



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 009 132**

⑫ Int. Cl.:

C07D 471/14	(2006.01) A61P 25/18	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01) A61P 25/22	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01) A61P 31/14	(2006.01)
A61K 31/337	(2006.01) A61P 31/16	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01) A61P 31/18	(2006.01)
A61P 9/02	(2006.01) A61P 31/20	(2006.01)
A61P 13/08	(2006.01) A61P 31/22	(2006.01)
A61P 15/00	(2006.01) A61P 35/02	(2006.01)
A61P 21/00	(2006.01) A61P 35/04	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2016 E 20198062 (0)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2024 EP 3805222**

⑭ Título: **Derivados de 7-bencil-4-(2-metilbencil)-2,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a]pirido[3,4-e]pirimidin-5(1h)-ona, sales de los mismos y su uso terapéutico**

⑯ Prioridad:

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

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2025

⑬ Titular/es:

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

⑬ Inventor/es:

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

⑬ Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

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

ES 3 009 132 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

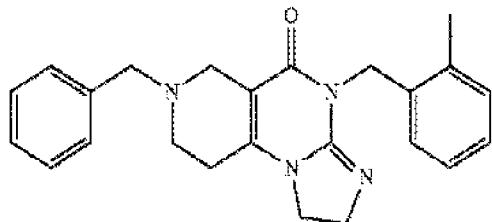
Derivados de 7-bencil-4-(2-metilbencil)-2,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a]pirido[3,4-e]pirimidin-5(1h)-ona, sales de los mismos y su uso terapéutico

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 5 El ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF (TRAIL; Apo2L) es una proteína endógena que induce selectivamente la apoptosis en células cancerosas. TRAIL es un potente inductor de la apoptosis en una amplia gama de líneas celulares de cáncer humano a través del receptor de muerte proapoptótico 4 (DR4; TRAIL-R1) y el receptor de muerte 5 (DR5; TRAIL-R2) en la superficie celular por medio de la participación de las vías apoptóticas extrínseca o intrínseca. TRAIL desempeña un papel directo en la supresión tumoral durante la vigilancia inmunitaria, pero este 10 mecanismo antitumoral se pierde durante la progresión de la enfermedad. La capacidad de TRAIL para iniciar la apoptosis de forma selectiva en las células cancerosas ha dado lugar a ensayos clínicos en curso con la administración de TRAIL recombinante y los anticuerpos agonistas de TRAIL de vida más larga dirigidos a cualquiera de sus dos receptores de muerte proapoptóticos.
- 15 A pesar de su potencia, el TRAIL recombinante tiene propiedades que limitan la eficacia, tales como una semivida sérica corta, estabilidad, coste y administración. La administración de TRAIL recombinante o de anticuerpos agonistas de TRAIL al cerebro está limitada por la incapacidad de los anticuerpos TRAIL recombinante y agonista de TRAIL de atravesar la barrera hematoencefálica. En consecuencia, existe una necesidad continua de composiciones y procedimientos anticancerígenos.

El documento US 2014/335048 describe el compuesto (1).

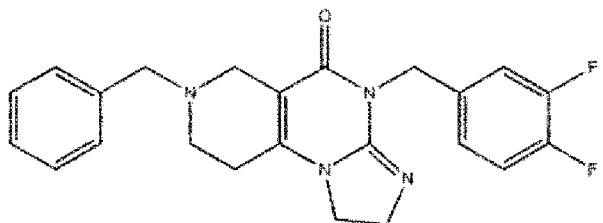
20 compuesto (1)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un segundo terapéutico para su uso en un procedimiento de tratamiento en un individuo que lo necesite.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCIÓN

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende una sal del compuesto definido en las reivindicaciones. En una realización, la sal es una di-sal. En una realización, la di-sal es una di-sal de hidrocloruro.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto definido en las reivindicaciones, o una composición o composición farmacéutica que comprende el compuesto, para su uso como medicamento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto definido en las reivindicaciones, o una composición o composición farmacéutica que comprende el compuesto, para su uso en el tratamiento del cáncer.

El sumario anterior, así como la siguiente descripción detallada de las realizaciones de las composiciones y tratamientos, se comprenderán mejor cuando se lean junto con las reivindicaciones adjuntas. No obstante, debe entenderse que la invención no se limita a las disposiciones e instrumentos precisos descritos en el presente documento.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

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

En los dibujos:

- 10 La figura 1 ilustra una relación dosis-respuesta que muestra los efectos de diversas concentraciones del compuesto (1) sobre la viabilidad de células tumorales y normales; y
 La figura 2 ilustra el ensayo de viabilidad celular en células de fibroblastos de pulmón fetal humano (MRC-5) tras 72 horas de tratamiento con el compuesto (1).
- 15 La figura 3 ilustra el antagonismo por ONC201 del receptor de dopamina (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4 y DRD5).
 La figura 4 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.
- 20 La figura 5 muestra las concentraciones plasmáticas medias de ONC201 frente al tiempo tras la primera dosis de ONC201. Las concentraciones se muestran como (A) la media para cada cohorte de dosis, o (B) para los individuos tratados con 625 mg. Las barras de error indican la desviación estándar.
 La figura 6 ilustra las mediciones individuales de ONC201 (A) AUC y (B) Cmáx frente a la dosis. *Línea de proporcionalidad de dosis prevista basada en hombres para el grupo de dosis de 625 mg.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 25 Los términos científicos y técnicos utilizados en el presente documento pretenden tener los significados comúnmente entendidos por aquellos expertos en la técnica. Dichos términos se definen y utilizan en su contexto en diversas referencias estándar, como por ejemplo 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; Herrewijn, 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.

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

- 40 El término "sustituido", tal como se utiliza en el presente documento, 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, tal como se utilizan en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos anulares adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

- 45 Cuando cualquier 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.

- 55 Como se utiliza en el presente documento, se pretende que "alquilo" incluya grupos hidrocarburos alifáticos saturados ramificados y 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-

5 propilo, i-propilo, n-butilo, isobutilo s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, neopentilo y n-hexilo. En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena recta o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₁-C₆ para cadena recta, C₃-C₆ para cadena ramificada), y en otra realización, 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 otras realizaciones, los cicloalquilos tienen cinco o seis carbonos en la estructura de anillo. El más preferente es (C₁-C₆) alquilo, particularmente etilo, metilo, isopropilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo y ciclopropilmetilo.

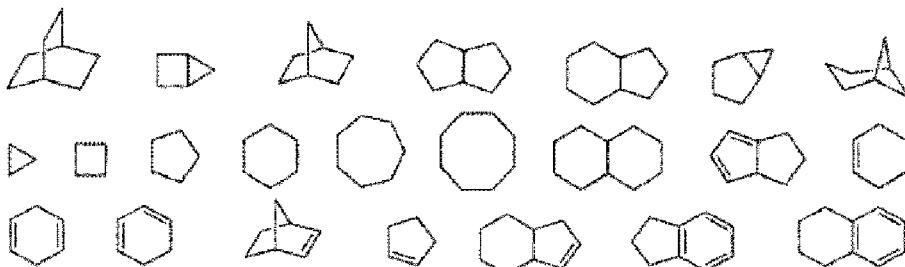
10 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo sustituido" significa alquilo como se ha definido anteriormente, sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, 15 alcoxi, -NH₂, -N(CH₃)₂, -C(=O)OH, trifluorometilo, -C=N, -C(=O)O(C₁-C₄)alquilo, -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-carboxiciclopentilo y 3-cloropropilo.

15 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.

20 "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, alicílicos) (por ejemplo, cicloprenilo, 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, C₂-C₆ para cadena recta, C₃-C₆ para cadena ramificada). Asimismo, los grupos cicloalquenilo pueden tener de tres a 25 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 "C₂-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término "C₃-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

30 "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, C₂-C₆ para cadena recta, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término "C₂-C₆" incluye grupos alquilo que contienen de dos a 35 seis átomos de carbono. El término "C₃-C₆" incluye grupos alquilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

40 Como se utiliza en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a 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 una realización, el grupo cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado. En otra realización, el grupo cicloalquilo se fusiona con un anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos de anillo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, las siguientes fracciones:



45 Los cicloalquilos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, 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.

50 Como se utiliza en el presente documento, "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilalquilo son ciclopripalquilo, ciclohexilalquilo y similares.

Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a 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 pueden incluir sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 o 4 anillos fusionados), así como espirociclos. Algunos ejemplos de grupos heterocicloalquilo son morfolino, tiomorfolino, 5 piperazinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo y similares. 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. Un grupo heterocicloalquilo con uno o más 10 anillos aromáticos fusionados se une a través de la porción aromática o no aromática. También pueden incluirse en la definición de heterocicloalquilo las moléculas en las que uno o más átomos que forman el anillo pueden estar sustituidos por 1 ó 2 grupos oxo o sulfido. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a unos 20 átomos de carbono, y en otras realizaciones de unos 3 a unos 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a aproximadamente 20, de 3 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 15, 7, o de 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a 20 aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 dobles enlaces. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 triples enlaces.

Como se utiliza en el presente documento, "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un 20 grupo heterocicloalquilo. Ejemplos de grupos heterocicloalquilalquilo incluyen morfolinoalquilo y piperazinilalquilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a 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 algunas realizaciones, un grupo arilo tiene de 6 a unos 20 átomos de carbono.

25 Como se utiliza en el presente documento, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo. Algunos ejemplos de grupos arilalquilo son el bencilo y el feniletilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro de anillo heteroatómico tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 o 4 anillos fusionados). Cualquier átomo de N que forme 30 un anillo en un grupo heteroarilo también puede oxidarse para formar una fracción N-oxo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sin limitación, piridilo, N-oxopiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a unos 20 átomos de carbono, y en otras realizaciones de unos 3 a unos 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo 35 heteroarilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, o de 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a 20 aproximadamente 4, de 1 a 20 aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos.

Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un 40 grupo heteroarilo. Un ejemplo de grupo heteroarilalquilo es el piridilmetilo.

Como se utiliza en el presente documento, "halo" o "halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente, flúor, cloro o bromo, más preferentemente, flúor o cloro. El término "perhalogenado" se refiere a una fracción en la que todos los hidrógenos se sustituyen por átomos de halógeno.

45 El término "haloalquilo" se refiere a las moléculas 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. Por haloalquilo C₁-C₆ se entiende un alquilo de cadena recta o ramificada que tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal y un átomo de halógeno que sustituye a un átomo de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal del hidrocarburo.

50 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 refiere a las moléculas que tienen seis o menos átomos de carbono en la cadena principal de hidrocarburos. Algunos ejemplos de grupos alcoxi (o radicales alcoxilo) son los grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. 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⁻.

55 La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables del compuesto definido en las reivindicaciones. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados del compuesto definido en las reivindicaciones en las que el compuesto se modifica convirtiendo una fracción 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

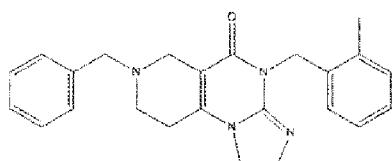
ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales convencionales no tóxicas del compuesto definido en las reivindicaciones, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se sintetizan a partir del compuesto definido en las reivindicaciones por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres del compuesto definido en las reivindicaciones 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 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/Zürich: Wiley-VCH/VHCA (2011).

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-aminosalicílico, 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 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, quinoléina, isoquinolina, α -picolina, β -picolina, γ -picolina, quinaldina o pirimidina.

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

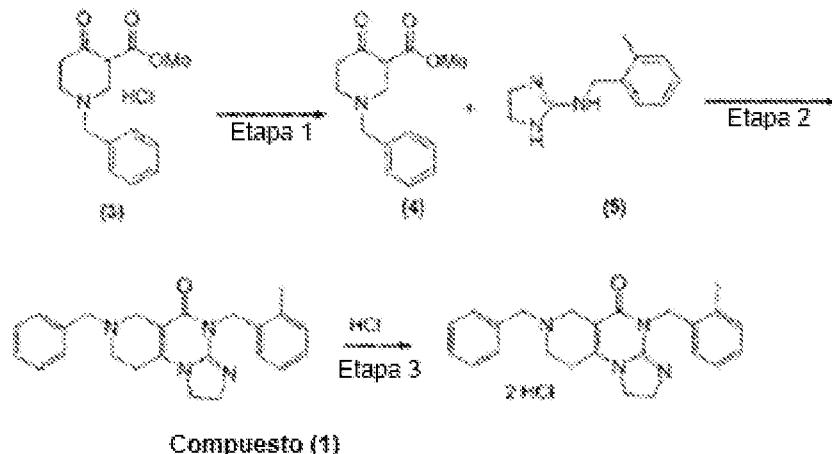
Los inventores han descubierto en modelos *in vitro*, en modelos animales y en ensayos clínicos en humanos que ONC201 (compuesto (1)) tiene amplia actividad anticancerígena, baja toxicidad incluyendo pocos efectos adversos, o ninguno, baja genotoxicidad y alta biodisponibilidad incluyendo biodisponibilidad oral. Estas características permiten que el ONC 201 y sus diversos análogos sean especialmente adecuados para diversas aplicaciones.

De este modo, se describe en el presente documento el compuesto (1):



30

análogos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como procesos de fabricación de los mismos. El compuesto (1) puede prepararse por medio del proceso sintético ilustrado en el Esquema 1 siguiente.



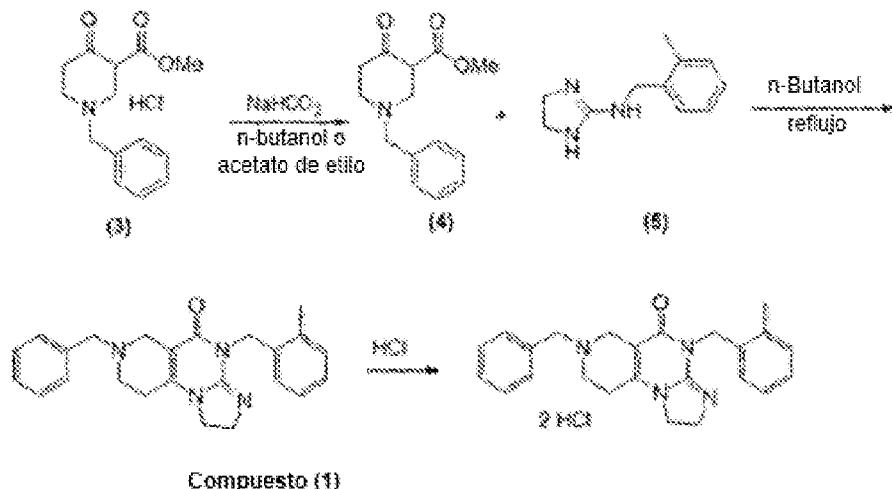
Esquema 1

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

El proceso sintético 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.

El proceso sintético comprende formar una sal de dihidrocloruro del compuesto (1) (Etapa 3). La reacción en la etapa 3 puede incluir tratar el compuesto (1) con HCl en dioxano. La reacción en la etapa 3 puede incluir tratar el compuesto (3) con HCl 4N en dioxano. El proceso sintético puede incluir la recristalización de la di-sal del compuesto (1).

El proceso sintético para la preparación de la sal dihidrocloruro del compuesto (1) puede ser como se ilustra en el siguiente Esquema 2.



Esquema 2

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

La proteína TRAIL puede ensayarse en una muestra de ensayo obtenida de un individuo para detectar la expresión de TRAIL inducida por los compuestos y sus sales descritos en el presente documento. Pueden utilizarse inmunoensayos para analizar TRAIL 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 (LIA), el inmunoensayo fluorescente (FIA) y el radioinmunoensayo. Pueden utilizarse procedimientos de ensayo 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, entre las que se incluyen, a título ilustrativo, E. Harlow & D. Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling & S. Diibel, *Recombinant Antibodies*, John Wiley & Sons, Nueva 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, *Antibody Engineering: Methods and Protocols*, *Methods in Molecular Biology*, Humana Press, 2003; F. M. Ausubel et al., Eds., *Short Protocols in Molecular Biology*, *Current Protocols*, Wiley, 2002; S. Klussman, Ed., *The Aptamer Handbook: Oligonucleótidos funcionales y sus aplicaciones*, Wiley, 2006; Ormerod, M. G., *Citometría de flujo: un enfoque práctico*, Oxford University Press, 2000; Givan, A. L., *Citometría de flujo: primeros principios*, Wiley, Nueva York, 2001; Gorczyca, W., *Flow Cytometry in Neoplastic Hematology*:

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

- 5 Ejemplos de protocolos para ensayar y analizar una muestra para TRAIL 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.

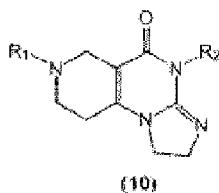
En una realización, los ensayos de TRAIL se utilizan para monitorizar un individuo. De este modo, por ejemplo, se obtiene una muestra de prueba del individuo antes del tratamiento con una composición farmacéutica y en uno o más momentos durante y/o después del tratamiento para evaluar la eficacia del tratamiento. En otro ejemplo, se obtiene una muestra del individuo en distintos momentos para evaluar el curso o el progreso de la enfermedad o la curación. En una realización, los receptores de muerte también pueden analizarse a partir de células tumorales circulantes para ver si la administración de un compuesto o su sal descrita en el presente documento aumenta la cantidad o el tipo de receptores de muerte.

10 Los cánceres tratados mediante el uso del compuesto definido en las reivindicaciones, o una composición o composición farmacéutica que comprende el compuesto, se caracterizan por una proliferación celular anormal que incluye, pero no se limita a, hiperproliferación preneoplásica, cáncer *in situ*, neoplasias y metástasis. El compuesto definido en las reivindicaciones, o una composición o composición farmacéutica que comprenda el compuesto, puede utilizarse para la profilaxis, así como para mejorar los signos y/o síntomas del cáncer. Los términos "tratar" y "tratamiento" utilizados para referirse al tratamiento de un cáncer en un individuo incluyen: prevenir, inhibir o mejorar el cáncer en el individuo, tal como ralentizar la progresión del cáncer y/o reducir o mejorar un signo o síntoma del cáncer. Ejemplos de cánceres tratados utilizando el compuesto definido en las reivindicaciones, o una composición o composición farmacéutica que comprenda el compuesto, incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cánceres del SNC, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de próstata, leucemia, cáncer de pulmón y linfoma.

III. COMPUESTO (10) Y SALES DEL MISMO

25 Se describen en el presente documento compuestos y sales relacionadas del compuesto (10) y procesos de fabricación de los mismos. Los expertos en la técnica comprenderán que los principios y conceptos generales descritos en el presente documento en relación con el compuesto (1) y sales de los mismos, incluidos los principios y conceptos relacionados con tratamientos médicos y composiciones farmacéuticas, se aplican con igual fuerza a los compuestos de fórmula (10) y sus sales.

30 También se describen en el presente documento compuestos representados por la fórmula (10):



en el que R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroariloalquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquilitio y radicales acilo, donde cuando R₁ representa CH₂Ph, R₂ no representa CH₂-(2-CH₃)-Ph.

35 R₁ y R₂ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylphenyl, C₁₋₄alkylphenylketone, C₁₋₄benzyl-piperazine, C₁₋₄alkylthienyl, C₁₋₄alkylpyridinyl, C₁₋₄alkylisoxazolidinyl, C₁₋₄alkylmorpholinyl, C₁₋₄alkylthiazolyl, y C₁₋₄alkylpyrazinyl wherein C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylphenyl, C₁₋₄alkylphenylketone, C₁₋₄benzylpiperazine, C₁₋₄alkylthienyl, C₁₋₄alkylpyridinyl, C₁₋₄alkylisoxazolidinyl, C₁₋₄alkylmorpholinyl, C₁₋₄alkylthiazolyl y C₁₋₄alkylpirazinilo están opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo perhalogenado o halo. En algunas realizaciones, R₁ y/o R₂ es un arilalquilo o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el heteroarilalquilo se selecciona de C₁₋₄alquilpirrolilo, C₁₋₄alquilfurilo, C₁₋₄alquilpiridilo, C₁₋₄alquil-1,2,4-tiadiazolilo, C₁₋₄alkylpyrimidyl, C₁₋₄alkylthienyl, C₁₋₄alkylisothiazolyl, C₁₋₄alkylimidazolyl, C₁₋₄alkyltetrazolyl, C₁₋₄alkylpyrazinyl, C₁₋₄alkylpyrimidyl, C₁₋₄alkylquinolyl, C₁₋₄alkylisoquinolyl, C₁₋₄alkylthiophenyl, C₁₋₄alkylbenzothienyl, C₁₋₄alkylisobenzofuryl, C₁₋₄alkylpyrazolyl, C₁₋₄alkylindolyl, C₁₋₄alkylpurinyl, C₁₋₄alquilcarbazolilo, C₁₋₄alquilbenzimidazolilo, y C₁₋₄alquilisoxazolilo.

40 R₁ y/o R₂ puede ser un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes en el anillo bencílico: X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂₋₄alquilo, -CX₃, -CH₂(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m, y C(O)OR^m; R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un alquilo C₁₋₄; y donde 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.

