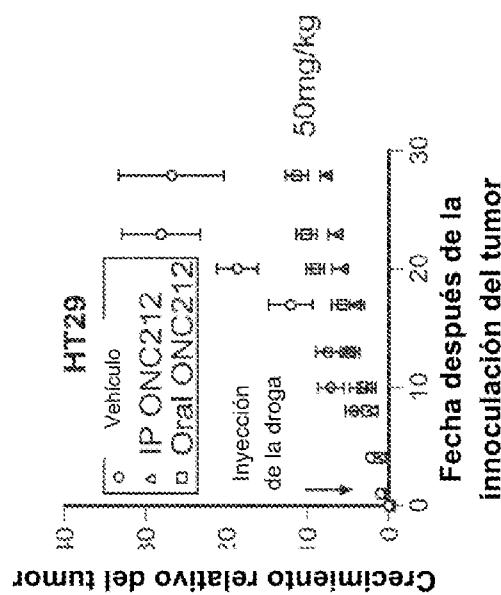
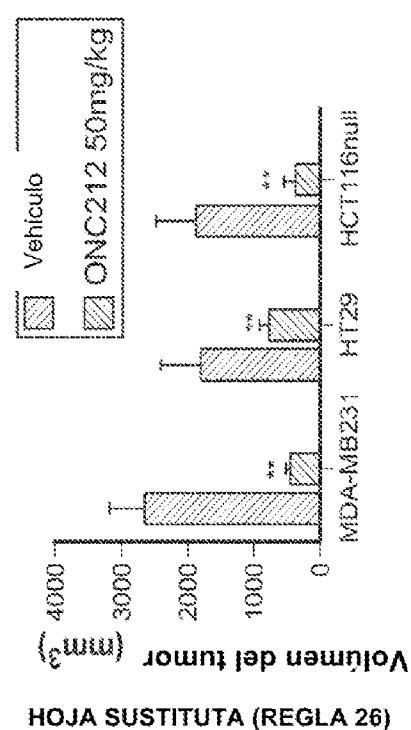
Fecha después de la
inoculación del tumor

