

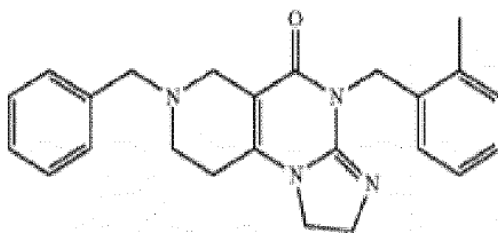
CONTEXTUL INVENȚIEI

Ligandul inductor de apoptoză legat de TNF (TRAIL; Apo2L) este o proteină endogenă care induce selectiv apoptoza în celulele canceroase. TRAIL este un puternic inductor al apoptozei într-o gamă largă de linii celulare de cancer uman prin intermediul receptorului morții pro-apoptotic 4 (DR4; TRAIL-R1) și al receptorului morții 5 (DR5; TRAIL-R2) la suprafața celulei prin angajarea extrinsecului sau căi apoptotice intrinseci. TRAIL joacă un rol direct în suprimarea tumorii în timpul supravegherii imune, dar acest mecanism antitumoral se pierde în timpul progresiei bolii. Capacitatea TRAIL de a iniția apoptoza selectiv în celulele canceroase a condus la studii clinice în curs cu administrarea de TRAIL recombinant și a anticorpilor TRAIL-agonist de viață mai îndelungată care vizează oricare dintre cei doi receptori ai morții pro-apoptotici.

În ciuda potenței sale, TRAIL recombinant are proprietăți de limitare a eficacității, cum ar fi timpul de înjumătățire plasmatică scurt, stabilitate, cost și livrare. Livrarea anticorpilor recombinanți TRAIL sau TRAIL-agonist la creier este limitată de incapacitatea anticorpilor recombinanți TRAIL și TRAIL-agonist de a traversa bariera hematoencefalică. În consecință, există o nevoie continuă de compoziții și tratamente anti-cancer.

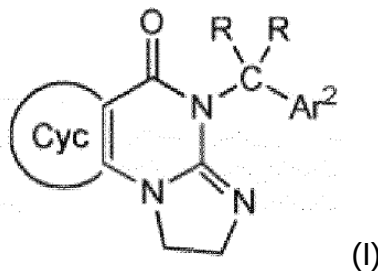
US 2014/335048 dezvăluie compuși cu formula (1) din acesta

compus (1)



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, împreună cu un al doilea agent terapeutic, pentru utilizare în metode de tratament.

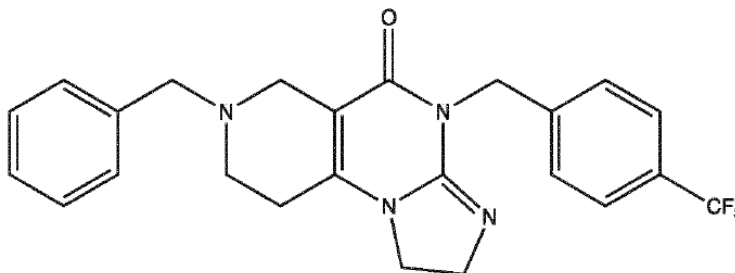
WO 2015/153468 dezvăluie compuși capabili să inducă expresia TRAIL, care includ compuși cu formula (1) în acesta



și utilizarea lor în tratarea cancerului.

SCURT REZUMAT AL INVENȚIEI

Într-un aspect, prezenta invenție furnizează un compus având următoarea structură:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Prezenta invenție furnizează, de asemenea, o compoziție cuprinzând o sare a compusului conform invenției. Într-o variantă de realizare, sarea este o di-sare. Într-o variantă de realizare, di-sarea este o di-sare clorhidrat.

Prezenta invenție furnizează, de asemenea, o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un purtător acceptabil farmaceutic.

Prezenta invenție furnizează, de asemenea, un compus, o compoziție sau o compoziție farmaceutică conform invenției pentru utilizare ca medicament.

Prezenta invenție furnizează, de asemenea, un compus, o compoziție sau o compoziție farmaceutică conform invenției pentru utilizare în tratarea cancerului.