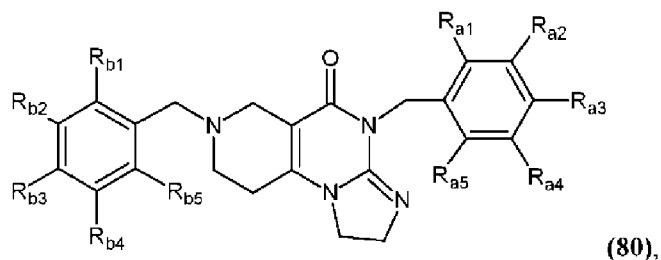
5 R₁ puede seleccionarse del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(4-CF₃-Ph), CH₂-(4-F-Ph), CH₂-(4-Cl-Ph), CH₂-(OCH₃-Ph), CH₂-(2-Cl)-Ph), CH₂-(2-thienyl), CH₂-(3-thienyl), CH₂-2-pyridinyl, CH₂-4-methyl-2-thiazolyl, CH₂-2-pyrazinyl, CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzyl-piperazine), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(3,4-di 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-oxobutyl, 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-thienyl), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzyl-piperazine), 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), CH₂CH₂(2-CH₃, 4-F-Ph), CH₂-(4-OCH₃)-Ph), CH₂-(3-pyridinyl), CH₂-(3-isoxazolidinyl), CH₂CH₂-(4-morpholinyl), CH₂-(2-F, 4-CF₃-Ph), CH₂CH(OH)Ph, (CH₂)₃CO-4F-Ph, (4-F-Ph)-4-oxobutyl, CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₂NH₂, y CD₂C₆D₅.

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

15 R₂ puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. En una realización, el arilalquilo está sustituido con C₁-alquilo, C₁-alcoxilo, hidroxilo, C₁-alquilo perhalogenado, o halo. El arilalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -CF₃, y -OCH₃.

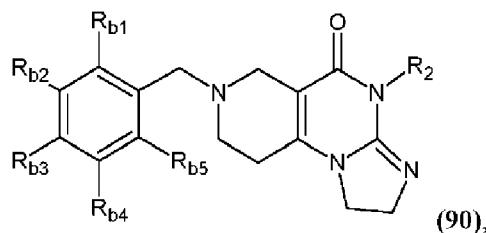
15 R₂ puede ser un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo morfolinoalquilo o piperazinilalquilo. R₂ puede ser un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo isoxazolidinilmetilo o piridilmetilo. El heterocicloalquilo o heteroarilalquilo puede estar sustituido con C₁-alquilo, C₁-alcoxilo, hidroxilo, C₁-alquilo 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.

20 Se describe en el presente documento un compuesto (10) que tiene la estructura del compuesto (80):



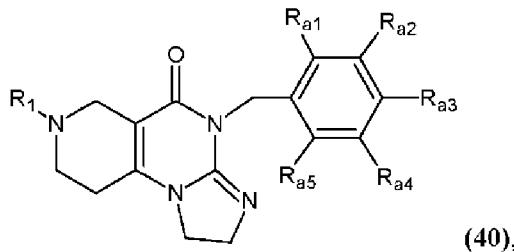
25 en el que R_{a1}, R_{a2}, R_{a3}, R_{a4}, R_{a5}, R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, R_{b4} y R_{b5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, Alquilo C₂-C₄, -CX₃, -CH₂(CX₃)₂, -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, 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 el que p es un número entero de 2 a 20 y X representa un halógeno.

Se describe en el presente documento un compuesto (10) que tiene la estructura del compuesto (90).



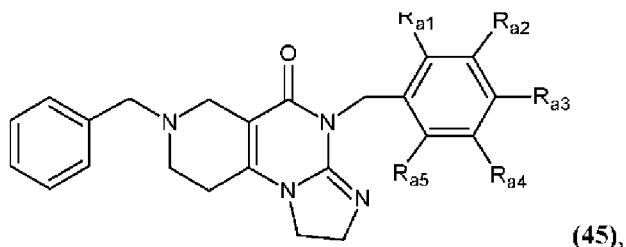
30 en el que R₂ es como se ha definido anteriormente, y en el que R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, R_{b4}, y R_{b5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂-C₄ alkyl, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -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 donde p es un número entero de 2 a 20 y X representa un halógeno.

En el presente documento se describe un compuesto (10) que tiene la estructura del compuesto (40)



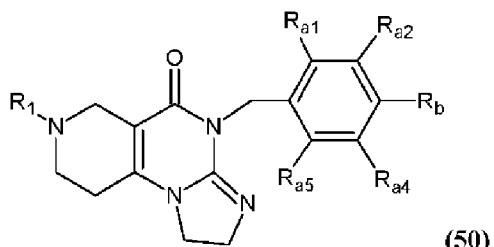
en el que R_1 es como se define anteriormente, y en el que R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} y R_{a5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, X , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, Alquilo C_2-C_4 , $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, 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 el que p es un número entero de 2 a 20 y X representa un halógeno. R_1 puede ser un hidrógeno. R_1 puede ser 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. 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 $-OCH_3$. El bencilo puede estar sustituido con un sustituyente halógeno, *e.g.*, un sustituyente flúor en una posición orto o para. El bencilo puede estar sustituido con dos sustituyentes halógenos, *por ejemplo*, sustituyentes flúor en ambas posiciones meta.

En el presente documento se describe un compuesto (40) que tiene la estructura del compuesto (45):



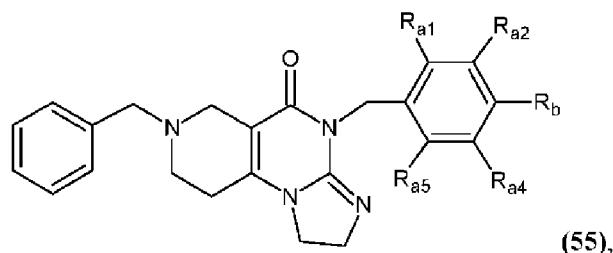
en el que R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} y R_{a5} son como se han definido anteriormente. El bencilo puede estar sustituido con uno o más halógenos. El bencilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$. R_{a1} o R_{a5}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

Se describe en el presente documento un compuesto (10) que tiene la estructura del compuesto (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 X , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_2-C_4 alkyl, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, 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 y en el que R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , y R_{a5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, X , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_2-C_4 alkyl, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, 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. R_1 puede ser un hidrógeno. R_1 puede ser 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. R_b puede seleccionarse del grupo formado por halo, $-CH_3$, $-CF_3$ y $-OCH_3$. Uno o más de R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , y R_{a5} pueden seleccionarse del grupo que consiste en 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 del grupo que consiste en halo, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$. R_b puede ser un halógeno, *e.g.*, flúor, y R_{a1} puede ser un metilo. R_b puede ser un flúor o un cloro, y R_{a2} puede ser un flúor o un cloro. R_b puede ser CF_3 . R_b puede ser $-OCH_3$. R_b puede ser un cloro y R_{a1} puede ser un cloro.

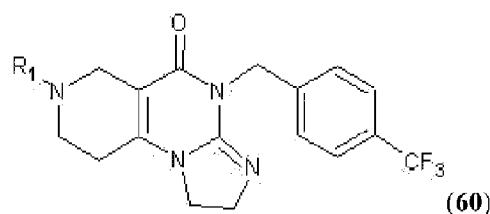
En el presente documento se describe un compuesto (50) que tiene la estructura del compuesto (55):



en el que R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , R_{a5} , y R_b son como se han definido anteriormente. R_b puede seleccionarse del grupo formado por halo, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$. Uno o más de R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , y R_{a5} pueden seleccionarse del grupo que consiste en 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 del grupo que consiste en halo, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$. R_b puede ser un halógeno, e.g., flúor, y R_{a1} puede ser un metilo. R_b puede ser flúor o cloro, y R_{a2} puede ser flúor o cloro. R_b puede ser CF_3 . R_b puede ser OCH_3 . R_b puede ser un cloro y R_{a1} puede ser un cloro.

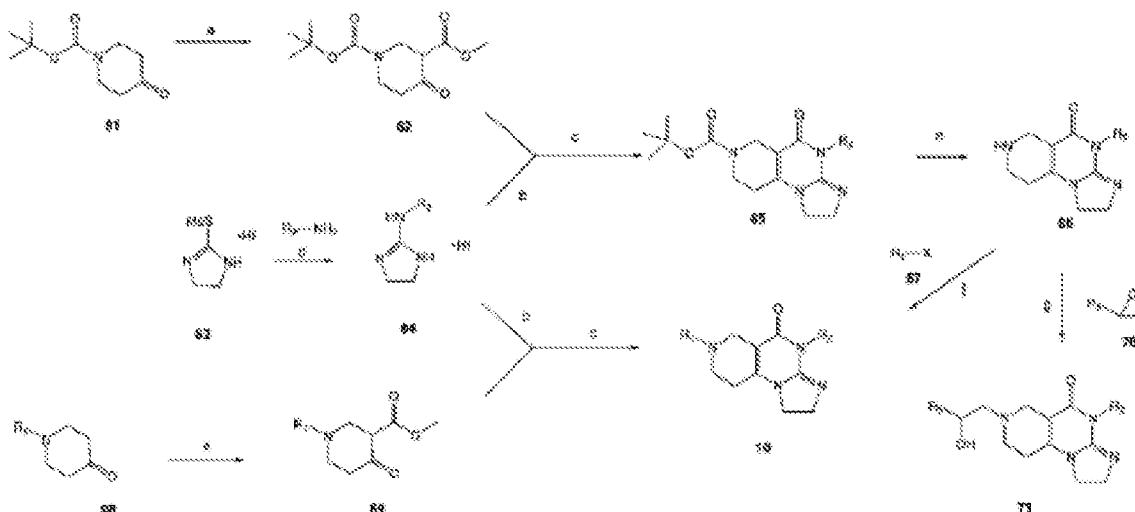
5

Se describe en el presente documento un compuesto (10) que tiene la estructura del compuesto (60).



10 R_1 puede ser un hidrógeno. R_1 puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tales como un grupo bencilo o 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 -3-piridinilo, CH_2 -4-metil-2-tiazolilo, CH_2 -2-pyrazinyl, CH_2CH_2 (4-N-benzyl-piperazine), CH_2 -(3-isoxazolidinyl), y CH_2CH_2 -(4-morpholiny). 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 halógenos. El bencilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo (por ejemplo, flúor) $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$. El bencilo puede estar sustituido en la posición para con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$. R_1 puede ser fluorofeniloxobutilo o hidroxifeniletilo. El esquema 3 ilustra la síntesis de compuestos de fórmula (10):

15



Procedimientos: a. NaH , carbonato de dimetilo, tolueno, $80^\circ C$ 4 h; b. $NaOH$ 1 N/ CH_2Cl_2 para convertir en base libre, luego calentar en dioxano a $70^\circ C$; c. 1 -butanol/Reflex 3-6 h (trampa Dean Stark) PPTS; dioxano $75^\circ C$; d. HCl en dioxano $-25^\circ C$ -TA para dar sal de HCl ; e. Na_2CO_3 , DIET, $90^\circ C$, gramos. $NaOCH/CH_2Cl_2$ para formar base libre, luego refugio de $MeOH$, 3,5 h

Esquema 3

20 Los compuestos de fórmula (10) 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 (e.g. 68). En esa ruta, (68) se acila con carbonato de dimetilo mediante el uso de hidruro de sodio en tolueno a $80^\circ C$ para formar éster de piperidona (69). La sal H I 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 HCl. 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**) mediante una estructura cristalina de rayos X y RMN.

Los compuestos descritos en el presente documento 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 al compuesto (**1**) (ONC201) o sus análogos (es decir, servir como biomarcadores). Además, estos compuestos pueden utilizarse para buscar compuestos anticancerígenos estructuralmente no relacionados 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 que creen mejoras terapéuticas o permitan aplicaciones terapéuticas adicionales por medio de la alteración de las propiedades del fármaco, incluidas, entre otras, la farmacocinética, la potencia, la seguridad, la biodistribución o el metabolismo.

25 EJEMPLOS DE COMPUUESTO (**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	ONC902	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-Cl)-Ph)
15	ONC903	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-thienyl)
16	ONC904	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph
17	ONC905	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ (4-N-bencilo-piperazina)
18	ONC906	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-di F-Ph)
19	ONC907	H	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
20	ONC908	CH ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
21	ONC909	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
22		CH ₂ CH ₂ -(4-N-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	ONC910	CH ₂ CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
33	ONC911	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
41	ONC210	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,5-di F-Ph)
51	ONC211	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-di Cl-Ph)
52	ONC212	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
53	ONC213	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-di F-Ph)

54	ONC214	CD ₂ C ₆ D ₅	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
43	ONC217	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F-Ph)
55	ONC218	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-CH ₃ , 4-F-Ph)
56	ONC219	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-di Cl-Ph)
57	ONC220	CH ₂ Ph	CH ₂ -((4-OCH ₃)-Ph)
34	ONC226	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-piridinil)
35	ONC222	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-isoxazolidinil)
36	ONC224	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ -(4-morfolinil)
37	ONC223	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CH ₃ -Ph)
38	ONC221	H	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
73	ONC227	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
72	ONC225	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F, 4-CF ₃ -Ph)
74	ONC228	CH ₂ -(4-F-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
75	ONC229	CH ₂ -(OCH ₃ -Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
76	ONC230	(4-F-Ph)-4-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)

El compuesto (53) es el compuesto definido en las reivindicaciones

Como se describe en el Ejemplo 12 a continuación, el compuesto (1) con un enlazador aminoalquilo (es decir, compuesto (33)) se usó para identificar proteínas que interaccionan con el compuesto (1). Se ha descubierto que el compuesto (1) interactúa con proteínas implicadas en la metilación del ARNm por N6-metil-adenosina (m⁶A). Entre las proteínas implicadas en la modificación epigenética del ARNm m⁶A se incluyen las de la Tabla 1. Estas proteínas incluyen las que metilan el ARNm (Escritoras de ARN), como METTL3, METTL14, WTAP y KIAA1429; las que desmetilan el ARNm m⁶A (Borradoras de ARN), como FTO y ALKBH5; así como los que reconocen específicamente el ARN m⁶A (Lectores de ARN), como YTHDF3, YTHDF2, YTHDF1, YTHDC1 y YTHDC2.

Tabla 1: m⁶A proteínas de metilación del ARNm.

Lectores de ARN

YTHDF3
YTHDF2
YTHDF1
YTHDC1
YTHDC2

Escritores de ARN

METTL3

METTL14

WTAP

KIAA1429

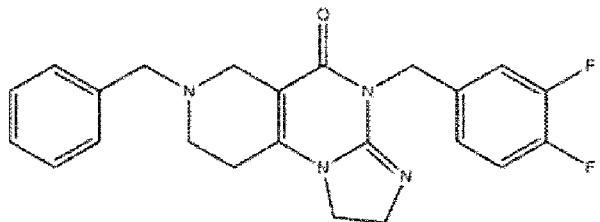
Borradores de ARN

FTO

ALKBH5

V. COMPOSICIONES

En un aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto definido en las reivindicaciones, que tiene la siguiente estructura:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la composición farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. En una realización, la sal es una monosal farmacéuticamente aceptable del compuesto. En una realización, la sal es una di-sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. En una realización, la sal es una mono- o multi-sal farmacéuticamente aceptable (e.g. Una sal farmacéutica aceptable es una mono o multi-sal (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. En una realización, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo que consiste en p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, citrato, metanosulfonato, oxalato, succinato, tartrato, fumarato y maleato. En una realización, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo que consiste en amonio, sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, litio, y/o con contra-iones tales como contra-iones metilamino, dimetilamino, dietilamino y trietilamino. En una realización, la sal es una sal dihidrocloruro o una sal dihidrobromuro del compuesto.

El compuesto (1) tiene la misma estructura química que revelaría el análisis estructural (e.g. 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 En una realización, la composición farmacéutica incluye una di-sal (e.g., una sal di-hidrocloruro) del compuesto definido en las reivindicaciones. Las sales (e.g., di-sales o tri-sales) del compuesto definido en las reivindicaciones pueden prepararse a partir del compuesto definido en las reivindicaciones, que puede sintetizarse como se describe en el presente documento, o mediante el uso de una metodología sintética química estándar conocida por alguien con conocimientos ordinarios en la técnica.
- 25 En una realización, la composición farmacéutica incluye 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 diversas 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 y Drug Delivery Systems*, 8.^a ed., Filadelfia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; A. R. Gennaro, Remington: *The Science y 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.

30 En una realización, la composición farmacológica está formulada para administración ocular. En una realización, las composiciones farmacéuticas se formulan para administración tópica. En una realización, las composiciones farmacéuticas se formulan como gotas, pomadas o líquidos. En una realización, las composiciones farmacéuticas

incluyen portadores farmacéuticos convencionales tales como bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes o similares.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una formulación para administración intravenosa. En una realización, la formulación intravenosa comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, disuelto en un disolvente. En una realización, el disolvente comprende agua. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto o su sal en una concentración de aproximadamente 0,05, aproximadamente 0,25, aproximadamente 0,5, aproximadamente 2,5, aproximadamente 5, aproximadamente 25 o aproximadamente 50 mg/mL. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto o su sal en una concentración de aproximadamente 0,05, 0,5 o 5 mg/mL a aproximadamente 1, 10 o 100 mg/mL. En una realización, la formulación intravenosa incluye desde aproximadamente 0,005%, 0,05% o 0,5% hasta aproximadamente 0,1%, 1% o 10% del compuesto o su sal. En una realización, la formulación intravenosa incluye aproximadamente 0,05%, 0,5% o 5% del compuesto o su sal. En algunas realizaciones, la formulación intravenosa incluye una concentración mayor o menor del compuesto o su sal.

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

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

En una realización, la formulación intravenosa comprende el compuesto definido en las reivindicaciones o una sal dihidrocloruro del mismo disuelta en agua a 25 mg/mL. En una realización, la formulación intravenosa se ajusta a pH 3 con tampón fosfato. En una realización, la formulación intravenosa incluye dextrosa o cloruro sódico. En una realización, la formulación intravenosa incluye una concentración mayor o menor de la sal dihidrocloruro del compuesto definido en las reivindicaciones. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto definido en las reivindicaciones o una sal dihidrocloruro del mismo en una concentración de aproximadamente 5 mg/mL. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto definido en las reivindicaciones o una sal dihidrocloruro del mismo en una concentración de aproximadamente 5 mg/mL y pH 3 forma una solución estable. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto definido en las reivindicaciones o una sal dihidrocloruro del mismo en una concentración de aproximadamente 5 mg/mL y pH < 5 y forma una solución estable. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto definido en las reivindicaciones o una sal dihidrocloruro del mismo y uno o más antioxidantes. En una realización, la formulación intravenosa incluye una mezcla de sal monohidrocloruro y dihidrocloruro del compuesto definido en las reivindicaciones. En una realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto definido en las reivindicaciones o una sal dihidrocloruro del mismo como una solución al 1 % en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL. Por ejemplo, la formulación intravenosa es una solución que tiene un pH de aproximadamente 3,3. En una realización, el pH es inferior a 4,0.

En una realización, la formulación intravenosa incluye de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 % (o de aproximadamente 5 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL) del compuesto definido en las reivindicaciones o una di-sal del mismo. En una realización, la formulación intravenosa incluye desde aproximadamente 5 % (o aproximadamente 50 mg/mL) del compuesto definido en las reivindicaciones o una di-sal del mismo. En una realización, la velocidad de infusión intravenosa puede reducirse para disminuir los efectos secundarios del compuesto definido en las reivindicaciones o de una di-sal del mismo.

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

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye un antioxidante. Entre los antioxidantes adecuados se incluyen: derivados del ácido ascórbico, como el ácido ascórbico, el ácido eritórbico, el ascorbato sódico, derivados tiólicos, 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 como sulfato sódico, bisulfito sódico, bisulfito sódico de acetona, metabisulfito sódico, sulfito sódico, formaldehído sulfoxilato sódico y

5 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. En otras realizaciones, 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%.

10 10 En una realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto definido en las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos otro agente terapéutico. Por ejemplo, el otro agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en análogos de hormonas y antihormonas, inhibidores de aromatasa, agonistas y antagonistas de LHRH, inhibidores de factores de crecimiento, anticuerpos 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 ej.g., KPT185), moduladores de P53 (por ejemplo, Nutlins), antiangiogénicos (por ejemplo, axitinib, afibercept, sorafenib y regorafenib), amifostina, anagrelid, clodronat, filgrastina, interferón, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y perfimer, 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, aldesleucina, altretinoína, alovectina-7, altretamina, alcovidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aranosa, arglabina, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, AVL8, 25 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, 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, 30 BIBW 2992 (afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, ácido bleomicínico, bleomicina A, bleomicina B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostalicina, busulfán, BYL-719, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxiftalatoplátnico, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflafotina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotriániseno, cilengitida, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, 35 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, cianomorfolinodoxorrubicina, citarabina, D 24851, decitabina, deoxorrubicina, deoxirrubicina, deoxicofomicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexamoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotretotida, efaproxiral, eflornitina, inhibidores del EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, 40 elsamitrucin, epotelona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etilcitidina, etioestradiol, exatecan, mesilato de exatecan, exemestano, exisulind, fenretinida, fitigatumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, 45 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 hidroxipropuestrona, ibandronato, ibritinib, ibritumomab, idatrelato, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), inmunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, 50 interferón pegilado alfa-2b, interleucina-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatin, 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, leuprolina, lexidronam, LGD-1550, linezolid, lutecio texafirina, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecán, LY-S6AKT1, LY-2780301, 55 mafosfamida, marimastat, mecloracetamina, 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, oblimersen, omeprazol, oncófago, oncoVEXGM-CSF, orniplatino, ortataxel, anticuerpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos 4-1BB, oxantrazol, estrógeno, panitumumab, patupilona, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticuerpos PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel estabilizado con 60 albúmina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemtrexed, pentix, perifosina, perililalcohol, pertuzumab, inhibidores de PI3K, inhibidores de PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatino, pivaloyloximetilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 65 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, 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, 5 espiroplatino, escualamina, ácido suberanilohidroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporf in, tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxopreoxina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, temilifeno, testosterona, propionato de testosterona, temilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, theralux, terarrubicina, timalfasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, traszatumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, 10 triciribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocidina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, WX-UK1, WX-554, vinctibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosuquidar y sus combinaciones.