Figura 24



HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

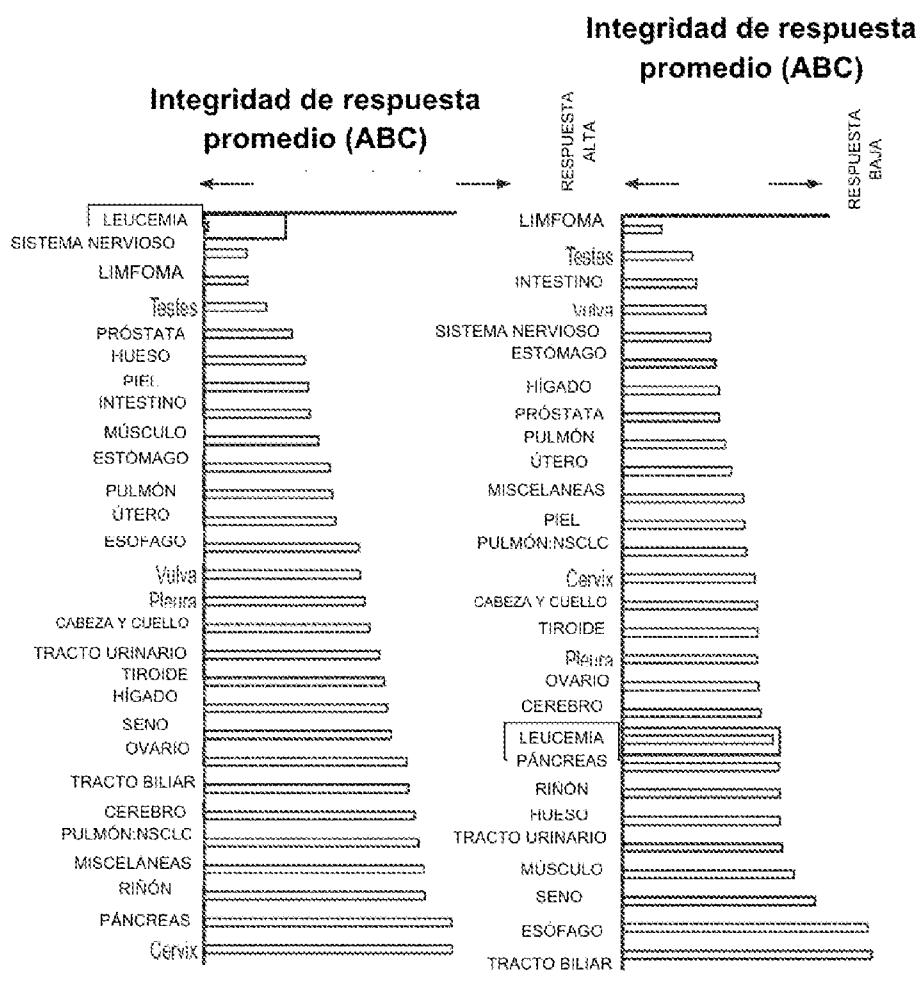