Rezumatul de mai sus, precum și următoarea descriere detaliată a variantelor de realizare a tratamentelor compoziționale, vor fi mai bine înțelese atunci când sunt citite împreună cu revendicările anexate. Totuși, trebuie înțeles că invenția nu se limitează la dispunerile și instrumentele precise descrise aici.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Rezumatul de mai sus, precum și următoarea descriere detaliată a variantelor de realizare ale prezentei invenții, vor fi mai bine înțelese atunci când sunt citite împreună cu desenele anexate ale unei variante de realizare exemplificative. Totuși, trebuie înțeles că invenția nu se limitează la dispunerile și instrumentele precise prezentate.

În desene:

Figura **1** ilustrează o relație de răspuns la doză care arată efectele diferitelor concentrații de compus (**1**) asupra viabilității celulelor tumorale și normale; și

Figura **2** ilustrează testul de viabilitate celulară în celule de fibroblast pulmonar fetal uman (MRC-5) după 72 de ore de tratament cu compusul (**1**).

Figura 3 ilustrează antagonismul de către ONC201 al receptorului dopaminei (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4 și DRD5).

Figura 4 ilustrează prolactina solubilă detectată printr-un test ELISA în sângele periferic al pacienților cu tumoră solidă avansată la momentul inițial și după o doză unică de ONC201 (PO 125-625 mg). Punctele de timp de prelevare după tratament includ 6 ore, 1, 2, 7 și 21 de zile după tratament.

Figura 5 arată concentrațiile plasmatice medii de ONC201 în funcție de timp după prima doză de ONC201. Concentrațiile sunt prezentate ca (A) media pentru fiecare cohortă de doză sau (B) pentru persoanele tratate cu 625 mg. Barele de eroare indică abaterea standard.

Figura 6 ilustrează măsurătorile individuale ale ONC201 (A) ASC și (B) Cmax versus doză. *Linia anticipată de proporționalitate a dozei pe baza bărbaților pentru grupul de doză de 625 mg.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Termenii științifici și tehnici utilizați aici sunt intenționați să aibă semnificațiile înțelese în mod obișnuit de către specialiștii în domeniu. Astfel de termeni se găsesc definiți și utilizați în context în diferite referințe standard ilustrative, inclusiv J. Sambrook și DW Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ediția a 3-a, 2001; FM Ausubel, Ed., *Short Protocols in Molecular Biology*, Current Protocols; Ediția a 5-a, 2002; B. Alberts și colab., *Molecular Biology of the Cell*, Ediția a 4-a, Garland, 2002; DL Nelson și MM Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, ediția a 4-a, WH Freeman & Company, 2004; Engelke, DR, *RNA Interference (RNAi): Nuts and Bolts of RNAi Technology*, DNA Press LLC, Eagleville, Pa., 2003; Herdewijn, P. (Ed.), *Oligonucleotide Synthesis: Methods and Applications*, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2004; A. Nagy, M. Gertsenstein, K. Vintersten, R. Behringer, *Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual*, Ediția a 3-a, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 15 decembrie 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Turksen (Ed.), *Embryonic stem cells: methods and protocols in Methods Mol Biol.* 2002; 185, Humana Press; Current Protocols in Stem Cell Biology, ISBN: 9780470151808, precum și Brevetul SUA Nr. 8.673.923.

Termenii singulari „o”, „un” și „-ul” nu sunt intenționați să fie limitativi și includ referenți plurali, cu excepția cazului în care se menționează în mod explicit sau contextul indică în mod clar contrariul.

Termenul "substituit", așa cum este utilizat aici, înseamnă că oricare sau mai mulți hidrogeni de pe atomul desemnat este înlocuit cu o selecție din grupul indicat, cu condiția ca valența normală a atomului desemnat să nu fie depășită și că substituția are ca rezultat un compus stabil. Când un substituent este ceto (adică $=O$), atunci se înlocuiesc 2 hidrogeni pe atom. Substituenții keto nu sunt prezenți pe fragmentele aromatice. Legăturile duble inelare, așa cum sunt utilizate aici, sunt legături duble care se formează între doi atomi inelari adiacenți (de exemplu, $C=C$, $C=N$ sau $N=N$).