En una realización, el otro agente terapéutico comprende un análogo hormonal, un antihormonal o ambos 15 seleccionados del grupo que consiste en tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona, octreotida y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más agonistas y/o antagonistas de la LHRH seleccionados del grupo que 20 consiste en acetato de goserelina, acetato de luprolida, pamoato de triptorelina y combinaciones de los mismos y en el que los antagonistas de la LHRH se seleccionan del grupo que consiste en Degarelix, Cetrorelix, Abarelix, Ozarelix, Degarelix combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más 25 inhibidores del factor de crecimiento seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), factor de crecimiento epidérmico humano (HER) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más inhibidores del factor de crecimiento epidérmico humano seleccionados del grupo que 30 consiste en HER2, HER3 y HER4. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más inhibidores de la tirosina quinasa seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib y trastuzumab, y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más inhibidores de la aromatasa seleccionados del grupo que consiste en anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más antimetabolitos 35 que son antifolatos seleccionados del grupo que consiste en metotrexato, raltitrexed y análogos de pirimidina. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más antimetabolitos que son análogos de pirimidina seleccionados del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, capecitabina y gemcitabina. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más antimetabolitos que son análogos de purina y/o adenosina seleccionados del grupo que 40 consiste en mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina, fludarabina y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más antibióticos antitumorales seleccionados del grupo que consiste en antraciclinas, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más derivados del platino seleccionados del grupo que consiste en cisplatino, 45 oxaliplatino, carboplatino y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más agentes de alquilación seleccionados del grupo que consiste en estramustina, mecloretamina, melfalán, clorambucil, busulfán, dacarbazine, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende nitrosoureas seleccionadas del grupo que 50 consiste en carmustina, lomustina, tiotepa y combinaciones de las mismas. En una realización, el otro agente terapéutico comprende agentes antimitóticos seleccionados del grupo que consiste en alcaloides de Vinca y taxanos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más taxanos seleccionados del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más 55 alcaloides de Vinca seleccionados del grupo que consiste en vinblastina, vindesina, vinorelbina, vincristina y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más inhibidores de la topoisomerasa que son epipodofilotoxinas. En una realización, el otro agente terapéutico comprende una o más epipodofilotoxinas seleccionadas del grupo que consiste en etopósido y etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantrón y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más 60 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. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más inhibidores de tirosina quinasa que son inhibidores de PTK2/FAK. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más 65 inhibidores de la interacción proteína-proteína seleccionados del grupo que consiste en IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más análogos de rapamicina seleccionados del grupo que consiste en everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en amifostina, anagrelid, clodronat, filgrastina, interferón, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfimer, y combinaciones de los mismos. En una realización, el otro agente terapéutico comprende uno o más agentes terapéuticos seleccionados

del grupo que consiste en 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxi-citidina, 2-metoxiestradiol, 2C4,3-aletina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamptooctecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleukina, alitretinoína, allovectin-7, altretamina, alvocidib, amonafida, antrazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aranosa, arglabina, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastin, AZD-2014, azacitidina, 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, BIBW2992 (afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, ácido bleomicínico, bleomicina A, bleomicina B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostallicina, busulfano, BYL-719, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfostamida, capecitabina, carboxiftalatoplátilo, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflafotina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotriániseno, 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, deoxirrubicina, deoxicofomicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotretotida, efaproxiral, eflornitina, inhibidores del EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitrucin, epothilone B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etilcetidina, etiloestradiol, exatecán, mesilato de exatecán, exemestano, exisulind, fenretinida, fitigumumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, 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, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), inmunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón pegilado alfa-2b, 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, leflunomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexitronam, LGD-1550, linezolid, luteo texafirina, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecán, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, mecloretamina, inhibidores de MEK, MEK-162, metiltestosterona, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodrónico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf en gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, O6-bencilguanina, oblimersén, omeprazol, oncófago, oncoVEXGM-CSF, orniplatino, ortataxel, anticuerpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos 4-1BB, oxantrazol, estrógeno, panitumumab, patupilona, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, 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, pemtrexed, 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, pivoiloximétibutirato, pixantrona, fenoxydiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 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, tesmilifeno, testosterona, propionato de testosterona, tesmilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, theralux, terarubicina, timalfasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, trasztumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, triciribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocidina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, WX-UK1, WX-554, vectibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosuquidat y sus combinaciones.

En una realización, el otro agente terapéutico comprende un esteroide. Los esteroides incluyen, entre otros, dexametasona, prednisolona, metil prednisolona, prednisona, hidrocortisona, triamcinolona, betametasona y cortivazol. En una realización, el otro agente terapéutico comprende un antiemético. Los antieméticos incluyen, entre otros, agonistas del receptor 5-HT3 (e.g., dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón, palonosetrón y mirtazapina), agonistas dopamínergicos (e.g., domperidona, olanzapina, droperidol, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina, alizaprida, proclorperazina y metoclopramida), antagonistas del receptor NK1 (e.g., aprepitant y casopitant), antihistamínicos (como ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, doxilamina, meclizina, prometazina,

hidroxizina), cannabinoides (e.g.cannabis, dronabinol, nabilona y sativex), benzodiazepinas (e.g., midazolam y lorazepam), anticolinérgicos (e.g., hioscina), trimetobenzamida, jengibre, emetrol, propofol, menta, muscimol y ajwain.

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

En una realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un agente anticancerígeno, que incluye, sin limitación, uno o más de acivicina, aclarubicina, acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, alitretinoína, alopurinol, altretamina, ambomicina, ametantrona, amifostina, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, trióxido de arsénico, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bevacizumab, bicalutamida, bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, bleomicina, brequinar, bropirimina, busulfán, cactinomicina, calusterona, capecitabina, caracemida, carbetimer, carboplatino, carmustina, carubicina, carzelesina, cedefingol, celecoxib, clorambucil, cirolemicina, cisplatino, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, decitabina, dexormaplatino, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, droloxiteno, dromostanolona, duazomicina, edatrexato, eflomitina, elsamitrucin, enloplatino, enpromato, epipropidina, epirubicina, erbuluzol, 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 alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1a, interferón gamma-1b, iproplatino, irinotecán, lanreotida, letrozol, leuproliida, liarozol, lometrexol, lomustina, losoxantrona, masoprolol, maytansina, hidrocloruro de mecloretamina, megestrol, acetato de melengestrol, melfalán, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metoprina, meturedepa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogillin, mitomalcin, mitomycin, mitosper, mitotane, mitoxantrone, mycophenolic acid, nelarabine, nocodazole, nogalamycin, ormnaplatin, oxisuran, paclitaxel, pegaspargase, peliomicina, pentamustina, peplomicina, perfosfamida, pipobromán, piposulfán, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfimer, porfiromicina, prednimustina, procarbazina, puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, semustina, simtrazeno, esparfosato, esparsumicina, espirogermanio, espiromustina, espiroplatino, esteptonigrina, estreptozocina, sulofenur, talisomicina, tamoxifeno, tecogalán, tegafur, teloxantrona, temoporfin, tenipósido, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, topotecán, toremifeno, trestolona, triciribina, trimetrexato, triptorelina, tubulozol, mostaza uracilo, uredepa, vapreotida, verteporfin, vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, vinepidina, vinglicinato, vinleurosina, vinorelbina, vinrosidina, vinzolidina, vorozol, zeniplatino, zinostatina, zoledronato, zorrubicina y sus combinaciones.

Ejemplos de agentes anticancerígenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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.

En algunas realizaciones ejemplares, la composición farmacéutica incluye una sal (por ejemplo, una mono-o di-sal) del compuesto definido en las reivindicaciones y al menos otro agente terapéutico, en el que el otro agente terapéutico comprende un agente antiangiogénico. Por ejemplo, el agente antiangiogénico es el bevacizumab. En una realización, el agente antiangiogénico se selecciona del grupo que consiste en afibbercept, axitinib, angiostatina, 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, invitro), 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, 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 (LIF), inhibidor de hedgehog y combinaciones de los mismos.

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

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

En una realización, el segundo agente terapéutico comprende un inhibidor multicinasa de molécula pequeña, e.g., sorafenib o regorafenib. En una realización, el segundo agente terapéutico comprende un inhibidor de la vía Hedgehog, e.g., vismodegib. En una realización, el segundo agente terapéutico incluye fármacos seleccionados de la Tabla 2 a continuación.

5

Tabla 2: Clases de medicamentos

Clases de medicamentos	Ejemplos
Análogos de las purinas	alopurinol, oxipurinol, clofarabina y tisopurina
Análogos de la pirimidina	5-fluorouracilo, Floxuridina (FUDR), capecitabina, citarabina, 6-azauracilo (6-AU) y gemcitabina (Gemzar).
Inhibidores del proteasoma	bortezomib, carfilzomib, cediranib, disulfiram, epigallocatequina-3-galato, salinosporamida A, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, epoxomicina y MG132.
Antiangiogénico	bevacizumab, afiblertcept, 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	tríoxido de arsénico, talidomida, revlimid y mitotano.
Inhibidor de la topoisomerasa	amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, doxorubicina, 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, sulfurafano, 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

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico incluye fármacos que se dirigen a los receptores del ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL). En una realización, el segundo agente terapéutico incluye un TRAIL recombinante o un anticuerpo agonista que activa uno o más receptores TRAIL. En una realización, el segundo agente terapéutico incluye uno o más anticuerpos o TRAIL recombinante que activan la señalización por DR4, DR5 o ambos. En una realización, el segundo agente terapéutico incluye uno o más de AMG-655, LBY-135, mapatumumab, lexatumumab, Apomab y rhApo2L/TRAIL. En una realización, el segundo agente terapéutico incluye un agente activo seleccionado del grupo que consiste en Camptotecina, 5-FU, capecitabina, cisplatino, doxorrubicina, irinotecán, paclitaxel, cisplatino, bortezomib, BH3I-2, rituximab, radiación, triterpenoides, sorafenib, gencitabina, 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

En una realización, una composición farmacéutica comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, 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, donde el peso puede basarse en el compuesto en su forma de base libre. En una realización, una composición farmacéutica comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 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. En una realización, una composición farmacéutica comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, o 2000 mg; de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, o 200 mg; o de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 14, 17, 18, 19, y 20 mg.4 mg a aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 mg. En una realización, una composición farmacéutica comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 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 mg a aproximadamente 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 14, 17, 18, 19, y 20 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. En una realización, una composición farmacéutica comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 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. En una realización, una composición farmacéutica comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, o 2000 mg; de unos 20 mg a 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, basándose en el compuesto en su forma de base libre. En una realización, una composición farmacéutica comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, o 2000 mg; de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, o 200 mg; o de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 mg basados en el compuesto en su forma de base libre. En una realización, una composición farmacéutica comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, 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 ó 100 mg; de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 90 ó 100 mg; de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 100 mg; de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 6, 7, 8, 9 ó 10 mg; de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 7, 8, 9 ó 10 mg; de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 8, 9 ó 10 mg; de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 9 ó 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.

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

En una realización, una composición farmacéutica comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que oscila entre aproximadamente 37,5 mg/m² y aproximadamente 1500 mg/m²; desde aproximadamente 3,75 mg/m² hasta aproximadamente 150 mg/m²; o de aproximadamente 0,4 mg/m² a aproximadamente 15 mg/m². En una realización, una composición farmacéutica comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis que varía de 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 hasta 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 desde 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 hasta aproximadamente 15 mg/m².

VII. FORMAS DE DOSIFICACIÓN

55 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso con los procedimientos descritos en el presente documento pueden formularse en una forma de dosificación que puede administrarse a un paciente. En una realización, la composición farmacéutica se presenta en forma de unidad de dosificación oral o unidad de dosificación parenteral. En una realización, la composición farmacéutica se presenta en forma de unidad de dosificación oral. En algunas realizaciones, una unidad de dosificación oral se fracciona 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. En algunas realizaciones, una unidad de dosificación oral se administra mediante un comprimido o cápsula que comprende una formulación de liberación controlada que puede incluir una pluralidad de partículas, gránulos, pellets, minitablets o comprimidos. En una realización, la composición farmacéutica se presenta en forma

de unidad de dosificación parenteral. En una realización, la composición farmacéutica está en forma de una unidad de dosificación parenteral seleccionada del grupo que consiste en unidades de dosificación intravenosa (IV), subcutánea (SC) e intramuscular (M), rectal (PR) y transdérmica. En una realización, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en soluciones estériles, suspensiones, supositorios, 5 comprimidos y cápsulas. En una realización, la composición es una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que consiste en un comprimido, cápsula, pastilla, jarabe, líquido, suspensión y elixir. En una realización, la composición está en una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, cápsulas de cubierta dura, cápsulas de gelatina blanda, perlas, gránulos, agregados, polvos, geles, sólidos y semisólidos.

10 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas para uso como se describe en el presente documento incluyen composiciones dermatológicas adaptadas para administración tópica cutánea. Por ejemplo, las 15 composiciones dermatológicas incluyen un medio cosmética o farmacéuticamente aceptable. Las composiciones dermatológicas para administración tópica pueden incluir pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. En algunas realizaciones, 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, 20 pueden utilizarse. Ejemplos de potenciadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, éteres tales como éter monoetílico de dietilenglicol (disponible comercialmente como TRANSCUTOL®) y éter monometílico de dietilenglicol; tensioactivos como laurato sódico, lauril sulfato sódico, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, Poloxamer (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80) y lecitina (U.S. Patent No. 4,783,450); alcoholes tales como etanol, propanol, octanol, alcohol bencílico y similares; polietilenglicol y sus ésteres tales como monolaurato de polietilenglicol; 25 amidas y otros compuestos nitrogenados 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. AZONE® y sulfóxidos como DMSO y C0MSO también pueden utilizarse, pero son menos preferentes.

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

VIII. TRATAMIENTOS MÉDICOS

El compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto tienen utilidad en el tratamiento de muchas condiciones de enfermedad, incluyendo cáncer (por ejemplo, colorrectal, cerebral y glioblastoma). En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las 30 composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en 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 35 de apéndice, astrocitomas y tumor teratoide/rabdoide atípico. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento de enfermedades tales como Carcinoma de Células Basales, Síndrome de Nevus 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 40 de Médula Espinal. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento de enfermedades tales como Tumor Carcinoide, Carcinoma de Primario Desconocido, Tumor Teratoide/Rabdoide Atípico del Sistema Nervioso Central, Enfermedad Leptomenígea, Tumores Embrionarios del Sistema Nervioso Central, Linfoma del Sistema Nervioso Central, Cáncer de Cuello de Útero, Cordoma, Leucemia Linfocítica Crónica, Leucemia Mielógena 45 Crónica, Trastornos Mieloproliferativos Crónicos, Cáncer de Colon, Cáncer Colorrectal, Craneofaringioma y Linfoma Cutáneo de Células T (incluidos, entre otros, el síndrome de Sezary y la micosis fungoide [MF]). En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto se utilizan en el tratamiento de enfermedades tales como tumores embrionarios del sistema nervioso central, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, tumores de la familia del sarcoma 50 de Ewing, tumor extracranial de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer extrahepático de vías biliares y cáncer ocular. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento de enfermedades tales como Cáncer de Vesícula Biliar, Cáncer Gástrico (Estómago), Tumor Carcinoide Gastrointestinal, Tumor Estromal 55 Gastrointestinal (GIST), Tumor de Células Germinales, Tumor Trofoblástico Gestacional y Glioma. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en Leucemia de Células Peludas, Cáncer de Cabeza y Cuello, Cáncer Hepatocelular (Hígado), Histiocitosis, Linfoma de Hodgkin y Cáncer Hipofaríngeo. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o 60 composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto se utilizan en el tratamiento de enfermedades como el Sarcoma de Kaposi y el Cáncer de Riñón (Célula Renal). En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento de enfermedades tales como Histiocitosis de Células de Langerhans, Cáncer de Laringe, Cáncer de Labio y Cavidad Oral, Cáncer de Hígado, Cáncer de Pulmón, Linfoma No Hodgkin y Linfoma Primario del Sistema

Nervioso Central. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento de enfermedades tales como Macroglobulinemia de Waldenström (linfoma linfoplasmocítico), Histiocitoma Fibroso Maligno Óseo y Osteosarcoma, Meduloblastoma, Medulopeptelioma, Melanoma, Carcinoma de células de Merkel, Mesotelioma, 5 Cáncer escamoso metastásico de cuello con tumor 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. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento del cáncer. En una realización, el compuesto definido en las 10 reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento de enfermedades tales como Cáncer de Cavidad Nasal y Seno Paranasal, Cáncer Nasofaringeo y Neuroblastoma. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento de enfermedades tales como Cáncer Oral, Cáncer de Labio y Cavidad Oral, Cáncer Orofaringeo, Osteosarcoma e Histiocitoma Fibroso 15 Maligno de Hueso, Cáncer de Ovario, Tumor de Células Germinales de Ovario, Cáncer Epitelial de Ovario y Tumor de Ovario de Bajo Potencial Maligno. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento de enfermedades tales como Cáncer de Páncreas, Papilomatosis, Cáncer de Seno Paranasal y Cavidad Nasal, Cáncer 20 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. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en Cáncer de Recto, Cáncer de Célula Renal (Riñón), Pelvis Renal y Uréter, Carcinoma del Tracto Respiratorio que Involucra el Gen 25 NUT en el Cromosoma 15, Retinoblastoma, y Rabdomiosarcoma. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento del cáncer de próstata de alto grado. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento del cáncer de próstata de grado medio. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las 30 composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento del cáncer de próstata de bajo grado. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración.

Los inventores han descubierto en modelos *in vitro*, en modelos animales y en ensayos clínicos en humanos que 35 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 40 recurrencia de la enfermedad.

En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento de un cáncer pediátrico (e.g., tumores sólidos pediátricos, sarcomas pediátricos, sarcomas de Ewing pediátricos, gliomas pediátricos, cánceres del sistema nervioso central pediátrico, neuroblastoma pediátrico leucemia pediátrica y linfoma pediátrico). 45

En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo de la piel tal como psoriasis. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en Cáncer de Glándulas Salivales, Sarcoma, Síndrome de Sézary, Cáncer de Piel, Cáncer Ocular, 50 Cáncer 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. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en Linfoma de Células T, Cáncer Testicular, Cáncer de Garganta, Timoma y Carcinoma Tímico, Cáncer de Tiroides, 55 Cáncer de Células de Transición de la Pelvis Renal y Uréter, y Tumor Trofoblástico Gestacional. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento de 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. En una realización, el 60 compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento del cáncer seleccionado del grupo que consiste en Cáncer Vaginal y Cáncer Vulvar. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones

farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en Tumor de Wilms y Cáncer de la Mujer.

En algunas realizaciones, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso como terapia de primera línea (a veces denominada terapia primaria).

5 En algunas realizaciones, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso como terapia de segunda línea. En algunas realizaciones, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso como terapia de tercera línea. En algunas realizaciones, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto se utilizan como terapia de rescate. El término "terapia de rescate", como se utiliza en el presente documento, 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. En algunas realizaciones, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso como terapia de rescate. En una realización de la terapia de rescate, las composiciones se utilizan como agente de rescate para contrarrestar la acción de un tratamiento inicial. En una realización de la terapia de rescate, las composiciones se utilizan como agente de rescate que se administra a un individuo que ha desarrollado resistencia a un tratamiento estándar o inicial. En algunas realizaciones, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso como terapia neoadyuvante. En una realización, la terapia neoadyuvante comprende la administración de uno o más de los agentes terapéuticos aquí descritos a un individuo antes de un tratamiento principal o de primera línea. En una realización, la terapia neoadyuvante reduce el tamaño o la extensión del cáncer que se está tratando antes de que se administre un tratamiento principal o de primera línea al individuo sometido a tratamiento. En algunas realizaciones, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son para uso como terapia adyuvante. En una realización, la terapia adyuvante comprende la administración de uno o más agentes terapéuticos descritos en el presente documento 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.

30 En algunas realizaciones, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto presentan una probabilidad reducida de interacciones medicamentosas. En algunas realizaciones, el compuesto definido en las reivindicaciones se elimina del organismo del paciente antes de que pueda interactuar con otro agente farmacéuticamente activo.

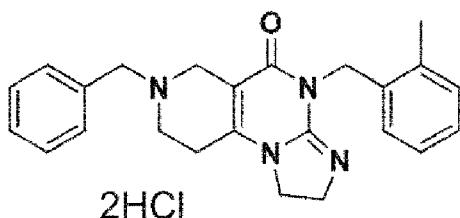
35 En algunas realizaciones, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto presentan niveles de toxicidad que facilitan las combinaciones con otros agentes farmacéuticos.

40 El compuesto definido en las reivindicaciones, o una composición o composición farmacéutica que comprenda el compuesto no están limitados a una especie animal particular. En una realización, un individuo tratado según los procedimientos y utilizando las composiciones descritas en el presente documento, puede ser mamífero o no mamífero. En una realización, 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. En una realización, un individuo no mamífero incluye, pero no se limita a, un ave tal como un pato, ganso, pollo o pavo. En algunas realizaciones, el individuo es 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.