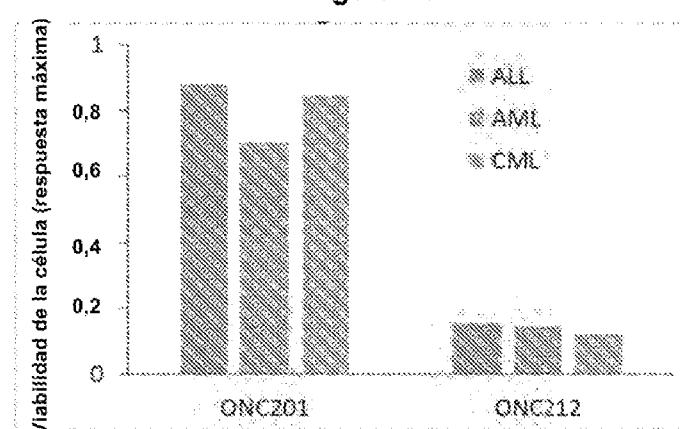
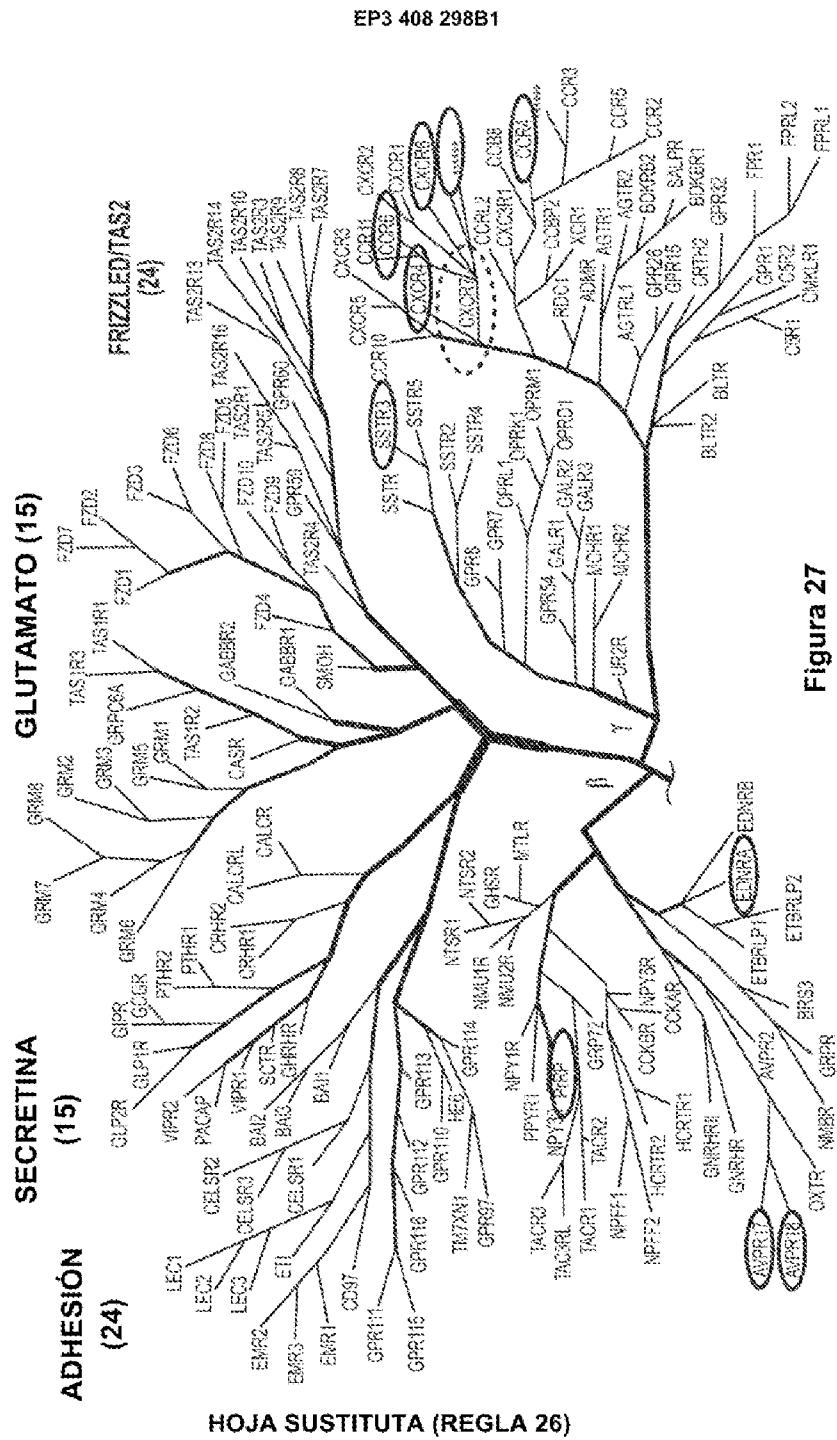