45 El compuesto definido en las reivindicaciones, o una composición o composición farmacéutica que comprenda el compuesto no están limitados a una edad particular del individuo. En una realización, un individuo tratado mediante el uso del compuesto definido en las reivindicaciones, o una composición o composición farmacéutica que comprenda el compuesto puede ser mayor de 50 años, mayor de 55 años, mayor de 60 años o mayor de 65 años. En una realización, un individuo tratado mediante el uso del compuesto definido en las reivindicaciones, o una composición o composición farmacéutica que comprenda el compuesto puede ser menor de 50 años, menor de 55 años, menor de 60 años o menor de 65 años.

50 En una realización, un individuo tratado mediante el uso del compuesto definido en las reivindicaciones, o una composición o composición farmacéutica que comprenda el compuesto puede ser un paciente pediátrico. En una realización, el paciente pediátrico es menor de 18 años, menor de 17 años, menor de 16 años, menor de 15 años, menor de 14 años, donde es menor de 13 años, menor de 12 años, menor de 11 años, menor de 10 años, menor de 9 años, menor de 8 años, menor de 7 años, menor de 6 años, menor de 5 años, menor de 4 años, menor de 3 años, menor de 2 años, menor de 1 año. En una realización, el paciente pediátrico es menor de 12 meses, menor de 11 meses, menor de 10 meses, menor de 9 meses, menor de 8 meses, menor de 7 meses, menor de 6 meses, menor de 5 meses, menor de 4 meses, menor de 3 meses, menor de 2 meses, menor de 1 mes. En una realización, el paciente pediátrico tiene menos de 4 semanas, menos de 3 semanas, menos de 2 semanas, menos de 1 semana. En

- una realización, el paciente pediátrico tiene menos de 7 días, menos de 6 días, menos de 5 días, menos de 4 días, menos de 3 días, menos de 2 días o menos de 1 día. En una realización, el paciente pediátrico es un neonato. En una realización, el paciente pediátrico ha nacido prematuramente. En una realización, el paciente pediátrico es un neonato.
- 5 En una realización, el paciente tiene menos de 45 kg de peso, menos de 40 kg de peso, menos de 35 kg de peso, menos de 30 kg de peso, menos de 25 kg de peso, menos de 20 kg de peso, menos 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.
- 10 En una realización, el individuo ha recibido al menos un agente terapéutico previo. En una realización, el individuo ha recibido al menos dos, al menos tres o al menos cuatro agentes terapéuticos previos. En una realización, el agente terapéutico previo es ibrutinib, bortezomib, carfilzomib, temozolomida, bevacizumab, ciclofosfamida, hidroxiaduorribicina, vincristina, prednisona, citarabina, cisplatino, rituximab, 5-fluorouracilo, oxaliplatin, leucovorina o lenalidomida.
- 15 En una realización, el individuo ha sido tratado con radiación. En una realización, el individuo ha sido tratado con cirugía. En una realización, el individuo ha sido tratado con terapia adoptiva de células T.
- 20 15 En algunas realizaciones, el cáncer ya no responde al tratamiento con ibrutinib, bortezomib, carfilzomib, temozolomida, bevacizumab, ciclofosfamida, hidroxiaduorribicina, vincristina, prednisona, citarabina, cisplatino, rituximab, 5-fluorouracilo, oxaliplatin, leucovorina, lenalidomida, radiación, cirugía o una combinación de los mismos.
- 25 En algunas realizaciones, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto tienen una relación dosis-respuesta en células cancerosas que es diferente de la relación dosis-respuesta del mismo compuesto y composiciones en células normales. La Figura 1, por ejemplo, ilustra la relación dosis-respuesta del compuesto (1) sobre la proliferación y muerte celular en células normales y tumorales. La Figura 1 muestra la viabilidad celular tras el tratamiento con el compuesto (1) a las concentraciones indicadas durante 72 horas. Los tumores analizados incluían una línea celular de cáncer de colon humano (HCT116), una línea celular de tumor de mama (MDA-MB-231) y una línea celular 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 doxorribicina se utilizó como control positivo a 1 µg/mL en fibroblastos normales. Como se muestra en la Figura 1, 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 (1), mientras que la viabilidad de las células tumorales es significativamente menor (e.g., en o por debajo del 50%) a la misma concentración de compuesto (1). Además, a medida que la concentración del compuesto (1) 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%.
- 30 35 La Figura 2 ilustra 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. Los puntos temporales se indican como tiempo tras la eliminación del compuesto (1) después de 72 horas de tratamiento. Como se muestra en la Figura 2, se observó recuperación celular con el compuesto (1), pero no con DMSO.
- 40 En algunas realizaciones, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto tienen utilidad en el tratamiento del cáncer en un individuo. En una realización, el compuesto definido en las reivindicaciones y las composiciones o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto tienen utilidad en el tratamiento del cáncer en un individuo humano. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer en un individuo que necesita dicho tratamiento.
- 45 45 En una realización, el tratamiento comprende administrar a un individuo que necesita dicho tratamiento: (i) un primer agente terapéutico que incluye el compuesto definido en las reivindicaciones, 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 simultáneamente o secuencialmente. El segundo agente terapéutico puede ser cualquier agente terapéutico adecuado, incluido cualquier agente farmacéuticamente activo descrito en el presente documento.
- 50 50 Como se describe en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (1) incluye la sal dihidrocloruro siguiente:



Se entiende que una sal dihidrocloruro del compuesto definido en las reivindicaciones, o una dihidrocloruro alternativa del mismo aparente a partir de la enseñanza de la presente divulgación, puede sustituirse por el compuesto definido en las reivindicaciones en una composición o régimen de dosificación descrito en la presente.

- 5 En algunas realizaciones, el tratamiento comprende administrar una combinación farmacéutica sinérgica, ya sea simultánea o secuencialmente, a un individuo que necesita dicho tratamiento, en el que la combinación farmacéutica sinérgica comprende (i) un primer agente terapéutico que comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un segundo agente terapéutico. En una realización, el tratamiento comprende administrar a un individuo que necesita dicho tratamiento, ya sea simultánea o secuencialmente, cantidades terapéuticamente sinérgicas eficaces del primer agente terapéutico en combinación con el segundo agente terapéutico. En una realización, el tratamiento comprende administrar a un individuo que necesita dicho tratamiento, una cantidad eficaz del primer agente terapéutico en combinación con una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico, en el que la combinación proporciona un efecto sinérgico en el tratamiento *in vivo* de un cáncer sensible a la combinación, y en el que el primer y el segundo agentes terapéuticos se administran simultánea o secuencialmente. En una realización, el tratamiento comprende administrar a un individuo que necesita dicho 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.
- 10 20 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico puede administrarse antes o con anterioridad al primer agente terapéutico.

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

- 25 En una realización, el tratamiento se dirige a un tumor sólido, en el que el tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en: Cáncer de cuello de útero, Cáncer de endometrio, Tumor extracranal 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, Medulopeptelioma, 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.
- 40 45 50 En una realización, el tratamiento se dirige a un linfoma seleccionado del grupo que consiste en: Linfoma difuso de células B grandes, Linfoma relacionado con 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.

En una realización, el tratamiento se dirige 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.

5 En una realización, el tratamiento se dirige 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.

10 En una realización, el tratamiento se dirige 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.

15 En una realización, el tratamiento se dirige a un mieloma seleccionado del grupo que consiste en: Mieloma IgA; Mieloma IgG; Mieloma IgM; Mieloma IgD; Mieloma IgE; Mieloma de cadenas ligeras; Mieloma no secretor; Mieloma múltiple/Neoplasia de células plasmáticas, Mieloma múltiple, Síndromes mielodisplásicos, Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas y Trastornos mieloproliferativos.

En una realización, el tratamiento se dirige a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: 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.

20 En una realización, el tratamiento se dirige a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Carcinoma basocelular, síndrome de nevus basocelular, síndrome de Gorlin-Nevus, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt y tumores de la médula espinal.

25 En una realización, el tratamiento se dirige a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Tumor carcinoide, Carcinoma de tumor primario desconocido, Tumor teratoide/rabdoide atípico del sistema nervioso central, Tumores embrionarios del sistema nervioso central, Linfoma del sistema nervioso central, Cáncer de cuello uterino, Cordoma, Leucemia linfocítica crónica, Leucemia Mielógena Crónica, Trastornos Mieloproliferativos Crónicos, Cáncer de Colon, Cáncer Colorrectal, Craneofaringioma y Linfoma Cutáneo de Células T (incluidos, entre otros, el síndrome de Sezary y la micosis fungoide).

30 En una realización, el tratamiento se dirige a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: 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.

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

40 En una realización, el tratamiento se dirige a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), histiocitosis, linfoma de Hodgkin y cáncer hipofaringeo.

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

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

50 En una realización, el tratamiento se dirige a un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: 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.

En una realización, el tratamiento es útil para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales, cáncer nasofaringeo y neuroblastoma.

- En una realización, el tratamiento es útil para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Cáncer oral, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno óseo, cáncer de ovario, tumor de células germinales de ovario, cáncer epitelial de ovario y tumor de ovario de bajo potencial maligno.
- 5 En una realización, el tratamiento es útil para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: 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.
- 10 En una realización, el tratamiento es útil 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.
- 15 En una realización, el tratamiento es útil para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Cáncer de glándulas salivales, Sarcoma, Síndrome de Sézary, Cáncer de piel, Carcinoma de piel, Cáncer de intestino delgado, Sarcoma de tejidos blandos, Carcinoma de células escamosas, Cáncer escamoso de cuello con tumor primario oculto y Tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales.
- 20 En una realización, el tratamiento es útil para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Linfoma de células T, cáncer de testículo, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de pelvis renal y uréter, y tumor trofoblástico gestacional.
- 25 En una realización, el tratamiento es útil para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Cáncer de vagina y cáncer de vulva.
- 30 En una realización, el tratamiento es útil para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: Tumor de Wilms y cáncer de la mujer.
- 35 En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer comprende la prevención del crecimiento tumoral en un individuo canceroso. En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer comprende la prevención de la formación de metástasis cancerosas en un individuo con cáncer. En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer comprende 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 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".
- 45 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.
- 50 Como se utiliza en el presente documento, "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.
- 55 En una realización, el tratamiento es útil para tratar una enfermedad autoinmune. Las enfermedades autoinmunes incluyen, entre otras, la alopecia areata, los antifosfolípidos, las hepatitis autoinmunes, la enfermedad celiaca, 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.
- 60 En una realización, el tratamiento es útil para tratar trastornos autoinmunes e inflamatorios del sistema nervioso periférico tales como la esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig), 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 celiaca, 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.

En una realización, el tratamiento es útil para tratar trastornos autoinmunes e inflamatorios con manifestaciones oculares. Dichas manifestaciones oculares incluyen, entre otras, el penfigoide cicatricial ocular, la úlcera corneal de

5 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.

En una realización, el tratamiento es útil para tratar el rechazo agudo del aloinjerto en pacientes trasplantados. En una realización, el tratamiento es útil para tratar el ictus isquémico. En una realización, el tratamiento es útil para tratar enfermedades inflamatorias que incluyen, entre otras, artritis, psoriasis, asma y colitis.

10 En una realización, un agente terapéutico incluye una monosal farmacéuticamente aceptable del compuesto definido en las reivindicaciones. En una realización, un agente terapéutico incluye una di-sal farmacéuticamente aceptable del compuesto definido en las reivindicaciones. Como se describe en el presente documento, algunas de las sales pueden ser trisales En una realización, un agente terapéutico incluye el compuesto definido en las reivindicaciones en forma de una mono- o di-sal farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo que consiste en hidrocloruro,

20 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. En una realización, un agente terapéutico incluye el compuesto definido en las reivindicaciones 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. En una realización, un agente terapéutico

25 incluye el compuesto definido en las reivindicaciones en forma de una mono- o di-sal farmacéuticamente aceptable que tiene un contra-ión 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. En una realización, un agente terapéutico incluye el compuesto descrito en el presente documento en forma de una di-sal de haluro, como una sal de dihidrocloruro o una sal de dihidrobromuro.

30 En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un agente anticancerígeno. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico se selecciona, sin limitación, de acivicina, aclarubicina, acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretinoína, 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,

35 capecitabina, caracemida, carbetimer, carboplatino, carmustina, carubicina, carzelesina, cedefingol, celecoxib, clorambucil, cirolemicina, cisplatino, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, dexormaplatino, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, droloxfeno, dromostanolona, duazomicina, edatrexato, eflomitina, elsamitrucina, enloplatino, enpromato, epipropidina, epirubicina, erbulozol, esorubicina, estramustina, etanidazol, etopósido, etoprina, fadrozol,

40 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 alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1a, interferón gamma-1b, iproplatino, irinotecán, lanreotida, letrozol, leuprolida, liarozol, lometrexol, lomustina, losoxantrona, masoprolol, maytansina, hidrocloruro de mecloretamina, megestrol, acetato de melengestrol, melfalán,

45 menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metoprina, meturedepa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogillina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, mitoxantrona, ácido micofénlico, nelarabina, nocodazol, nogalamicina, ormnplatino, oxisuran, paclitaxel, pegaspargasa, peliomicina, pentamustina, peplomicina, perfosfamida, pipobromán, piposulfán, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfimer, porfiromicina, prednimustina, procarbazina,

50 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, uredepa, vaprofotida, verteporfin, vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, vinepidina, vinglicinato, vinleurosina, vinorelbina, vinrosidina, vinzolidina, vorozol, zeniplatino, zinostatina, zoledronato, zorrubicina y combinaciones de los mismos.

55 En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico se selecciona, sin limitación, de análogos de hormonas 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; 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, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfimer, 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxi-citidina, 2-metoxiestradiol, 2C4,3-alerina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-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, 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, azonafida, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, biricodar dicitrato, BCX-1777, BKM-120, bleocin, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 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, carboxifaltaloplatino, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflafotina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotriániseno, 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, desoxorrubicina, desoxirrubicina, desoxicofomicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotida, efaproxiral, 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, 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 peptídicas 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 alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón pegilado alfa-2b, 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, leflunomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexitronam, LGD-1550, linezolid, luteo texafirina, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecán, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, mecloretamina, inhibidores de MEK, MEK-162, metiltestosterona, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodrónico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf en gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, 06-bencilguanina, oblimersen, omeprazol, oncofago, oncovEXGM-CSF, ormiplatino, 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, 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, pivoxiloximetilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, análogos de 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, 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, temsiplifeno, testosterona, propionato de testosterona, temsiplifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, theralux, terarrubicina, timalfasina, 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, zoledronat, zosuquidat y combinaciones de los mismos.

60 En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona, octreotida y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico se selecciona, sin limitación, del grupo que consiste en agonistas de la LHRH y antagonistas de la LHRH. En algunas realizaciones, un agonista de la LHRH se selecciona del grupo que consiste en acetato de

goserelina, acetato de luprolida, pamoato de triptorelina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico incluye un antagonista de la LHRH se selecciona del grupo que consiste en Degarelix, Cetrorelix, Abarelix, Ozarelix, Degarelix combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un inhibidor de un factor de crecimiento. En algunas realizaciones, el inhibidor de un factor de crecimiento se selecciona, sin limitación, del grupo que consiste en inhibidores de: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), factor de crecimiento epidérmico humano (HER), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el factor de crecimiento epidérmico humano (HER) se selecciona del grupo formado por HER2, HER3 y HER4.

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

En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un antimetabolito. En algunas realizaciones del tratamiento, el antimetabolito comprende un antifolato. En algunas realizaciones del tratamiento, el antifolato se selecciona del grupo que consiste en metotrexato, raltitrexed, análogos de pirimidina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el antimetabolito es un análogo de la pirimidina. En algunas realizaciones del tratamiento, el análogo de pirimidina se selecciona del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina y la combinación de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el antimetabolito es un análogo de la purina o un análogo de la adenosina. En algunas realizaciones del tratamiento, el análogo de purina o análogo de adenosina se selecciona del grupo que consiste en mercaptopericina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina, fludarabina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un antibiótico antitumoral. En algunas realizaciones del tratamiento, el antibiótico antitumoral se selecciona del grupo que consiste en antraciclinas, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un derivado del platino. En algunas realizaciones del tratamiento, el derivado de platino se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un agente de alquilación. En algunas realizaciones del tratamiento, el agente de alquilación se selecciona del grupo que consiste en estramustina, mecloretamina, melfalán, clorambucil, busulfano, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye una nitrosourea. En algunas realizaciones del tratamiento, la nitrosourea se selecciona del grupo que consiste en carmustina, lomustina, tiotepa y combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un agente antimitótico. En algunas realizaciones del tratamiento, el agente antimitótico se selecciona del grupo que consiste en alcaloides de Vinca y taxanos. En algunas realizaciones del tratamiento, el taxano se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, los alcaloides de Vinca se seleccionan del grupo que consiste en vinblastina, vindesina, vinorelbina, vincristina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un inhibidor de la topoisomerasa. En algunas realizaciones del tratamiento, el inhibidor de la topoisomerasa es una epipodofilotoxina. En algunas realizaciones del tratamiento, el inhibidor de la topoisomerasa, que es una epipodofilotoxina seleccionada del grupo que consiste en etopósido, etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantrón y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un inhibidor de la serina/treonina quinasa. En algunas realizaciones del tratamiento, el inhibidor de serina/treonina cinasa se selecciona 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 cinasa, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un inhibidor de la interacción proteína-proteína. En algunas realizaciones del tratamiento, el inhibidor de la interacción proteína-proteína se selecciona del grupo que consiste en IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico incluye un análogo de la rapamicina. En algunas realizaciones del tratamiento, el análogo de rapamicina se selecciona del grupo que consiste en everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en amifostina, anagrelid, clodronat, filgrastina, interferón, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfimer, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones del tratamiento, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxi-citidina, 2-metoxiestradiol, 2C4,3-aletina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etyl-10-hidroxicamtptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleukina, altretinoína, allovectin-7, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aranosa, arglabina, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, AVL8,

AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), 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 biricodar, BCX-1777, BKM-120, bleocina, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, ácido bleomicínico, bleomicina A, bleomicina B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostallicina, busulfano, BYL-719, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxifaltaloplatino, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflafotina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotriániseno, 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, deoxirrubicina, deoxicofomicina, depsipéptido, desoxiepóthilona B, dexametasona, dexamoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotretida, efaproxiral, 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, figitumumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, 20 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 alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón pegilado alfa-2b, 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, 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, 30 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, oncovEXGM-CSF, orniplatino, ortataxel, anticuerpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos 4-1BB, oxantrazol, estrógeno, panitumumab, patupilona, pegfilgrastim, PCK-35 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, pentrix, 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, pivoioximetilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, 40 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, 45 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, talaporfin, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, propionato de testosterona, tesmilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacetabina, talidomida, theralux, terarubicina, timalfasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, 50 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, vinctibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosuquidar y combinaciones de los mismos.

55 En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico comprende un esteroide. Los esteroides incluyen, entre otros, dexametasona, prednisolona, metil prednisolona, prednisona, hidrocortisona, triamcinolona, betametasona y cortivazol. En algunas realizaciones, 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 dopaminergicos (tales como domperidona, olanzapina, droperidol, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina, alizaprida, proclorperazina y metoclopramida), antagonistas de los receptores NK1 (tales como aprepitant y casopitant) antihistamínicos (tales como ciclizina, difenhidramina, dimenhidrato, 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.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a un individuo a través de cualquier vía de administración adecuada. En una realización, la composición farmacéutica se administra a un individuo por vía oral, parenteral, transdérmica o transmucosa. En una realización, la composición farmacéutica se administra a un individuo por vía parenteral. En una realización, la composición farmacéutica se administra a un individuo a través de una vía parenteral de administración seleccionada del grupo que consiste en intravenosa (IV), subcutánea (SC) e intramuscular (IM). En una realización, la composición farmacéutica se administra a un individuo a través de una vía de administración seleccionada entre rectal y transdérmica. En una realización, la composición farmacéutica se administra a un individuo en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en soluciones estériles, suspensiones, supositorios, comprimidos y cápsulas. En una realización, la composición farmacéutica se administra a un individuo en una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que consiste en un comprimido, caplet, cápsula, pastilla, jarabe, líquido, suspensión y elixir. En una realización, la composición farmacéutica se administra a un individuo en una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, cápsulas de cubierta dura, cápsulas de gelatina blanda, perlas, gránulos, agregados, polvos, geles, sólidos y semisólidos.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra 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.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un individuo una vez al día. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación infrecuente (por ejemplo, administrado una vez por semana o con menos frecuencia). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación frecuente (por ejemplo, administrado más de una vez por semana). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un individuo una vez por semana. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un individuo una vez cada cuatro semanas. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un individuo dos veces por semana. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un individuo una vez cada dos semanas. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a un individuo una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra 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.

En una realización, el tratamiento comprende administrar a un individuo que necesita dicho tratamiento: (i) un primer agente terapéutico que incluye el compuesto definido en las reivindicaciones, 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. En algunas realizaciones, el gen de respuesta al estrés del retículo endoplásmico se selecciona 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. En algunas realizaciones, el gen de respuesta al estrés del retículo endoplásmico se selecciona 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. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende 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. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende 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. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende 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 550%, aproximadamente del 550% a aproximadamente del 600%, o superior al 600% de genes de estrés de RE.

En una realización, el tratamiento comprende administrar a un individuo que necesita dicho tratamiento: (i) un primer agente terapéutico que incluye un compuesto que comprende el compuesto (1) o el compuesto (10), un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con (ii) un segundo agente terapéutico, en el que el primer agente terapéutico y el segundo agente terapéutico se administran simultánea o secuencialmente; y comprende además ensayar la expresión de la actividad proteasomal en una muestra biológica. En algunas realizaciones, la actividad proteasomal puede ser de tipo quimotrisina, tripsina y/o caspasa. En algunas realizaciones, la muestra biológica puede ser un tumor, células mononucleares de sangre periférica o células de la piel. La muestra biológica puede obtenerse antes, durante o después de la administración del fármaco. En algunas realizaciones, el

tratamiento comprende 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. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende 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%, o al menos el 95% de la actividad proteasomal. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende además el ajuste de la dosis para lograr una inhibición aproximadamente del 20% y el 30%, aproximadamente del 30% y el 40%, aproximadamente del 40% y el 50%, aproximadamente del 50% y el 60%, aproximadamente del 60% y el 70%, aproximadamente del 70% y el 80%, aproximadamente del 80% y el 90%, o superior al 90% de la actividad proteasomal.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento una combinación de un primer agente terapéutico que incluye el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una di-sal o tri-sal) y un segundo agente terapéutico para su uso en un procedimiento de tratamiento de un individuo que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento:

- (i) administrar al individuo el primer agente terapéutico;
- (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
- (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. En algunas realizaciones del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado se determina en función de la tasa de aclaramiento del compuesto del primer agente terapéutico o de un metabolito del mismo. En algunas realizaciones del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado se determina por medio de una evaluación cuantitativa de la función renal y de los parámetros renales. En algunas realizaciones del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado se determina mediante un ensayo para la determinación de la función renal, en el que el ensayo se selecciona del grupo que consiste en el nivel 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.

En una realización del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es sustancialmente igual al tiempo requerido para el aclaramiento sistémico del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo del cuerpo del individuo. En una realización del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es 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. En una realización del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es sustancialmente igual al tiempo requerido para el aclaramiento hepático del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo del cuerpo del individuo. En una realización del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es sustancialmente igual al tiempo necesario para la eliminación total del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo del cuerpo del individuo. En una realización del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es de unas 4 horas. En otros embodimentes el tiempo de espera es de 1 día. En algunas realizaciones, el tiempo de espera es hasta que ha pasado el C_{\max} del compuesto del primer agente terapéutico. En otras realizaciones, el tiempo de espera es después de que la mayoría de los eventos adversos se hayan resuelto o se estén resolviendo. En una realización del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días o aproximadamente 7 días. En una realización del tratamiento, el tiempo de espera predeterminado oscila entre 1-7 días, 1-6 días, 1-5 días, 1-4 días, 1-3 días o entre 1 y 2 días. En una realización, el tiempo de espera es de hasta 3 semanas. Los anteriores se consideran "periodos de tiempo terapéuticos".

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). En una realización, 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.

En algunas realizaciones, el tratamiento comprende además monitorizar los niveles del compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo en el individuo usando perfiles farmacocinéticos. En algunas de estas realizaciones, 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 comprende la construcción de un perfil farmacocinético del compuesto del primer agente terapéutico o de un metabolito del mismo para el individuo mediante el 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. En algunas realizaciones, que incluyen la monitorización de los niveles del compuesto del primer agente terapéutico o de

- un metabolito del mismo en el individuo mediante perfiles farmacocinéticos, las muestras se recogen 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. En algunas realizaciones del tratamiento, cada uno de los dispositivos de punto de atención o de punto de uso es capaz de cuantificar el compuesto del primer agente terapéutico o un metabolito del mismo. En algunas realizaciones, que incluyen la monitorización de los niveles del compuesto del primer agente terapéutico o de un metabolito del mismo en el individuo, se recogen una o más muestras del individuo en el punto de atención o en el punto de uso mediante 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. En algunas realizaciones, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 3-8 horas tras la administración del primer agente terapéutico al individuo. En algunas realizaciones, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 3-24 horas tras la administración del primer agente terapéutico al individuo. En algunas realizaciones, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 8-24 horas tras la administración del primer agente terapéutico del mismo al individuo. En algunas realizaciones, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 2 días tras la administración del primer agente terapéutico al individuo. En algunas realizaciones, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 3 días tras la administración del primer agente terapéutico al individuo. En algunas realizaciones, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 4 días tras la administración del primer agente terapéutico al individuo. En algunas realizaciones, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 1-7 días tras la administración del primer agente terapéutico.
- En algunas realizaciones del tratamiento, el perfil farmacocinético incluye parámetros farmacocinéticos adecuados para guiar la dosificación del primer agente terapéutico para el individuo en tratamiento. En algunas realizaciones del tratamiento, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo tras su administración al individuo oscila entre aproximadamente 1000 ng/dL y 1500 ng/dL durante un periodo de tiempo terapéutico. En algunas realizaciones, la C_{max} es inferior a 1500 ng/dL y superior a 85 ng/dL durante un periodo de tiempo terapéutico. En algunas realizaciones del tratamiento, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo tras su administración al individuo oscila entre aproximadamente 1000 ng/mL y 1500 ng/mL durante un periodo de tiempo terapéutico. En algunas realizaciones, la C_{max} es inferior a 1500 ng/mL y superior a 85 ng/mL durante un periodo de tiempo terapéutico.
- En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo tras su administración al individuo es una C_{max} de aproximadamente 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 o 1490 ng/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.
- En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo tras su administración es una C_{max} de aproximadamente 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480, o 1490 ng/mL a aproximadamente 1500 ng/mL; de aproximadamente 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 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.
- En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo tras su administración se selecciona entre aproximadamente 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 o 1490 ng/dL. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo tras su administración se selecciona 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/dL. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo tras su administración se selecciona entre aproximadamente 10, 10.5, 11, 11.5, 120, 12,5, 13, 13.5, 14 o 14.5 ng/dL.
- En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo tras su administración se selecciona 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 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.

primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo tras su administración se selecciona 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. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo tras su administración se selecciona entre aproximadamente 10, 10,5, 11, 11,5, 120, 12,5, 13, 13,5, 14 o 14,5 ng/mL.

En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo después de su administración se selecciona 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. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo tras su administración se selecciona 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. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en la sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo tras su administración se selecciona 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.

En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{máx}") del individuo tras su administración se selecciona 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, 1495 o 1500 ng/mL. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{máx}") del individuo tras su administración se selecciona 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/mL. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{máx}") del individuo tras su administración se selecciona 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.

En algunas realizaciones del tratamiento, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo tras su administración al individuo oscila 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. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo tras su administración se selecciona 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, 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.

- En algunas realizaciones del tratamiento, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo tras su administración oscila 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. En algunas realizaciones, la concentración máxima del primer agente terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) ("C_{max}") del individuo tras su administración se selecciona 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; de unos 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.
- En algunas realizaciones, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo, medida como el área bajo la curva ("AUC") 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. En algunas realizaciones, el AUC es inferior a 8000 ng hr/mL y superior o igual a 150 ng hr/mL. En algunas realizaciones, el AUC es inferior a 800 ng hr/mL y superior o igual a 15 ng hr/mL. En algunas realizaciones, el AUC es inferior a 80 ng hr/mL y superior o igual a 1,5 ng hr/mL.
- En algunas realizaciones, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo es un AUC de aproximadamente 100 ng hr/mL a aproximadamente 8000 ng hr/mL; de aproximadamente 10 ng hr/mL a aproximadamente 800 ng hr/mL; o de aproximadamente 1 ng hr/mL a aproximadamente 80 ng hr/mL. En algunas realizaciones, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo es un AUC de aproximadamente 150, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000, 3200, 3400, 3600, 3800, 4000, 4200, 4400, 4600, 4800, 5000, 5200, 5400, 5600, 5800, 6000, 6200, 6400, 6600, 6800, 7000, 7200, 7400, 7600 o 7800 ng hr/mL hasta aproximadamente 8000 ng hr/mL. En algunas realizaciones, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo es un AUC de aproximadamente 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760 o 780 ng hr/mL a aproximadamente 800 ng hr/mL. En algunas realizaciones, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo es un AUC de aproximadamente 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76 o 78 ng hr/mL hasta aproximadamente 80 ng hr/mL.
- En algunas realizaciones, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo es un AUC de aproximadamente 100 ng hr/mL a aproximadamente 8000 ng hr/mL, de aproximadamente 10 ng hr/mL a aproximadamente 800 ng hr/mL; o de aproximadamente 1 ng hr/mL a aproximadamente 80 ng hr/mL. En algunas realizaciones, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo es un AUC de aproximadamente 150 ng hr/mL a aproximadamente 7800, 7600, 7400, 7200, 7000, 6800, 6600, 6400, 6200, 6000, 5800, 5600, 5400, 5200, 5000, 4800, 4600, 4400, 4200, 4000, 3800, 3600, 3400, 3200, 3000, 2800, 2600, 2400, 2200, 2000, 1800, 1600, 1400, 1200, 1000, 800, 600, 400, o 200 ng hr/mL. En algunas realizaciones, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo es un AUC 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. En algunas realizaciones, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo es un AUC 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. En algunas realizaciones, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo es un AUC de aproximadamente 100 ng hr/mL a aproximadamente 200 ng hr/mL; de aproximadamente 10 ng hr/mL a aproximadamente 20 ng hr/mL; o de aproximadamente 1 ng hr/mL a aproximadamente 2 ng hr/mL.
- En algunas realizaciones, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo es un AUC 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. En algunas realizaciones, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo es un AUC seleccionado entre aproximadamente 10, 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760, 780 y 800 ng hr/mL. En algunas realizaciones, la exposición total al fármaco a lo largo del tiempo es un AUC 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.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el compuesto definido en las reivindicaciones, o una composición o composición farmacéutica que comprende el compuesto para su uso en el tratamiento de un estado de enfermedad, que comprende una combinación de un primer agente terapéutico y un segundo agente terapéutico, que comprende:

- 5 (i) administrar al individuo el primer agente terapéutico que incluye el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 10 (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
- 15 (iii) administrar el segundo agente terapéutico en función del nivel del primer agente terapéutico en el individuo. En algunas realizaciones, el paso 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. En algunas realizaciones, se recogen 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. En algunas realizaciones, cada dispositivo de punto de atención o de punto de uso es capaz de cuantificar el compuesto o un metabolito del mismo. En algunas realizaciones, el perfil farmacocinético incluye parámetros farmacocinéticos adecuados para guiar la dosificación del compuesto o una sal del mismo para el individuo. En algunas realizaciones, las muestras incluyen de 2 a 12 muestras. En algunas realizaciones, las muestras se recogen durante un periodo de tiempo de hasta 8 horas, hasta 24 horas, hasta 48 horas o hasta 72 horas. En algunas realizaciones, los parámetros farmacocinéticos incluyen al menos un parámetro seleccionado del grupo que consiste en AUC, AUC_{inf}, T_{max}, C_{max}, 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 (PK) no compartimentales o PK compartimentales, incluyendo análisis PK compartimentales basados en modelos fisiológicos. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende además la generación de un informe que incluye el perfil farmacocinético del individuo. En algunas realizaciones, el informe incluye una recomendación relativa a la dosificación basada en el perfil farmacocinético del individuo. En algunas realizaciones, se indica una reducción de la dosis del compuesto (1), 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. En algunas realizaciones, la reducción de la dosis del compuesto o sal del mismo se indica 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 AUC, AUC_{inf}, tiempo medio de residencia (MRT), 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. En algunas realizaciones, se indica un ajuste de la dosis del compuesto o sal del mismo para aumentar la eficacia en base a uno o más parámetros farmacocinéticos. En algunas realizaciones, se indica un aumento de la dosis del compuesto o sal del mismo en base a una o más de AUC, AUC_{inf}, MRT, 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. En algunas realizaciones, la dosis del compuesto o sal del mismo se ajusta dentro del 5% al 25% de un valor objetivo deseado. En algunas realizaciones, cada una de las muestras se aplica 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. En algunas realizaciones, las muestras se aplican a matrices adecuadas para el almacenamiento de las muestras antes de su cuantificación por un laboratorio. En algunas realizaciones, las muestras se almacenan como manchas de sangre seca. En algunas realizaciones, las concentraciones del fármaco se miden por ELISA, LC MS, LC UV o LCMS. En algunas realizaciones, los parámetros farmacocinéticos incluyen al menos uno de concentración en estado estacionario, absorción y T_{1/2}terminal. En algunas realizaciones, al menos una de las muestras es sangre total.

IX. TERAPÉUTICA MULTIMODAL

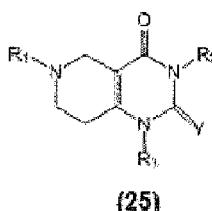
- 55 En un aspecto, se proporcionan en el presente documento enfoques terapéuticos multimodales en los que la administración del compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para su uso en el tratamiento de un individuo que lo necesita, complementado por la administración de otras modalidades terapéuticas. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal comprende administrar a un individuo una composición farmacéutica que comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con radioterapia o después de que se determine que la radiación no ha sido eficaz. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal comprende administrar a un individuo una composición farmacéutica que comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, 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. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal comprende administrar a un individuo una composición farmacéutica que comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con radioterapia en una disposición secuencial. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal comprende administrar a un individuo que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo concurrentemente con radioterapia. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal se utiliza para el tratamiento del cáncer. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal incluye administrar a un individuo con cáncer que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e irradiar las células cancerosas con un haz de radiación. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal utiliza la técnica de radioterapia conformada (CRT) para administrar un histograma de volumen de dosis (DVH) prescrito a un individuo con cáncer. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal utiliza la técnica de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para administrar radiación a las células cancerosas. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal utiliza 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 utiliza 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.
- Con el enfoque terapéutico multimodal puede utilizarse cualquier tipo adecuado de radiación, incluida la radiación gamma que se administra fraccionada, la IMRT (radioterapia de intensidad modulada), el bisturí gamma, la terapia de protones y la braquiterapia. La radioterapia y la administración del compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser para su uso en el tratamiento de tumores cerebrales como el glioblastoma o la enfermedad que ha hecho metástasis en el cerebro de cáncer de pulmón. El enfoque 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. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal incluye 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.
- En una realización, el enfoque terapéutico multimodal incluye administrar a un individuo con cáncer que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un individuo con cáncer que necesita dicho 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 o NK-92)) ya sea simultáneamente o en combinación.
- En una realización, el enfoque terapéutico multimodal elimina la enfermedad residual mínima sin añadir toxicidad resultante del tratamiento por el compuesto definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el enfoque terapéutico multimodal mejora el pronóstico y/o reduce los efectos secundarios adversos asociados con un estado de enfermedad o afección en un individuo sometido a tratamiento.

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

Se describen en el presente documento análogos y sales relacionadas del compuesto (1) y procesos de fabricación de los mismos. Los expertos en la técnica comprenderán que los mismos principios y conceptos generales descritos anteriormente junto con los compuestos (1), (10) y sales de los mismos, incluyendo principios y conceptos relacionados con procedimientos y composiciones farmacéuticas, se aplican con igual fuerza a derivados y análogos de y sales del compuesto (1) y sales de los mismos.

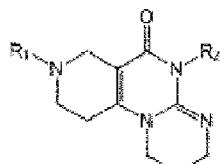
En el presente documento se describen análogos que tienen la estructura del compuesto (25):



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 sustituirse por deuterio. Los

5 análogos pueden tener la estructura del compuesto (25), en el que R₁, R₂, R₃, y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alquilfenilcetona, C₁₋₄benzyl-piperazine, y C₁₋₄alkylthienyl wherein C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylphenyl, C₁₋₄alquilfenilcetona, y C₁₋₄bencilpiperazina están opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, hidroxilo, o halo. Los análogos pueden tener la estructura del compuesto (25), en el que R₁, R₂, R₃, y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 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.

Se describen en el presente documento análogos que tienen la estructura del compuesto (26):



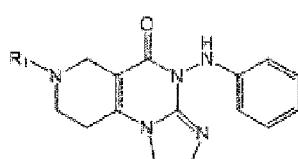
(26)

10 en el que R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinoilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxí, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, ar alcoxí, aralquiltio, alcanoil, 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, C₁₋₄alkylphenyl, C₁₋₄alkylphenylketone, C₁₋₄benzylpiperazine, y C₁₋₄alkylthienyl, wherein C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylphenyl, C₁₋₄alkylphenylketone, 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.

15 20 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}, donde p es un número entero de 2 a 20 y donde 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}, donde p es un número entero de 2 a 20 y donde X representa un halógeno.

25 30 35 R₁ puede ser un hidrógeno. R₁ puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tales 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 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.

30 En el presente documento se describen análogos que tienen la estructura del compuesto (27):



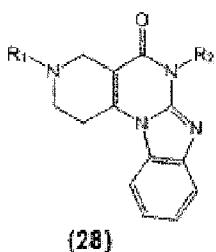
(27)

40 en el que R₁ representa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxí, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi, aralquiltio, alquenilo, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, acilo y radical heterociclo. R₁ puede seleccionarse del grupo formado por H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilfenilo, C₁₋₄alkylphenylketone, C₁₋₄benzyl-piperazine, y C₁₋₄alkylthienyl wherein C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylphenyl, C₁₋₄alkylphenylketone, y C₁₋₄bencilpiperazina están opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, 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.

$\text{C}_1\text{-}4$ benzyl-piperazine, y $\text{C}_1\text{-}4$ alkylthienyl, wherein $\text{C}_1\text{-}4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-}4$ alquilfenilo, $\text{C}_1\text{-}4$ alquilfenilcetona, y $\text{C}_1\text{-}4$ bencilpiperazina están opcionalmente sustituidos con $\text{C}_1\text{-}4$ alquilo, $\text{C}_1\text{-}4$ alcoxilo, hidroxilo, $\text{C}_1\text{-}4$ alquilo perhalogenado, o halo. R_1 puede seleccionarse del grupo formado por H, CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{-(2-Cl-Ph)}$, $\text{CH}_2\text{-(2-thienyl)}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{(4-N-benzyl-piperazine)}$, $\text{CH}_2\text{-(2,4-di F-Ph)}$, $\text{CH}_2\text{-(2-CH}_3\text{-Ph)}$, CH_2CHOHPh , y $(\text{CH}_2)_3\text{CO-4F-Ph}$.

- 5 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: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, o $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, donde p es un número entero de 2 a 20 y donde 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 hidrógeno. R_1 puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tales como un grupo bencilo o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con $\text{C}_1\text{-}4$ alquilo, $\text{C}_1\text{-}4$ alcoxilo, hidroxilo, $\text{C}_1\text{-}4$ alquilo perhalogenado, o halo.
- 10

En el presente documento se describen análogos que tienen la estructura del compuesto (28):



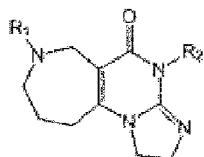
- 15 en el que R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinoilo, arilo, arilalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, ar alcoxi, aralquitio, alcanoil, mercapto, 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, $\text{C}_1\text{-}4$ alquilo, $\text{C}_1\text{-}4$ alkylphenyl, $\text{C}_1\text{-}4$ alkylphenylketone, $\text{C}_1\text{-}4$ benzylpiperazine, y $\text{C}_1\text{-}4$ alkylthienyl, wherein $\text{C}_1\text{-}4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-}4$ alkylphenyl, $\text{C}_1\text{-}4$ alkylphenylketone, y $\text{C}_1\text{-}4$ bencilpiperazina están opcionalmente sustituidos con $\text{C}_1\text{-}4$ alquilo, $\text{C}_1\text{-}4$ alcoxilo, hidroxilo, $\text{C}_1\text{-}4$ alquilo perhalogenado, o halo. R_1 puede seleccionarse del grupo formado por H, CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{-(2-Cl-Ph)}$, $\text{CH}_2\text{-(2-thienyl)}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{-(2,4-di F-Ph)}$, $\text{CH}_2\text{-(2-CH}_3\text{-Ph)}$, CH_2CHOHPh , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{(4-N-benzyl-piperazine)}$, y $(\text{CH}_2)_3\text{CO-4F-Ph}$. R_2 puede seleccionarse del grupo formado por H, CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{-(2-Cl-Ph)}$, $\text{CH}_2\text{-(2-thienyl)}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{(4-N-benzyl-piperazine)}$, $\text{CH}_2\text{-(2,4-di F-Ph)}$, $\text{CH}_2\text{-(2-CH}_3\text{-Ph)}$, CH_2CHOHPh , y $(\text{CH}_2)_3\text{CO-4F-Ph}$. Cuando R_1 representa CH_2Ph , R_2 no puede representar $\text{CH}_2\text{-(2-CH}_3\text{-Ph)}$.
- 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: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, o $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, donde p es un número entero de 2 a 20 y donde 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: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, o $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, donde p es un número entero de 2 a 20 y donde X representa un halógeno.
- 30

- 35 R_1 puede ser un hidrógeno. R_1 puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tales como un grupo bencilo o feniletilo. En algunas realizaciones, el arilalquilo está sustituido con $\text{C}_1\text{-}4$ alquilo, $\text{C}_1\text{-}4$ alcoxilo, hidroxilo, $\text{C}_1\text{-}4$ alquilo perhalogenado, o halo.

- 40 R_2 puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo bencilo o feniletilo. El arilalquilo puede estar sustituido con $\text{C}_1\text{-}4$ alquilo, $\text{C}_1\text{-}4$ alcoxilo, hidroxilo, $\text{C}_1\text{-}4$ 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 $\text{C}_1\text{-}4$ alquilo, $\text{C}_1\text{-}4$ alcoxilo, hidroxilo, $\text{C}_1\text{-}4$ 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 $-\text{OCH}_3$.