Figura 25

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

Figura 26



**Figura 27**

EP3 408 298B1

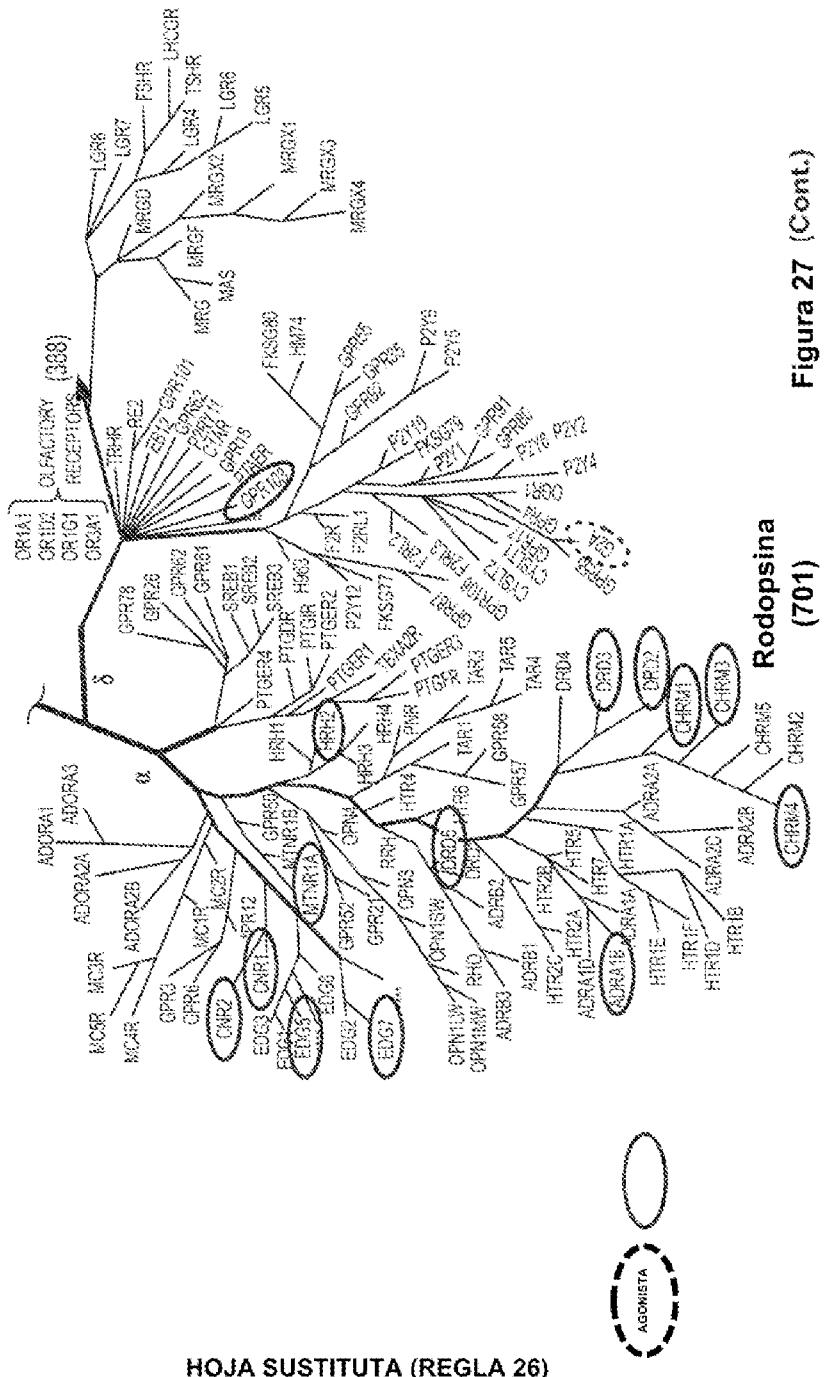
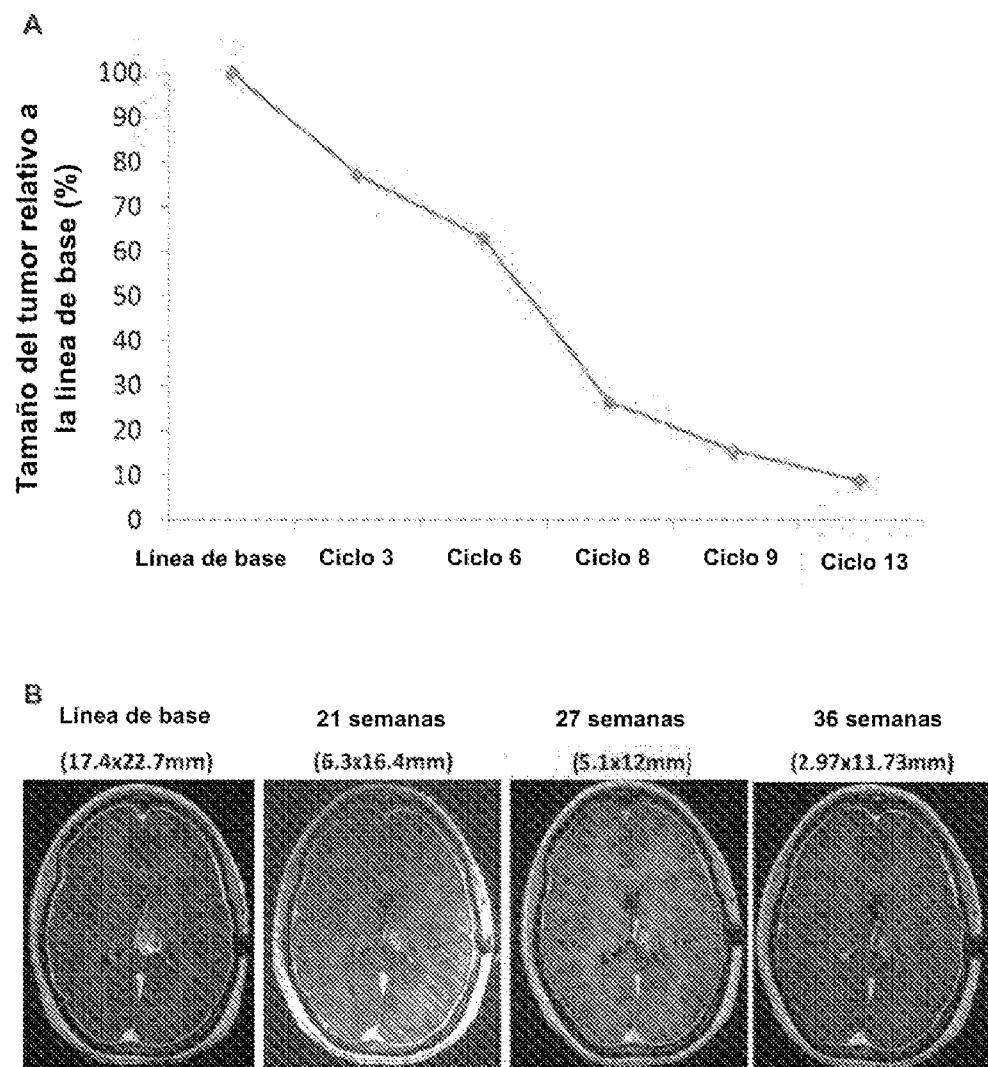
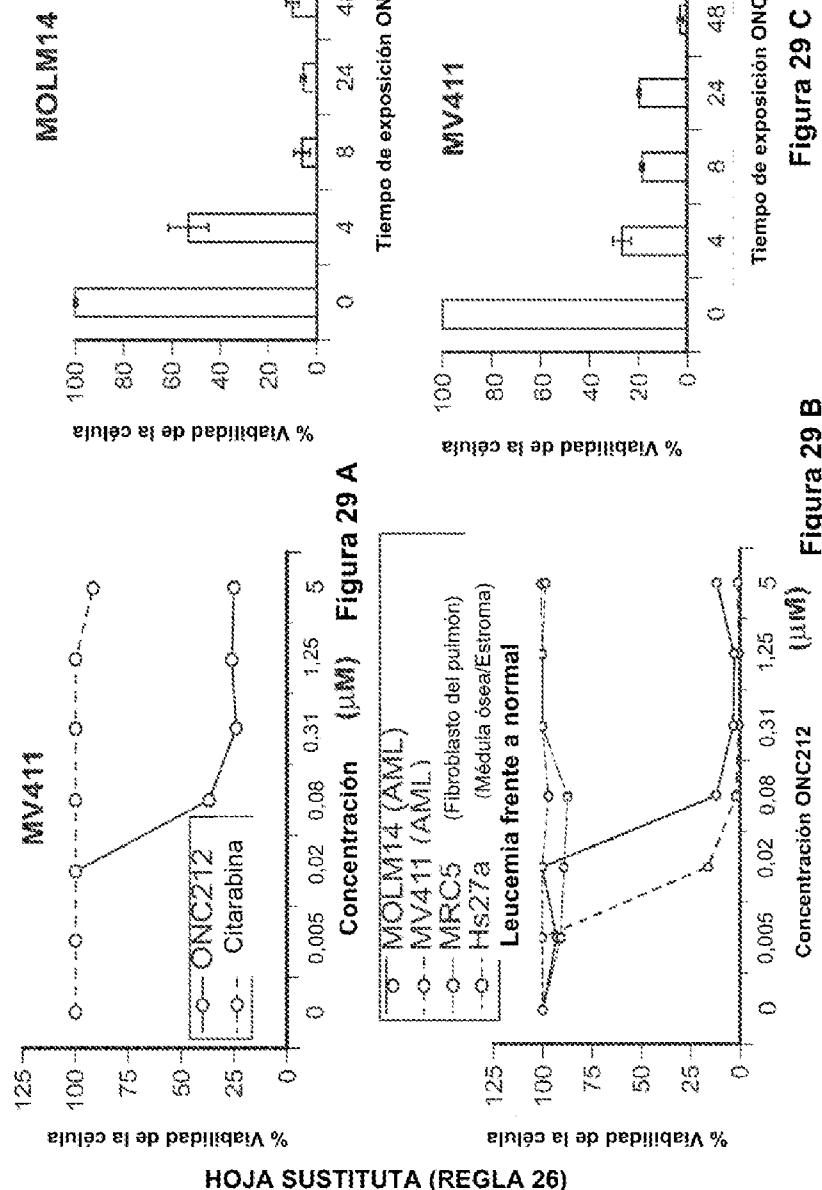