En el presente documento se describen análogos que tienen la estructura del compuesto (29):



(29)

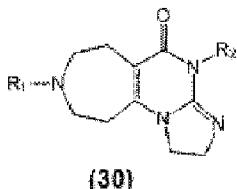
en el que R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinoilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, ar alcoxi, aralquilitio, alcanoil, mercapto, alquilitio, arilitio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, acilo y radical heterociclo. R₁ y R₂ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alkylphenyl, C₁₋₄alkylphenylketone, C₁₋₄benzylpiperazine, y C₁₋₄alkylthienyl, wherein C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylphenyl, C₁₋₄alkylphenylketone, y C₁₋₄bencilpiperazina están opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, 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 representa CH₂Ph, R₂ no puede representar CH₂-(2-CH₃)-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 refiere a 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), -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 hidrógeno. R₁ puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tales como un grupo bencilo o feniletilo. El arilalquilo está sustituido con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, 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, C₁₋₄alcoxi, 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, C₁₋₄alcoxi, 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.

Se describen en el presente documento análogos que tienen la estructura del compuesto (30):



(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, arilitio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, acilo y radical heterociclo. R₁ y R₂ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alkylphenyl, C₁₋₄alkylphenylketone, C₁₋₄benzylpiperazine, y C₁₋₄alkylthienyl, en el que C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylphenyl, C₁₋₄alkylphenylketone, y C₁₋₄bencilpiperazina están opcionalmente sustituidos con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, 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 representa CH₂Ph, R₂ no puede representar CH₂-(2-CH₃)-Ph.

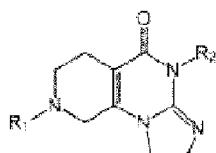
R₁ puede ser un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes solos o en combinación en las posiciones orto, meta y/o para del anillo bencílico: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, o -OC_pX_{2p+1}, en el que p es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

X representa un halógeno incluyendo se refiere a 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 hidrógeno. R₁ puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tales como un grupo bencilo o feniletilo. El arilalquilo está sustituido con C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo perhalogenado, o halo.

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

En el presente documento se describen análogos que tienen la estructura del compuesto (31):



(31)

en el que R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinoilo, arilo, arilalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, ar alcoxi, aralquilitio, alcanoil, mercapto, alquilitio, arilitio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, acilo y radical heterociclo. R₁ y R₂ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alkylphenyl, C₁₋₄alkylphenylketone, C₁₋₄benzylpiperazine, y C₁₋₄alkylthienyl, wherein C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylphenyl, C₁₋₄alkylphenylketone, 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. Cuando R₁ representa CH₂Ph, R₂ no puede representar CH₂-(2-CH₃)-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)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 refiere a 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)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 hidrógeno. R₁ puede ser un arilalquilo sustituido o no sustituido, tales 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.

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 divulgadas 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. El compuesto (53) es el compuesto definido en las reivindicaciones.

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

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

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

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. 15 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)).

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. 20 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 4. Síntesis de ONC902 (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, $R_1=bencil$) (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 refluxo 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, ONC903, 904, 905, 906, 912, 210, 211, 212, 213, 214, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, y 226.

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

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 45 2-metilbenzilamino-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. Después la mezcla de reacción se sometió a refluxo 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 6. Síntesis de ONC909 (Compuesto (21))

50 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 Na_2SO_4 anhidro, se

filtró y se evaporó. La base libre cruda se purificó por HPLC RP (10%-40% acetonitrilo/agua) para dar ONC909 (62 mg, 50%) sal TFA como sólido blanco MS(ESI) 401 (M+H).

Se utilizó el mismo proceso comenzando con haluros diferentes para dar ONC910 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 R_1 es H con diferentes haluros como se ha indicado anteriormente.

El compuesto ONC911 se preparó a partir de ONC910 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.

10 Ejemplo 7. Síntesis de ONC908 (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 trajeron 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 Na_2SO_4 anhidro, 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 NaHCO_3 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 N_2 , 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)

30 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 N_2 , 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.

40 A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 L equipado con agitación mecánica, entrada de N_2 , 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 los análogos del compuesto (1)

Se prepararon varios análogos ejemplares del compuesto (1) en base a las síntesis descritas en la presente memoria. 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 siguiente.

POTENCIA RELATIVA DE LOS ANÁLOGOS DEL COMPUESTO (1)

No.	Identificador	R_1	R_2	Potencia relativa*
1	ONC201	CH_2Ph	$\text{CH}_2\text{--}((2\text{-CH}_3)\text{-Ph})$	N/A

14	ONC902	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-Cl-Ph)	B
15	ONC903	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-thienyl)	C
16	ONC904	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	B
17	ONC905	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ (4-N-bencilo-piperazina)	C
18	ONC906	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-di F-Ph)	A
19	ONC907	H	CH ₂ -(2-CH ₃)-Ph)	C
20	ONC908	CH ₃	CH ₂ -(2-CH ₃)-Ph)	B
21	ONC909	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-CH ₃)-Ph)	B
32	ONC910	(CH ₂) ₃ -NH-BOC	CH ₂ -(2-CH ₃)-Ph)	B
33	ONC911	(CH ₂) ₃ -NH ₂	CH ₂ -(2-CH ₃)-Ph)	B
41	ONC210	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,5-di F-Ph)	A
51	ONC211	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-di Cl-Ph)	A
52	ONC212	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	A
53	ONC213	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-di F-Ph)	A
54	ONC214	CD ₂ C ₆ D ₅	CH ₂ -(2-CH ₃)-Ph)	B
43	ONC217	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-F-Ph)	B
55	ONC218	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-CH ₃ , 4-F-Ph)	A
56	ONC219	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-di Cl-Ph)	A
57	ONC220	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-OCH ₃)-Ph)	A
35	ONC222	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-isoxazolidinil)	B
36	ONC224	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ -(4-morfolinil)	A
38	ONC221	H	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	A
72	ONC225	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F, 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.

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. El compuesto (**52**) tiene una amplia ventana terapéutica, ya que se tolera bien a dosis de al menos hasta 225 mg/kg en ratones.

5 Ejemplo 11. Regímenes de dosificación

El compuesto (**1**) se administra a ratones portadores de tumores, de acuerdo con uno de los siguientes regímenes de dosificación usando un ciclo recurrente de 7 días.

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

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

Ejemplo 12. Determinación preliminar de las interacciones con el compuesto (1)

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

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

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

Resultados

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

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

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

El número de candidatos aumentó con la densidad de inmovilización. La Tabla 3 resume las dianas candidatas del compuesto (1). En la densidad de acoplamiento más alta (6 mM) se observó un enriquecimiento por la matriz de afinidad y un desplazamiento consistente a lo largo de dos réplicas por el compuesto (1) para 14 proteínas. A una densidad de acoplamiento de 3 mM se identificaron dos posibles objetivos candidatos, ambos compartidos con la alta densidad de acoplamiento. En las densidades de acoplamiento más bajas (1 y 0,3 mM), dos y una proteína se comportaron sistemáticamente como objetivos, respectivamente.

Además, varias proteínas mostraron enriquecimiento por la matriz de afinidad y desplazamiento por el compuesto (1), pero sólo se observó desplazamiento en una de las dos réplicas por densidad de acoplamiento. Tales proteínas se designan como "OK (con valores atípicos)" en la Tabla 3.

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

40 **Tabla 3**

Uniprot ID	Nombres de proteínas	Nombres del gen	Clasificación diana 0,3 mM	Clasificación diana 1 mM	Clasificación diana 3 mM	Clasificación diana 6 mM
Q7Z739	dominio YTH contiene proteína de familia 3	YTHDF3	OK (con valor extremo)	OK (con valor extremo)	OK	OK
P35637	RNA proteína de unión FUS	FUS	OK (con valor extremo)		OK	OK
P52597	Ribonucleoproteína F heterogénea nuclear	HNRNPF		OK (con valor extremo)	OK (con valor extremo)	OK
Q96DI7	Ribonucleoproteína US nuclear pequeña proteína40 kDa	SNRNP40	OK (con valor extremo)		OK (con valor extremo)	OK

P08621	Ribonucleoproteína U1 nuclear pequeña 70 kDa	SNRNP70			OK (con valor extremo)	OK
Q9NZR1	Tropomodulina-2	TMOD2				OK
Q01082	cadena de espectro beta, no eritrocítica 1	SPTBN1				OK
Q9Y5A9	dominio YTH contiene proteína de familia 2	YTHDF2				OK
Q13813	cadena de espectro beta, no eritrocítica 1	SPTAN1				OK
A1L390	dominio de pleckstrina homóloga que contiene familia G miembro 3	PLEKHG3				OK
P09234	ribonucleoproteína C nuclear pequeña U1	SNRPC				OK
Q86XK2	proteína solo f-box 11	FBXO11				OK
O15427	transportador monocarboxilato 4	SLC16A3				OK
P09012	ribonucleoproteína A nuclear pequeña U1	SNRPA				OK
Q9Y520	Proteína PRRC2C	PRRC2C	OK (con valor extremo)	OK		
Q9GZ51	ARN dirigido por ADN polimerasa I subunidad RPA49	POLR1E		OK		
P61962	DDB1- y CUL4 factor asociado 7	DCAF7	OK			
O43172	U4/U6 ribonucleoproteína nuclear pequeña Prp4	PRPF4	OK (con valor extremo)			
P62314	ribonucleoproteína nuclear pequeña Sm D1	SNRPD1			OK (con valor extremo)	OK (con valor extremo)
Q13523	Serina/treonina-proteína kinasa PRP4 homóloga	PRPF4B			OK (con valor extremo)	OK (con valor extremo)
P52701	proteína reparadora de desajustes de ADN Msh6	MSH6				OK (con valor extremo)
Q02880	ADN topoisomerasa 2-beta	TOP2B				OK (con valor extremo)
P11388	ADN topoisomerasa 2-alfa	TOP2A				OK (con valor extremo)
P12268	inosina-5-monofosfato dehidrogenasa 2	IMPDH2				OK (con valor extremo)
Q9NR56	musculociego proteína similar 1	MBNL1				OK (con valor extremo)
Q98Q67	Glutamato-rico WD contiene repetición proteína 1	GRWD1				OK (con valor extremo)
P08579	ribonucleoproteína nuclear pequeña U2	SNRPB2				OK (con valor extremo)
Q8IVT2	Interactor mitótico y sustrato de PLK1	MISP				OK (con valor extremo)
O75940	supervivencia del factor de empalme relacionado con la neurona motora 30	SMNDC1				OK (con valor extremo)
P15924	Desmoplaquina	DSP				OK (con valor extremo)
Q14157	Ubiquitina-asociada similar a proteína 2	UBAP2L				OK (con valor extremo)
O75083	repetición WD contiene proteína 1	WDR1				OK (con valor extremo)

P06737	Glicogen fosforilasa, forma de hígado	PYGL			OK (con valor extremo)
--------	---------------------------------------	------	--	--	------------------------

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

Clasificación de objetivos: Evaluación de la proteína respectiva a la densidad de acoplamiento indicada del compuesto ONC216. "OK" indica que la proteína respectiva se enriqueció y compitió consistentemente en 2 experimentos replicados independientes. "OK (con valor extremo)" indica enriquecimiento por la matriz de afinidad y desplazamiento por el compuesto (1), pero el desplazamiento se observó sólo en una de las dos réplicas.

Ejemplo 13. Antagonismo GPCR del compuesto (1)

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, 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 EC₈₀. 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 EC₈₀ en tampón 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 % de antagonismo =100% × (1 - (RLU media de la muestra de ensayo - RLU media del control del vehículo) / (RLU media del control EC₈₀ - RLU media del control del vehículo)).

Ejemplo 14. Evaluación de las interacciones del compuesto (1) con las proteínas efluientes y transportadoras

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

Se evaluó la capacidad de ONC201 para interferir con las proteínas de eflujo para determinar si ONC201 podía inhibir la capacidad de estas proteínas para efluir sustratos de molécula pequeña. La inhibición de estas proteínas de eflujo podría aumentar la eficacia de los sustratos de proteínas de eflujo al combinarse con ONC201 para aumentar sus concentraciones intracelulares o alterar su biodistribución. Las proteínas de eflujo incluyen MDR1 y BCRP.

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

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

Tabla 4:

Transportador (sustrato de la sonda)	Inhibidor	Permeabilidad aparente del sustrato de la sonda (10^{-6} cm/s) en el sistema de prueba de transportador correspondiente		Ratio de eflujo	% Inhibición (Ratio de eflujo)
		A-B	B-A		
MDR1 (Digoxina)	Ninguno	1,61	25,3	15,72	0,0
	200 μ M ONC201	4,69	11,16	2,38	90,6
	10 μ M Valspodar (PC)	4,31	6,36	1,48	96,8
	Ninguno	2,37	71,37	30,10	0,0

BCRP (Prazosina)	200 μ M ONC201	9,54	60,53	6,34	81,6
	1 μ M Ko134 (PC)	24,70	34,31	1,39	98,7

A-B: de apical a basolateral; B-A: de basolateral a apical; PC: control positivo.

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

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

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

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

CYP	Donante	Pliegue de inducción de ARNm ^a con diferentes tratamientos				
		ONC201 2 μ M	ONC201 20 μ M	ONC201 200 μ M	NC ^b	PC ^c
1A2	CDP	1,56	0,21	0,03	1,16	28,71
	NHI	2,85	0,50	0,18	1,31	35,53
	EJW	1,91	0,26	0,02	1,34	31,06
2B6	CDP	1,46	1,01	1,41	1,16	8,56
	NHI	3,69	2,56	1,81	1,37	14,38
	EJW	2,46	1,39	0,34	1,27	8,98
3A4	CDP	2,09	3,13	1,27	1,03	44,18
	NHI	3,79	2,91	0,84	1,37	62,38
	EJW	3,39	8,42	0,51	0,93	85,90

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

^b NC: Control negativo: se utilizó flumazenil (25 μ M) como tratamiento de control negativo.

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

Los datos se calculan a partir de mediciones por triplicado.

- 10 Los potenciales inhibidores de ONC201 frente a siete (7) citocromos P450 humanos (CYP), es decir, CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4, se investigaron *in vitro* en microsomas hepáticos humanos (HLM) agrupados mediante el uso de ocho (8) reacciones de sustrato marcador específico de isoformas de CYP. Se trata de la deetilación O de la fenacetina mediada por CYP1A2, la hidroxilación del bupropión mediada por CYP2B6, la deetilación N de la amodiaquina mediada por CYP2C8, la hidroxilación 4' del diclofenaco mediada por CYP2C9, la hidroxilación 4' de la mefenitoína mediada por CYP2C19, la hidroxilación 1' del bufuralol mediada por CYP2D6, la hidroxilación 1' del midazolam mediada por CYP3A4 y la hidroxilación 6 β de la testosterona.
- 15 El ONC201 inhibió las isozimas del CYP (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) con valores de IC₅₀ que oscilaron entre 34,9 y 428,6 μ M (de 4 a 48 veces por encima de la Cmáx de 9 μ M; de 40 a 480 veces por encima de la concentración plasmática media a las 24 horas de 0,9 μ M) y la inhibición no fue significativamente dependiente del tiempo (véase la Tabla 6). Estos resultados indican que el ONC201 puede administrarse con la mayoría de los demás fármacos sin problemas de seguridad relacionados con interacciones medicamentosas.
- 20

Tabla 6:

CYP	Marcador Sustrato (Conc.)	Reacción catalizada por isoformas	Inhibición directa IC ₅₀ ^a (µM)	Inhibición dependiente del tiempo IC ₅₀ ^a (µM)
1A2	Fenacetina (50 µM)	O-detilación	428,6	>500 ^b
2B6	Bupropión (50 µM)	hidroxilación	51,3	97,7
2C8	Amodiaquina (2 µM)	N-detilación	34,9	31,4
2C9	Diclofenaco (5 µM)	4'-hidroxilación	103,2	107,3
2C19	S-mefenitoína (20 µM)	4'-hidroxilación	85,3	82,8
2D6	Bufuralol (10 µM)	1'-hidroxilación	82,7	174,4
3A4	Midazolam (2,5 µM)	1'-hidroxilación	73,3	85,8
3A4	Testosterona (50 µM)	6β-hidroxilación	49,3	24,0

^aIC₅₀ valores para **¡Error! Fuente de referencia no encontrada.** Se determinaron ajustando los datos normalizados a un modelo de regresión no lineal sigmoidal inhibitorio mediante el uso de GRAPHPAD PRISM®.

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

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

ONC201 induce apoptosis en células tumorales, pero no normales, a dosis que desencadenan altos niveles de muerte celular en células cancerosas humanas. El perfil de seguridad de ONC201 en estudios de seguridad BPL en ratas y perros fue coherente con la citotoxicidad preferente de ONC201 en células tumorales sobre células normales *in vitro*. De este modo, los perfiles *in vitro* e *in vivo* de ONC201 indican una amplia ventana terapéutica que es muy deseable para la terapéutica del cáncer. Para los estudios clínicos se seleccionó una pauta de administración cada 21 días basándose en los resultados preclínicos que indican una PD sostenida en tumores y tras experimentos preliminares iniciales que sugieren que una dosificación más frecuente no parece aumentar sustancialmente la eficacia *in vivo*.

En base al convincente perfil de eficacia y seguridad de ONC201, así como en el novedoso compromiso de vías de señalización que son importantes para muchos cánceres, se emprendió la introducción clínica de ONC201 en pacientes con cánceres avanzados. El objetivo primario de este primer estudio en humanos de fase I de escalada de dosis era determinar la dosis recomendada de fase II (RP2D) de ONC201 administrada por vía oral en pacientes con cánceres avanzados, así como evaluar la seguridad y tolerabilidad del fármaco. Los objetivos secundarios incluían evaluaciones de la farmacocinética, la farmacodinámica y la actividad antitumoral preliminar de ONC201.

Brevemente, este estudio de fase I, abierto, trató a 10 pacientes durante la escalada de dosis con tumores sólidos avanzados confirmados histológicamente. Se han reclutado otros 10 pacientes en una fase de expansión en curso para aumentar la experiencia en materia de seguridad. Los pacientes recibieron ONC201 por vía oral cada 3 semanas en dosis de 125 a 625 mg utilizando un diseño de titulación acelerada.

La RP2D se definió como 625 mg que alcanzaron una C_{max} de 1,5 - 7,5 mg/mL (~3,9-19,4 mM). Las concentraciones plasmáticas se saturaron a 375 mg, lo que sugiere que no estaba justificado un aumento de la dosis por encima de 625 mg. No se produjeron acontecimientos adversos de grado >1 relacionados con el fármaco. Durante la fase de aumento de dosis, el número medio de ciclos (21 días) fue de 3,1. La fase de expansión con 10 pacientes confirmó la seguridad de ONC201 en la RP2D. El análisis PK reveló una semivida de 9,6 horas y un AUC de 25 h.µg/L. Se observó una inducción prolongada de queratina 18 escindida por caspasa en suero y la inducción de TRAIL. Ocho de los 10 pacientes presentaron una enfermedad estable y un paciente con adenocarcinoma de próstata experimentó una enfermedad estable prolongada, permaneciendo en el estudio durante 27 semanas. Otra paciente con cáncer de endometrio se sometió a una respuesta mixta.

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

Pacientes y procedimientos

Ética

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario Robert Wood Johnson / Instituto del Cáncer Rutgers de Nueva Jersey (CINJ) de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las Directrices de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización y fue aprobado por los comités reguladores pertinentes y la Junta de Revisión Institucional del CINJ. Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

5 **Población de pacientes**

Fueron elegibles los pacientes de 18 años o más con tumores sólidos avanzados que no tenían tratamiento estándar o eran resistentes a los tratamientos estándar, estado de rendimiento ECOG de ≥ 1 y enfermedad evaluable según los criterios RECIST 1.1. Si los pacientes habían recibido radioterapia, debían tener una lesión medible fuera de la zona irradiada. Los pacientes debían haber finalizado toda la quimioterapia citotóxica previa al menos 4 semanas, los agentes alquilantes al menos 6 semanas, los agentes molecularmente dirigidos al menos 28 días y la radioterapia al menos 14 días antes de la primera dosis. Todos los acontecimientos adversos previos relacionados con el tratamiento Grado ≤ 2 , excepto la alopecia y la neuropatía, debían haberse resuelto. Los pacientes debían haber presentado una función normal de la médula y los órganos, definida por los siguientes parámetros: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mcl}$; plaquetas $\geq 100.000/\text{mcl}$; hemoglobina $\geq 9,0 \text{ mg/dL}$ sin transfusión en las 2 semanas anteriores; bilirrubina total dentro de los límites normales (para pacientes con metástasis hepáticas, bilirrubina sérica $\leq 1.5 \times \text{ULN}$); AST (SGOT)/ALT (SGPT) $\leq 2,5 \times$ límite superior de la normalidad; y aclaramiento de creatinina medido o estimado $\geq 40 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ para pacientes con niveles de creatinina superiores a los normales. Los criterios de exclusión incluían metástasis cerebrales sintomáticas o metástasis cerebrales asintomáticas tratadas con esteroides, tratamiento previo 10 con bevacizumab, reacciones alérgicas previas a compuestos similares al ONC201, enfermedades intercurrentes no controladas, terapia retroviral combinada para el VIH, enfermedad cardiaca activa/historial de disfunción cardiaca, 15 ictus o convulsiones en los últimos 3 meses, deterioro de la función GI que pudiera alterar la absorción del ONC201, embarazo y tratamiento con factor de crecimiento estimulante de colonias hematopoyéticas ≤ 2 semanas antes de comenzar el tratamiento.

20 **Diseño del estudio y evaluación de la toxicidad**

El diseño fue un ensayo de fase I, abierto, de escalada de dosis del monoagente ONC201 en pacientes con tumores avanzados refractarios que habían agotado o rechazado las opciones de tratamiento estándar para sus respectivas indicaciones. Las cápsulas (125 mg) de ONC201 fueron suministradas por Oncoceutics Inc (Filadelfia, PA). ONC201 se administró por vía oral una vez cada ciclo de 21 días utilizando un diseño de escalada de dosis acelerada. La dosis 25 oral inicial fue de 125 mg (10% del nivel sin efectos adversos observados en ratas y perros). El estudio se llevó a cabo con un diseño de escalada de dosis acelerada en un solo paciente que se diseñó para detenerse si algún paciente experimentaba un acontecimiento adverso de Grado ≥ 2 que estuviera al menos posiblemente relacionado con ONC201. En este caso se habría utilizado un diseño tradicional de escalada de dosis 3+3. La escalada de la dosis 30 podría proceder después de que la cohorte previamente dosificada completara un ciclo de tratamiento y cumpliera los criterios para proceder con el siguiente nivel de dosis. La inscripción en cada nivel de dosis posterior requirió que todos 35 los pacientes inscritos en el nivel de dosis anterior completaran la dosis del ciclo 1 y fueran evaluados 21 días después para valorar la seguridad. Las dosis pasaron de 125 mg a 250 mg, 375 mg, 500 mg y, por último, 625 mg.

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

40 Todas las toxicidades se evaluaron en base a los Criterios Terminológicos Comunes para Sucesos Adversos versión 4. La DLT se definió como un acontecimiento adverso relacionado con el fármaco o un resultado de laboratorio anómalo ocurrido en el primer ciclo de tratamiento que cumpliera alguno de los siguientes criterios: \geq Toxicidad no hematológica de grado 3; \geq Náuseas, vómitos o diarrea de grado 3 que hayan persistido durante > 72 horas a pesar de un tratamiento antiemético o antidiarreico óptimo; AST/ALT de grado 3-4 en combinación con una elevación de bilirrubina de grado 2; neutropenia de grado 4 de duración = 7 días; neutropenia de grado 4 y fiebre de $> 38.5^\circ\text{C}$; 45 neutropenia de grado 3 con infección $>$ grado 3; trombocitopenia de cualquier grado si se asocia a hemorragia clínicamente significativa; trombocitopenia de grado 4; o anemia de grado 4 y se evaluó como no relacionada con la enfermedad, la progresión de la enfermedad, enfermedades intercurrentes o medicaciones concomitantes; y es 50 determinada por el investigador como "posiblemente relacionada", "probablemente relacionada" o "definitivamente relacionada" con la administración de ONC201.

Evaluaciones de seguridad

55 Las evaluaciones de seguridad, incluidos el hemograma completo, la química sérica y la toxicidad, se evaluaron al inicio, seguidas de una evaluación semanal durante los 2 primeros ciclos y, posteriormente, cada 3 semanas. La monitorización electrocardiográfica se llevó a cabo justo antes de la administración de ONC201, seguida de 15 minutos, 1 hora y 2 horas, tras la administración del fármaco. Los acontecimientos adversos se clasificaron mediante el uso de la versión 4.0 de CTCAE. Las respuestas tumorales se evaluaron mediante RECIST cada 2 ciclos.

Análisis farmacocinéticos

Se recogieron muestras de plasma para PK al inicio, 30 minutos, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 24 horas, 48 horas y 168 horas después de la primera dosis de ONC201 y antes de las dosis previas al tratamiento en los ciclos 2-6. La FC se analizó mediante LC-MS/MS mediante el uso de un procedimiento validado de BPL para detectar ONC201 en plasma humano. El análisis PK se realizó utilizando PHOENIX® WINNONLIN® Versión 6.3 (PHARSIGHT®, St. Louis, Missouri).

5 **Análisis estadístico**

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

Análisis farmacodinámicos

Se recogieron muestras de sangre para DP a las 6 horas, los días 2, 3, 8 y 15 después del tratamiento con ONC201 para el ciclo 1, y antes de la dosis el día de la administración del fármaco para los ciclos 2 y 3. Los niveles séricos de citoqueratina 18 escindida (cCK18) se evaluaron mediante el ensayo M30 y los niveles séricos de citoqueratina 18 total (CK18) se evaluaron por medio del ensayo M65 (Perviva A.B., Suecia). También se evaluaron otros marcadores tumorales específicos de acuerdo con el tratamiento estándar.

Tipo de tumor Sensibilidad *in vitro*

La actividad *in vitro* de ONC201 se evaluó en 1020 líneas celulares genéticamente anotadas que de la colección Genomic of Drug Sensitivity in Cancer (<http://www.cancerrxgene.org>). Los valores de IC₅₀ se determinaron por medio de ensayos de viabilidad celular a las 72 horas tras el tratamiento, tal como se ha descrito anteriormente. Los valores IC₅₀ estimados se promediaron en múltiples líneas celulares para cada tipo de tumor. Los tipos de tumores se clasificaron en tres grupos diferentes que representaban terciles de valores medios de IC₅₀. En el cuadro 11, estos grupos se denominan "alto", "bajo" y "medio" en función de su clasificación en terciles dentro del espectro de sensibilidad de la ONC201.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Durante la fase de escalada de dosis, se incluyeron en este estudio 10 pacientes evaluables. Las características de los pacientes figuran en la Tabla 7. Tras la finalización de la fase de aumento de la dosis, se incluyeron otros 10 pacientes en una fase de expansión en curso (Tabla 8).

Tabla 7. Datos demográficos de los pacientes y experiencia de seguridad con ONC201 administrado cada tres semanas en fase de aumento de dosis.

Pat #	Tipo de tumor	Edad	Sexo	Peso	ONC201	Efectos adversos	
		(años)		(Kg)	(mg)	Grado 1	Grado 2-4
1	CPNM	80	F	47,3	125	Fiebre (posiblemente relacionada)	0
2	Adenocarcinoma apendicular	47	M	77,8	250	0	0
3	Cáncer de útero	72	F	48	375	0	0
4	Cáncer renal	62	M	123	500	0	0
5	Cáncer de mama	55	F	87	625	0	0
6	Adenocarcinoma de próstata	69	M	92,4	625	0	0
7	Cáncer de pulmón microcítico	70	M	55	625	0	0
8	Adenocarcinoma de colon	71	M	73,5	625	0	0
9	Sarcoma de células fusiformes	74	F	95,2	625	0	0
10	Ovarios	68	F	61	625	0	0
	Mediana	69,5		75,7			

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

Pat #	Tipo de tumor	Edad	Sexo	Peso	Nº de dosis	Efectos adversos	
		(años)		(Kg)		Grado 1	Grado 2-4
11	Cáncer de útero	67	F	72,7	5*	0	0
12	Cáncer de útero	56	F	47,7	5*	0	
13	Cáncer de ovario	64	F	49,3	2	Vómitos (posiblemente relacionados)	0
14	Cáncer de vesícula biliar	75	F	60,6	4*	0	0
15	Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas (DSRCT)	26	M	49,3	2	0	0
16	Cáncer de colon	48	M	84,5	2	0	0
17	Adenocarcinoma de próstata	69	M	82,2	3*	0	0
18	Cáncer de ovario	56	F	62,7	2	0	0
19	Adenocarcinoma de próstata	67	M	118,2	3*	0	0
20	Cáncer de útero	60	F	82,7	2*	0	0
	Mediana	62		67,7	3		

*Indica que el paciente permanece en el estudio.

Procedimiento de escalado de dosis, determinación de la RP2D y seguridad

Las cohortes de dosis se enumeran en la Tabla 9. 625 mg fue la dosis más alta alcanzada y se determinó que era la RP2D. El único acontecimiento adverso durante la fase de aumento de dosis que posiblemente se atribuyó a ONC201 fue una fiebre leve en un paciente. Un paciente inscrito en la cohorte de dosis máxima fue sustituido debido a la rápida progresión de la enfermedad en el ciclo 1.

El único acontecimiento adverso entre los 10 pacientes inscritos en la fase de expansión que posiblemente se atribuyó a ONC201 fueron vómitos en un paciente. Ambos efectos adversos fueron de grado 1 y revirtieron rápidamente. Los estudios de laboratorio y los exámenes físicos no revelaron ninguna anomalía relacionada con los fármacos. Del mismo modo, las evaluaciones cardiovasculares no revelaron efectos relacionados con el fármaco.

Tabla 9: Cohortes de escalada de dosis y expansión con ONC201 dosificado cada 3 semanas.

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

Farmacocinética

El plasma recogido en puntos temporales seriados se utilizó para analizar los niveles de exposición sistémica de ONC201 en los pacientes (Figura 5). Se determinaron los parámetros PK para todos los pacientes y se resumieron para la cohorte de dosis máxima (Tabla 10). Mientras que el escalado de dosis implicó cohortes de pacientes individuales, la exposición sistémica a ONC201, determinada por el AUC y la C_{max} , pareció saturarse a una dosis de 375 mg (Figura 6). Para la cohorte de dosis máxima, la media de C_{max} fue de 3312 (SD 2133) ng/mL, que se produjo de media 1,8 horas después de la administración. El V_z medio fue de 381 (DE 164) L, consistente con un gran volumen distributivo. El AUC medio fue de 26,3 (DE 10,8) h. $\mu\text{g}/\text{mL}$, y el CL/F medio fue de 27,19 (DE 10,95) L/h. La media $t_{1/2}$ fue de 9,62 (DE 1,76) horas.

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

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	T_{lag} (h)	AUC_{last} (h.ng/L)	λ_z (h $^{-1}$)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (h.ng/m)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Media	3312	1,79	0,05	25515	0,074	9,62	26344	381	27,19
SD	2133	1,30	0,12	10677	0,013	1,76	10763	164	10,95
Min	1530	0,37	0,00	13490	0,055	7,71	13868	156	14,03
Median a	2725	1,91	0,00	24265	0,072	9,60	25620	404	24,83
Max	7470	3,95	0,30	43830	0,090	12,55	44555	616	45,07
CV	64,4	72,4	244,9	41,8	17,4	18,3	40,9	42,9	40,3
Geo. Media	2894	1,34	.	23777	0,073	9,49	24601	348	25,41
Geo. CV	58,0	113,5	.	42,9	18,0	18,0	42,4	52,9	42,4

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

Se observaron correlaciones más fuertes con la estimación del volumen distributivo (V_z) y el peso y la BSA del paciente. Se observó un aumento pronunciado de V_z al aumentar el peso del paciente. A partir de esta tendencia se predice un aumento de V_z superior a 2 veces con un aumento de peso de 50 a 100 kg. Se observó una tendencia similar entre V_z y BSA. Además, se estudió el efecto del peso del paciente en los parámetros de exposición normalizados por dosis. Se observaron tendencias de disminución de la exposición con el aumento de peso en los gráficos de C_{max} /dosis y AUC/dosis frente al peso del paciente. Se representó gráficamente la CL/F normalizada por peso frente a la dosis, mostrando una tendencia similar a la CL/F no normalizada, pero con una variabilidad significativamente menor entre los pacientes del grupo de dosis de 625 mg.

Respuestas de los pacientes

La Tabla 11 enumera los resultados de los pacientes para los 10 pacientes evaluables inscritos en la fase de escalada de dosis. De los 10 pacientes evaluables completaron al menos 2 ciclos, 4 pacientes completaron al menos 4 ciclos y 1 paciente recibió 8 ciclos y sigue en tratamiento. Por término medio, los pacientes recibieron 3,1 dosis de ONC201. De los 10 pacientes incluidos en la fase de expansión, 6 siguen en tratamiento.

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

Pat #	Tipo de tumor	ONC201					
		Fuerza					

		(mg)	Nº de dosis	Mejor respuesta global	Tiempo en el estudio (semanas)	M30 Inducción (>50%)	Tipo de tumor Sensibilidad <i>in vitro</i>
1	CPNM	125	4	SD	12	No	Med
2	Cáncer de apéndice	250	4	SD	12	No	N/A
3	Cáncer de útero	375	2	MR	6	Sí	Med
4	Cáncer renal	500	2	SD	6	No	Med
5	Cáncer de mama	625	2	SD	6	Sí	Bajo
6	Adenocarcinoma de próstata	625	9	SD	27	Sí	Alta
7	Cáncer de pulmón microcítico	625	2	SD	6	Sí	Alta
8	Adenocarcinoma de colon	625	4	SD	12	Sí	Alta
9	Sarcoma de células fusiformes	625	2	SD	6	No	Bajo
10	Ovarios	625	1	PD	3	No	Med

*RM-Respuesta mixta, DS-Enfermedad estable, EP-Enfermedad progresiva. La categorización de la sensibilidad *in vitro* al tipo de tumor se describe en la sección de procedimientos.

Los resultados clínicos y de laboratorio indicaron que el fármaco poseía actividad biológica en los pacientes tratados. La paciente nº 3, una paciente de 72 años con cáncer de endometrio de células claras avanzado, tuvo una respuesta mixta con una disminución de múltiples ganglios de >30% junto con el desarrollo de nuevos ganglios. El paciente nº 4, un varón de 62 años con cáncer renal y metástasis ósea con dolor debilitante en la clavícula, experimentó alivio de su dolor clavicular. El paciente nº 6, un paciente de 69 años con adenocarcinoma de próstata, experimentó una enfermedad estable prolongada y estuvo en estudio durante 27 semanas. El paciente nº 8, un paciente de 71 años con cáncer de colon, tuvo la enfermedad estable durante 12 semanas con 4 dosis de ONC201.

Farmacodinámica

Dada la heterogeneidad de los tipos tumorales de los pacientes incluidos, no se disponía de ningún biomarcador de uso generalizado para analizar de manera uniforme todas las muestras de pacientes. En particular, el ensayo M30 en suero es capaz de detectar una forma de citoqueratina-18 escindida por caspasas que se produce durante la apoptosis, lo que resulta útil en un estudio heterogéneo de tumores sólidos, dado que la mayoría de ellos expresan citoqueratina-18. El ELISA sándwich M30 se ha utilizado ampliamente en ensayos clínicos como biomarcador de la muerte celular inducida por una variedad de diferentes agentes quimioterapéuticos contra el cáncer en un espectro de diferentes tumores sólidos. Además del ensayo M30 en suero, se utilizó el ensayo ELISA sándwich M65, que también se ha utilizado en estudios clínicos para detectar aumentos de la citoqueratina 18 total que pueden producirse con la necrosis tumoral y la progresión de la enfermedad, para diferenciar la apoptosis tumoral de la necrosis.

Como era de esperar, el paciente con progresión clínica rápida que estuvo en estudio durante un ciclo mostró aumentos en el ensayo M65, pero no en el ensayo M30. Por el contrario, el paciente que ha permanecido en el estudio durante 8 ciclos mostró aumentos en el ensayo M30, pero no en el M65. Cuatro de los pacientes incluidos en la fase de aumento de dosis del estudio presentaron una inducción en el ensayo M30 tras una dosis única de ONC201, con mayor frecuencia el día 21 postratamiento (Figura 7). A fin de intentar comprender mejor la relevancia de la heterogénea inducción de M30 observada, se comparó la sensibilidad *in vitro* de los tipos tumorales determinada en una amplia colección de líneas celulares del programa Genomic of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC) con la de los pacientes del estudio (Figura 8). Curiosamente, estos pacientes que experimentaron inducción en M30 fueron también los 3 pacientes con tipos tumorales que mostraron una alta sensibilidad *in vitro* a ONC201 (Tabla 11).

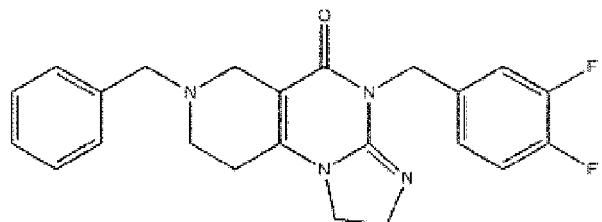
Dada la inducción descendente de TRAIL por ONC201 en modelos preclínicos, también se cuantificaron los niveles séricos de TRAIL por medio de ensayos ELISA. La mitad de los pacientes mostraron un aumento modesto (~20%) de TRAIL en suero que alcanzó su máximo en las primeras 24 horas de la administración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

DEBATE

- 5 Este Ejemplo es el primer estudio de ONC201, una terapia oncológica en investigación, en seres humanos. El objetivo primario del estudio era determinar la RP2D de ONC201 oral administrado cada 3 semanas a pacientes con tumores sólidos que han agotado todas las opciones de tratamiento. Como anticipaba el benigno perfil de seguridad preclínica de ONC201, no se observaron toxicidades > grado 1 relacionadas con el fármaco a concentraciones plasmáticas micromolares efectivas en modelos preclínicos en ningún paciente. Debido al excelente perfil de seguridad del fármaco, el estudio permitió la progresión a los siguientes niveles de dosis sin necesidad de inscribir a más pacientes y se completó sin desviarse del diseño de titulación acelerada. Este estudio determinó 625 mg administrados una vez cada 3 semanas como la RP2D sobre la ausencia de toxicidad y el hecho de que esta dosis alcanza la concentración plasmática terapéutica. Esta RP2D supera el umbral de saturación observado en 375 mg y, por lo tanto, no requiere un ajuste en función de la superficie corporal para alcanzar de forma coherente los niveles sanguíneos objetivo. El RP2D ha sido confirmado en una fase de expansión con 10 pacientes adicionales evaluables en cuanto a seguridad.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- El perfil farmacocinético de ONC201 indica una absorción significativa del fármaco con la administración oral que fue rápida, como indica la media de 1,8 horas. Es importante destacar que los parámetros PK tales como C_{max} y AUC en la cohorte de dosis máxima tratada en la RP2D superaron los asociados al NOAEL en estudios toxicológicos BPL. La observación de que la exposición sistémica a ONC201 se saturó a 2 niveles de dosis por debajo de la RP2D sugiere una saturación de la absorción. Dado que la saturación de la absorción se produce a una dosis que produce concentraciones plasmáticas terapéuticas que son aparentemente bien toleradas, esto puede funcionar como una característica de seguridad. Estas observaciones apoyan la decisión de interrumpir la escalada de dosis adicional de ONC201 más allá de la RP2D, al tiempo que se proporciona un margen de seguridad en torno a la dosis objetivo.
- Dado que el criterio de valoración principal del estudio se basó en la seguridad clínica en un grupo de pacientes muy heterogéneos con cánceres agresivos, cabe destacar que algunos pacientes mostraron cierta evidencia de beneficio clínico. Entre ellos, una paciente con cáncer de endometrio de células claras resistente al tratamiento que tuvo una respuesta mixta, 2 pacientes que presentaron alivio de los síntomas asociados a los lugares de manifestación del tumor y 2 pacientes (adenocarcinomas de próstata y colon) con enfermedad estable durante > 2 meses. En este ensayo clínico, el tratamiento se interrumpió tras la progresión de la enfermedad según los criterios RECIST, que estipulan un aumento del 20% del tamaño del tumor. Los signos de actividad antitumoral y la ausencia de efectos secundarios significativos en este ensayo indican que ONC201 puede ofrecer beneficios clínicos sin imponer las toxicidades típicas que las terapias contra el cáncer imponen a los pacientes.
- De forma similar a los hallazgos preclínicos, las mediciones de PD con el ensayo M30 revelaron que los efectos de ONC201 se mantuvieron a lo largo del tiempo en varios pacientes. Se observó inducción de TRAIL en suero en 2 pacientes; sin embargo, este ensayo se limitó a la detección de TRAIL soluble en suero, dado que no se disponía de biopsias. El perfil PK de ONC201, junto con sus efectos sostenidos sobre la PD, brinda la oportunidad de combinar regímenes con administración escalonada que minimicen los riesgos de interacción entre fármacos, manteniendo al mismo tiempo una actividad biológica sinérgica. Se han identificado interacciones sinérgicas entre ONC201 y terapias aprobadas contra el cáncer con taxanos, bevacizumab, bortezomib y sorafenib.
- En conclusión, hemos demostrado que ONC201 es muy bien tolerado a la RP2D de 625 mg y presenta signos de actividad biológica en pacientes con tumores sólidos avanzados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Una composición que comprende una sal del compuesto definido en la reivindicación 1.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la sal es una di-sal.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la di-sal es una di-sal de hidrocloruro.
5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 6. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, o una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 5, para su uso como medicamento.
- 15 7. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, o una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 5, para su uso en el tratamiento del cáncer.