Figura 27 (Cont.)

Figura 28





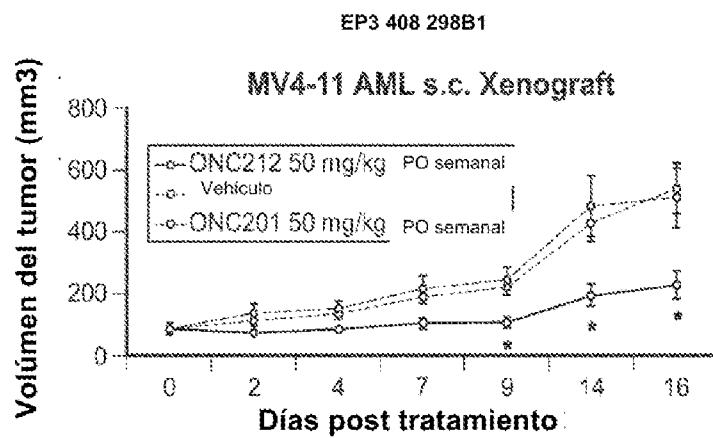


Figura 30 A

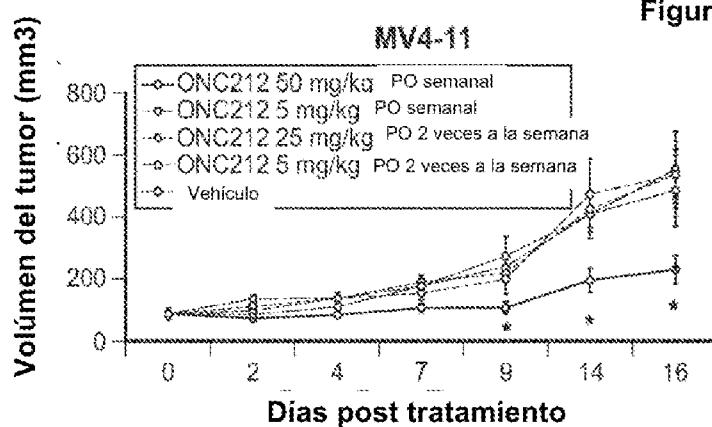


Figura 30 B

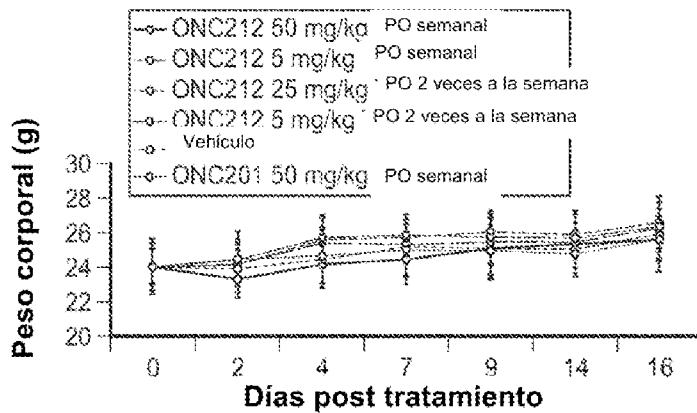
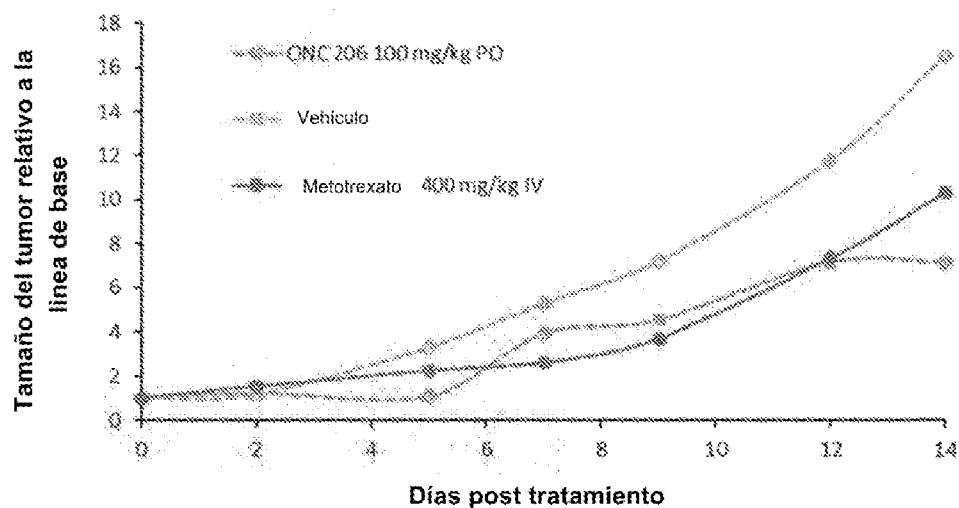


Figura 30 C

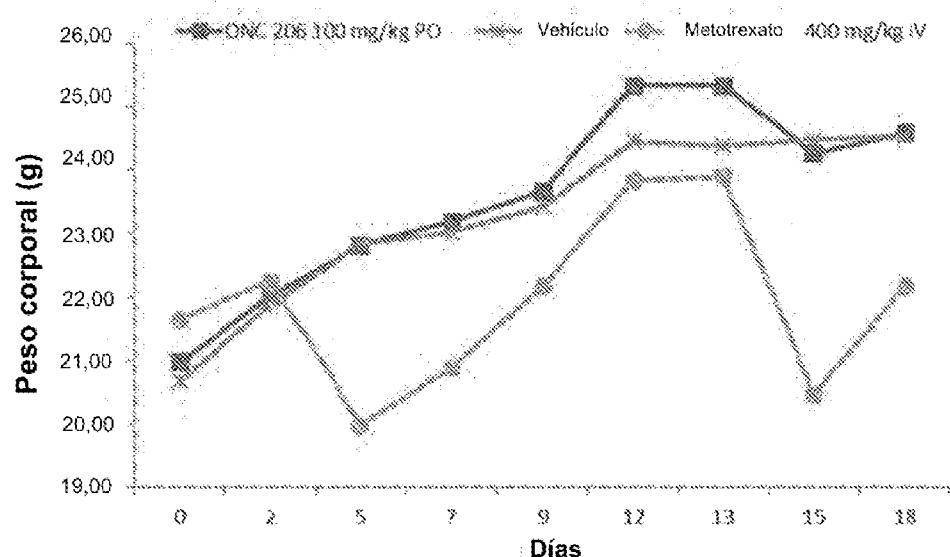
HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