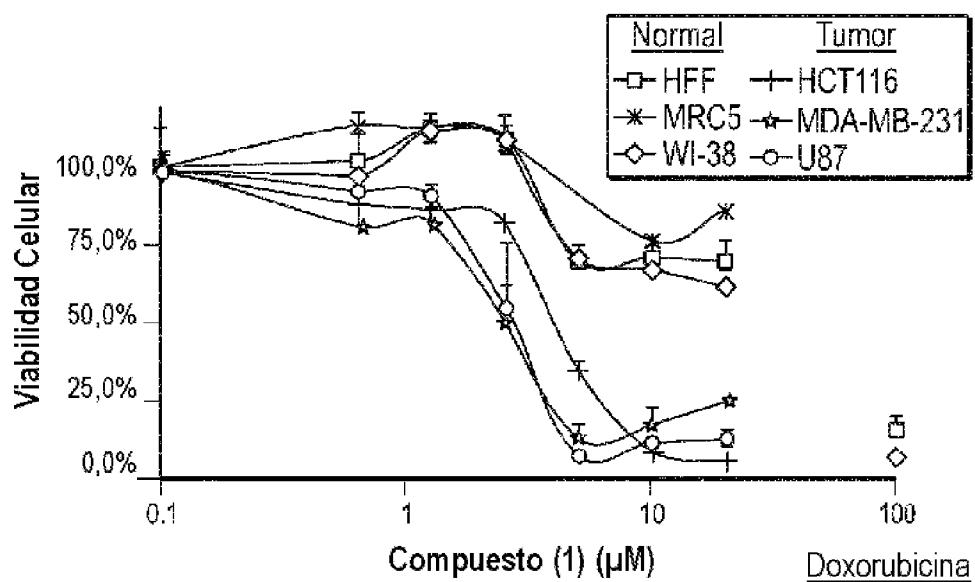


FIG. 1

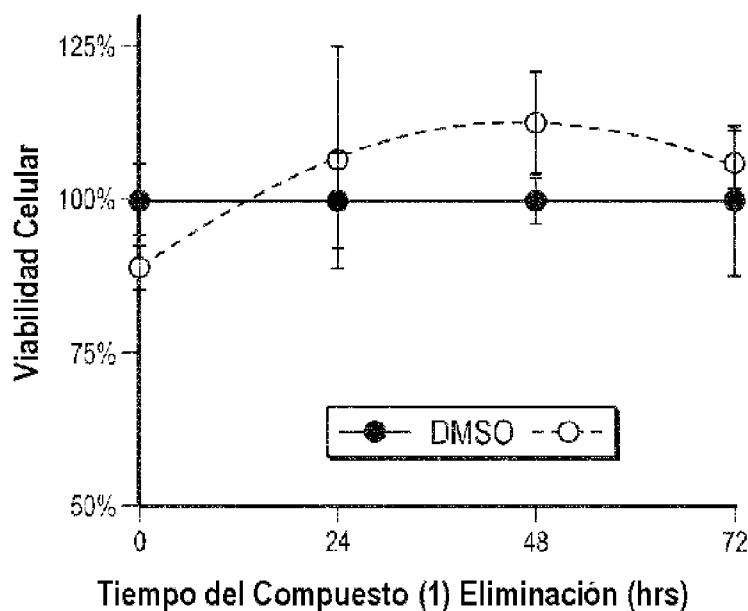
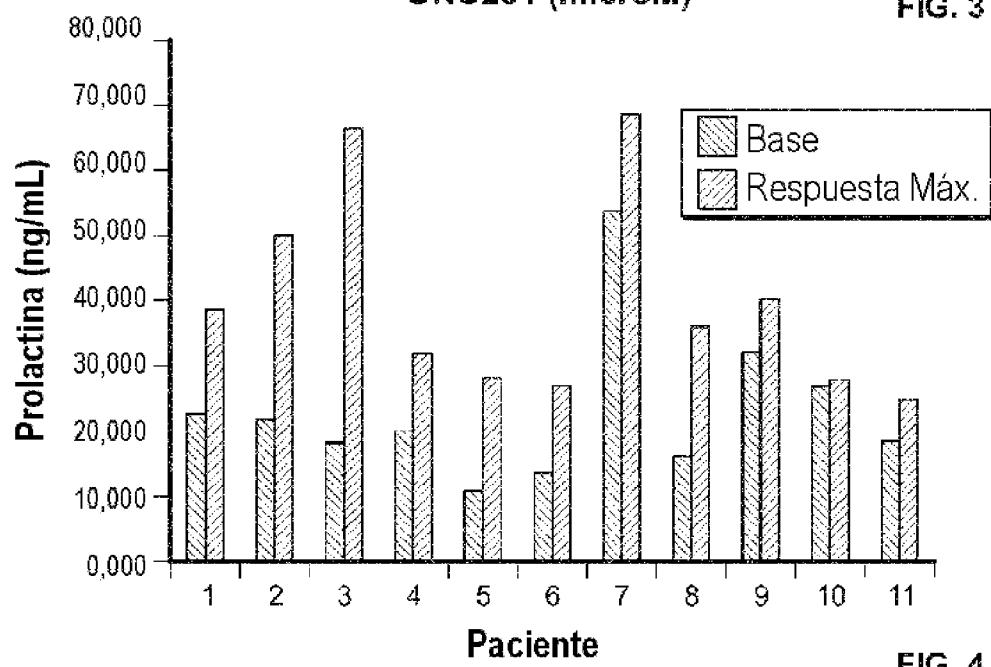
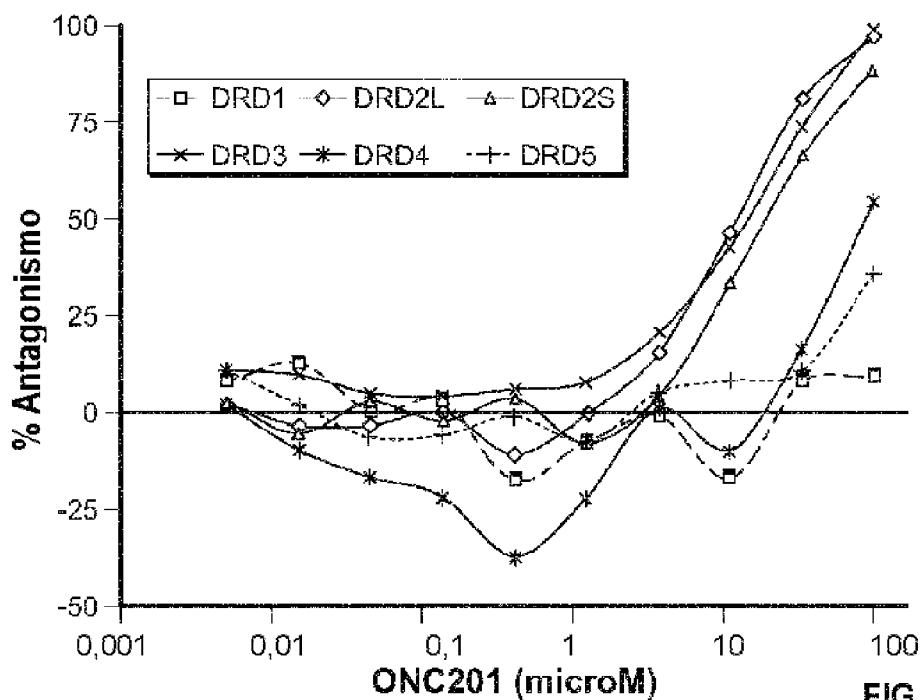


FIG. 2



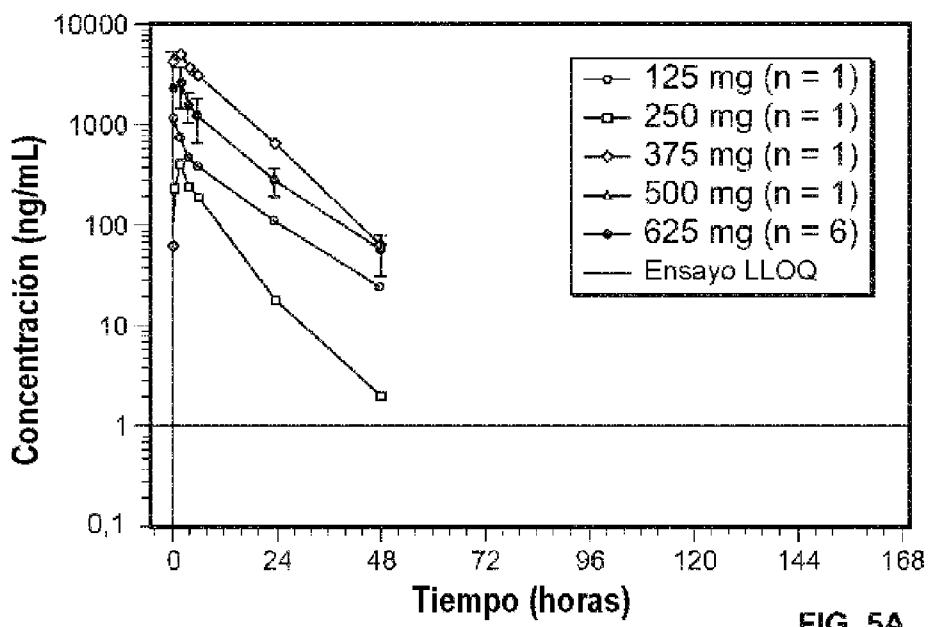


FIG. 5A

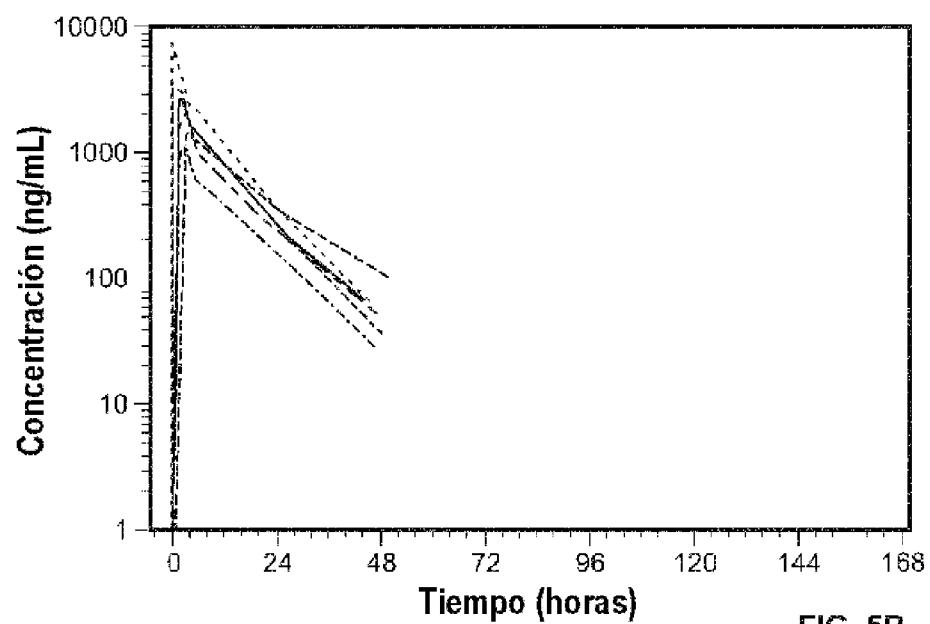


FIG. 5B

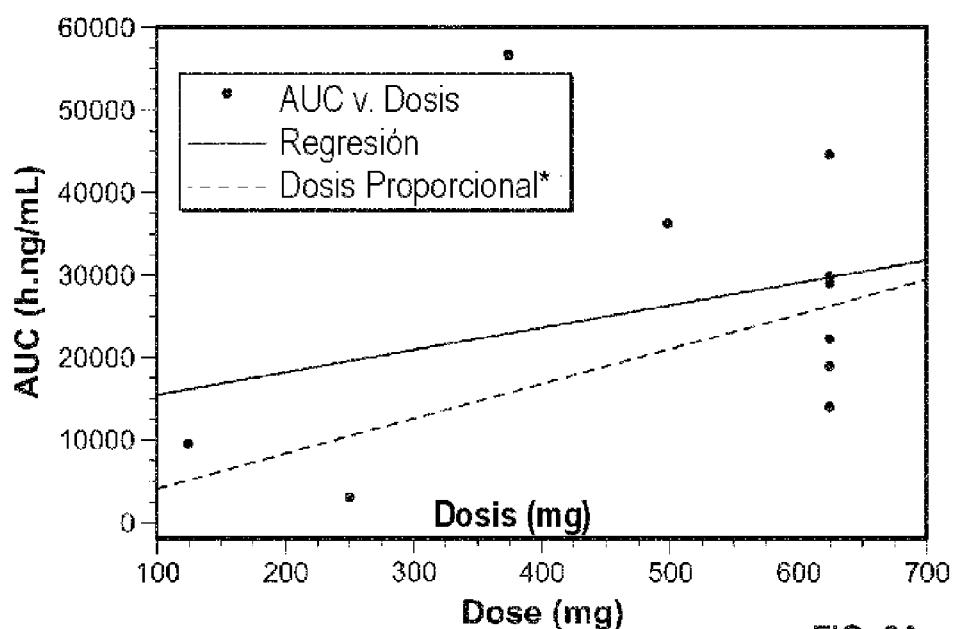


FIG. 6A

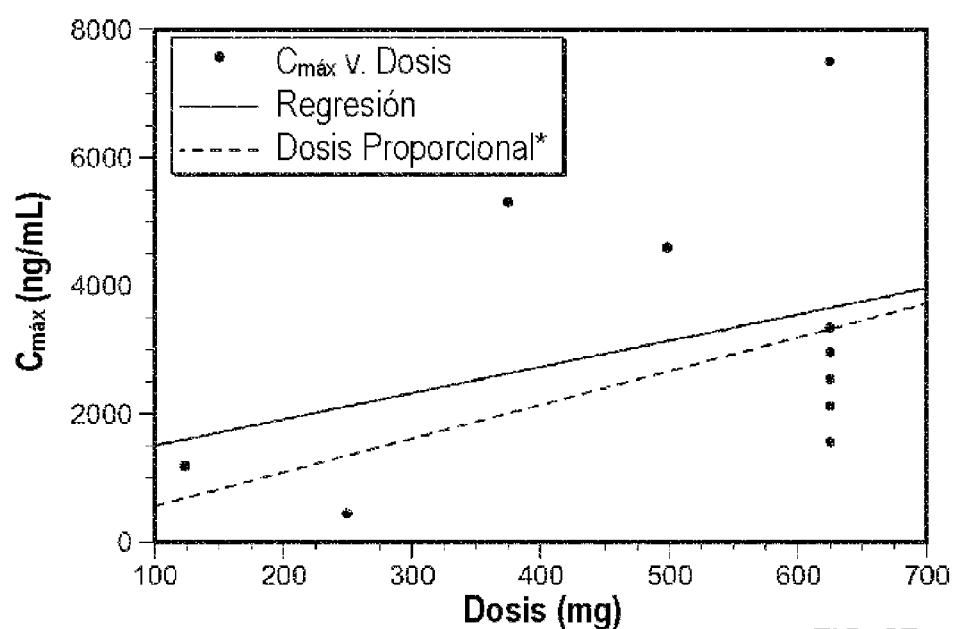


FIG. 6B

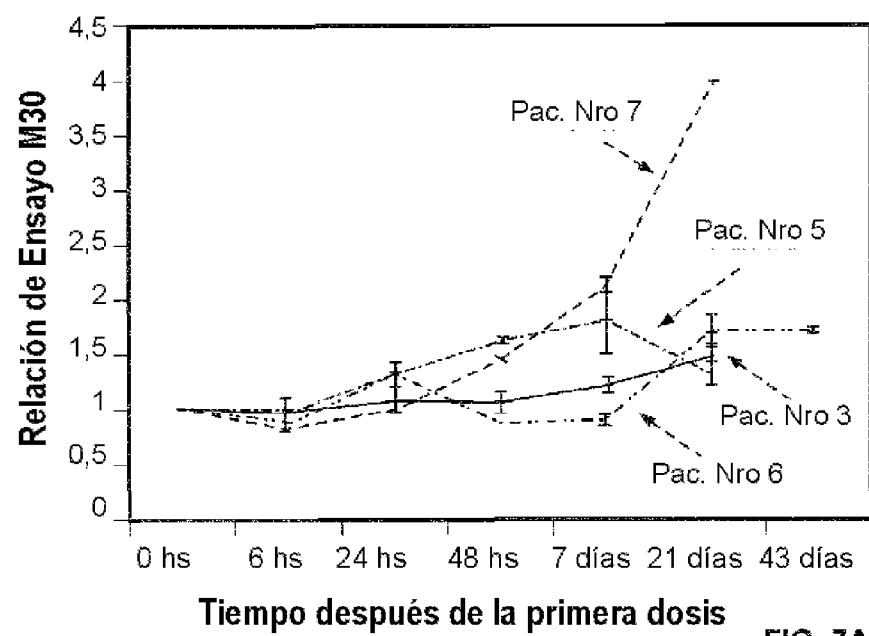


FIG. 7A

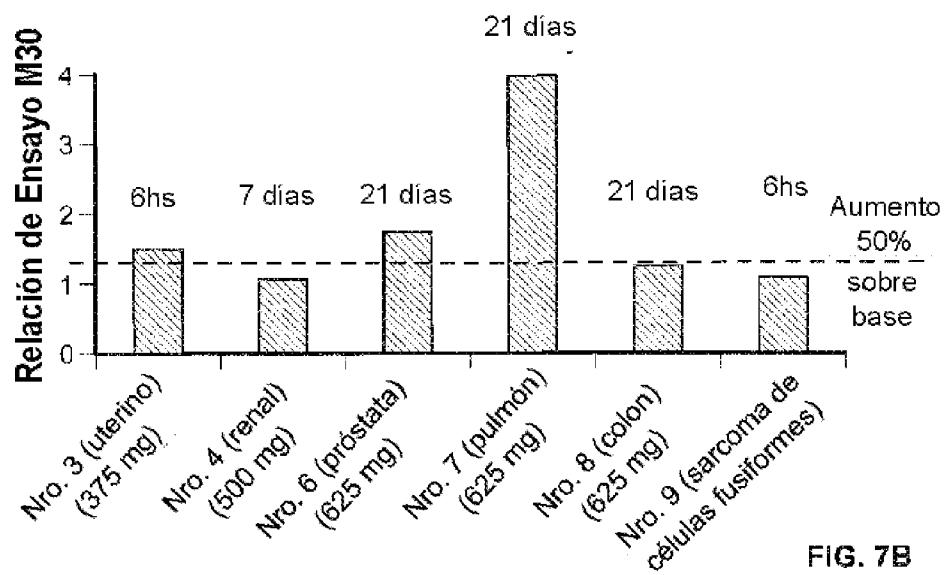


FIG. 7B

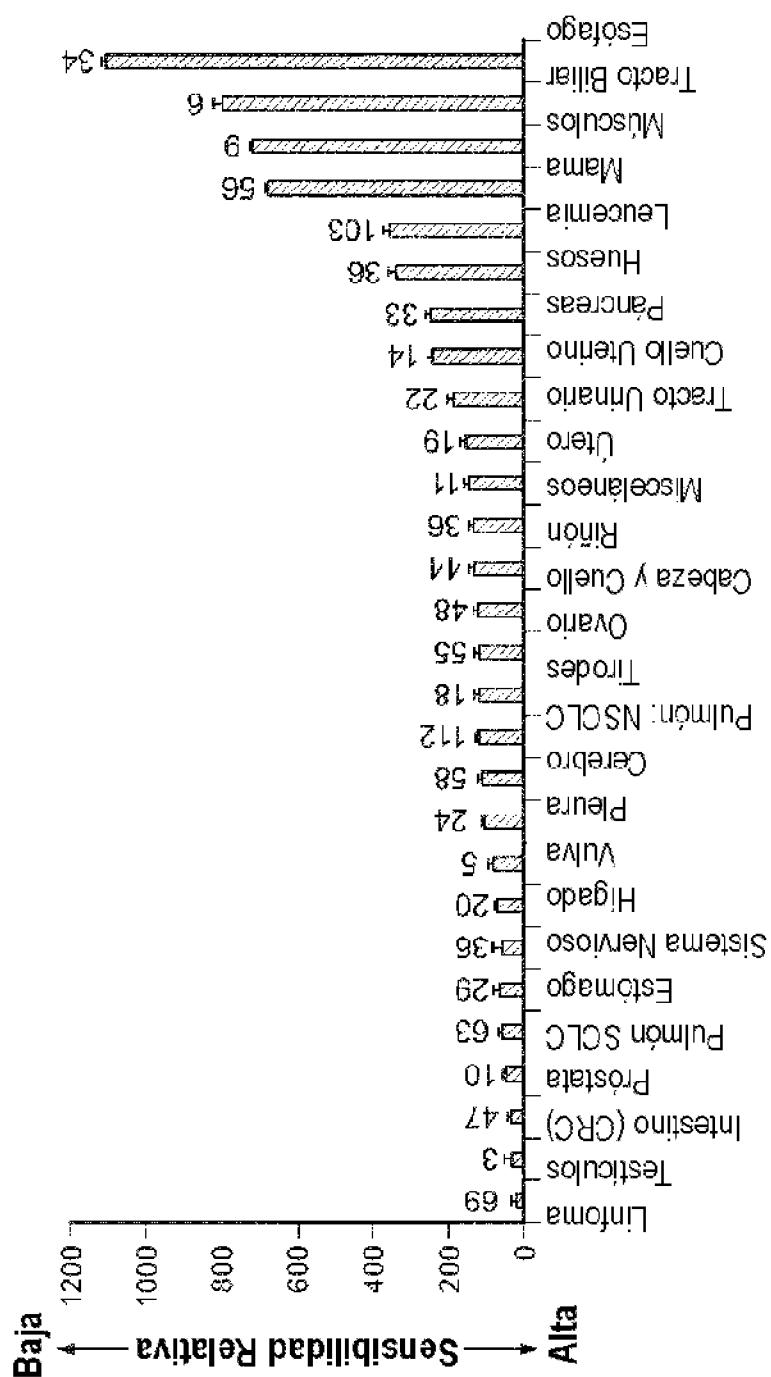


FIG. 8