Figura 31

A



B



EP3 408 298B1

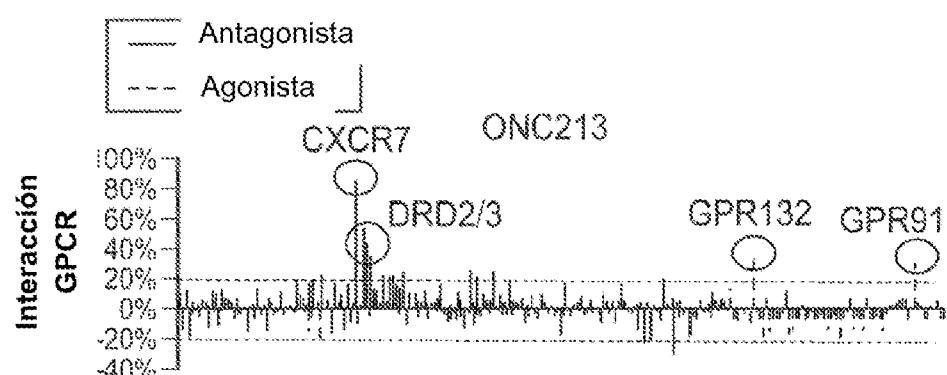


Figura 32

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

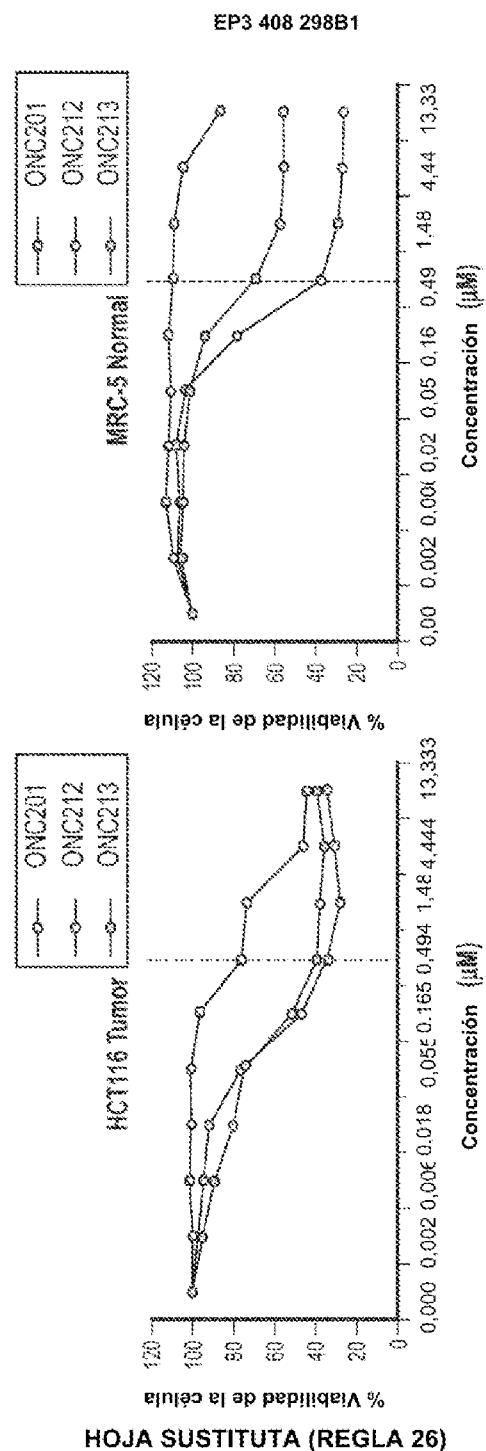


Figura 33

EP3 408 298B1

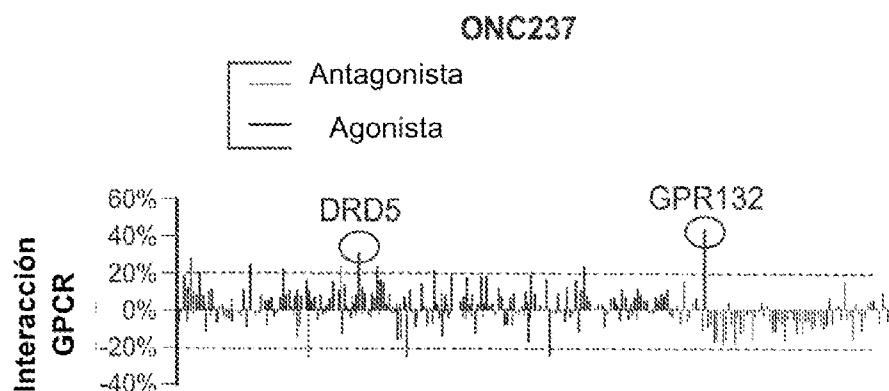


Figura 34

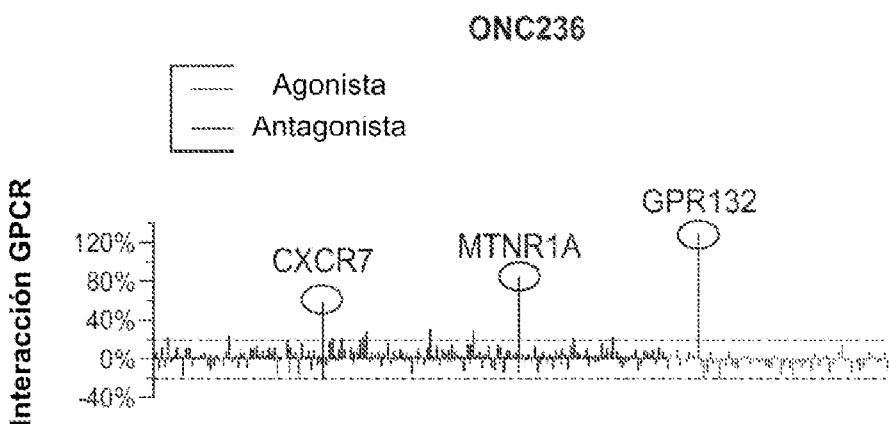


Figura 35

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

EP3 408 298B1

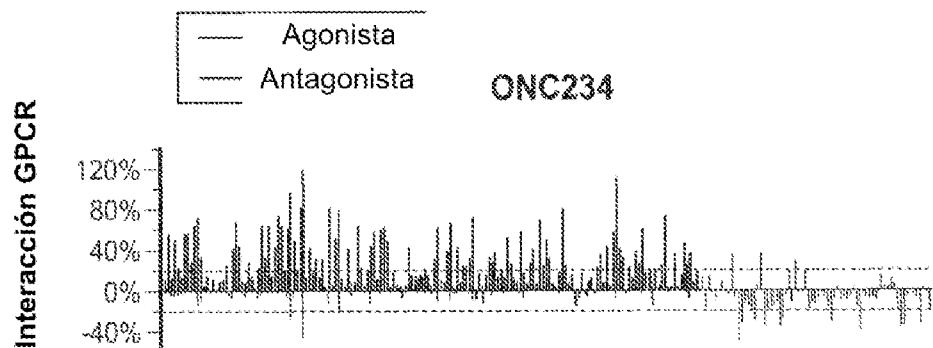


Figura 36

Isómero lineal

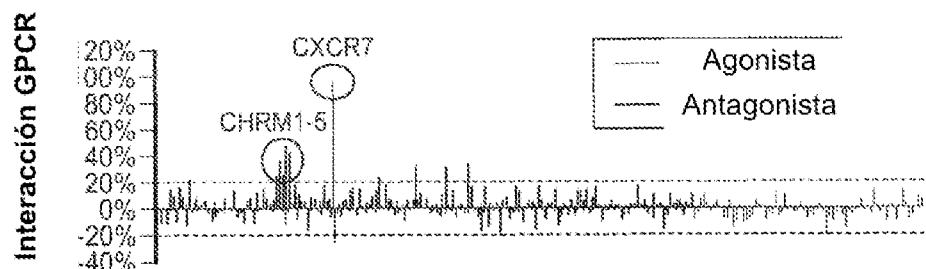


Figura 37

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

Figura 38

de golpes > 25% por compuesto