Când orice variabilă (de exemplu, R^4) apare de mai multe ori în orice constituent sau formulă pentru un compus, definiția sa la fiecare apariție este independentă de definiția sa la fiecare altă apariție. Astfel, de exemplu, dacă o grupare este prezentată ca fiind substituită cu fragmente 0-3 R^4 , atunci gruparea poate fi substituită opțional cu până la trei fragmente R^4 și R^4 , la fiecare apariție este selectat în mod independent din definiția lui R^4 . De asemenea, combinațiile de substituenți și/sau variabile sunt permise, dar numai dacă astfel de combinații duc la compuși stabili.

Când un atom sau o porțiune chimică este urmată de un interval numeric subscris (de exemplu, C_{1-6}), se va aprecia că acesta este menit să cuprindă fiecare număr din interval, precum și toate intervalele intermediare. De exemplu, „ C_{1-6} alchil” este destinat să includă grupări alchil cu 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 și 5-6 carboni.

Așa cum este utilizat aici, "alchil" este destinat să includă atât grupări hidrocarbonate alifactice saturate cu catenă liniară cât și ramificată având numărul specificat de atomi de carbon. De exemplu, C_{1-6} alchil este destinat să includă grupări C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , și C_6 alchil. Exemplele de alchil includ, dar nu se limitează la, metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, izobutil, s-butil, t-butil, n-pentil, s-pentil, neopentil și n-hexil. În anumite variante de realizare, un alchil cu lanț drept sau ramificat are șase sau mai puțini atomi de carbon în lanțul principal (de exemplu, C_1-C_6 pentru lanț drept, C_3-C_6 pentru lanț ramificat) și într-o altă variantă de realizare, un alchil cu lanț drept sau cu lanț ramificat are patru sau mai puțini atomi de carbon. De asemenea, cicloalchilii au de la trei la opt atomi de carbon în structura lor inelară, iar în alte variante de realizare, cicloalchilii au cinci sau șase atomi de carbon în structura inelară. Cel mai preferat este (C_1-C_6) alchil, în special etil, metil, izopropil, izobutil, n-pentil, n-hexil și ciclopropilmetil.

Așa cum este utilizat aici, termenul „alchil substituit” înseamnă alchil așa cum este definit mai sus, substituit cu unul, doi sau trei substituenți selectați din grupul constând din

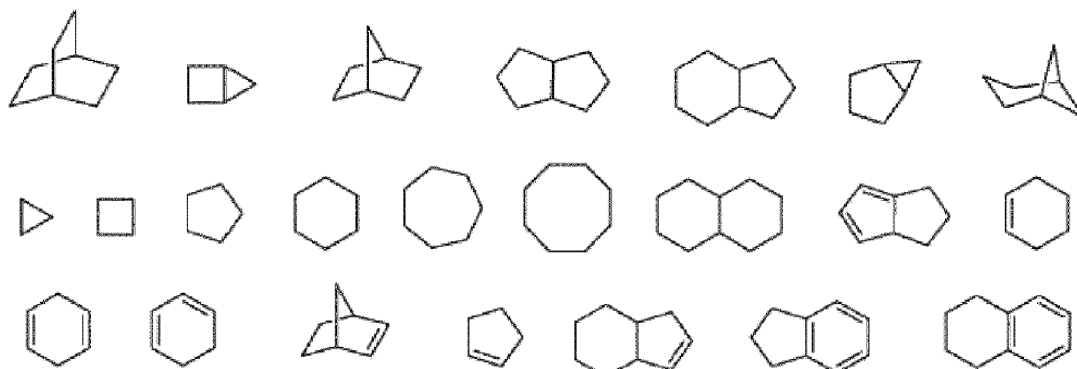
halogen, -OH, alcoxi, -NH₂, -N(CH₃)₂, -C(=O)OH, trifluorometil, -C≡N, -C(=O)O(C₁-C₄)alchil, -C(=O)NH₂, -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂ și -NO₂, preferabil conținând unul sau doi substituenți selectați dintre halogen, -OH, alcoxi, -NH₂, trifluorometil, -N(CH₃)₂, și -C(=O)OH, mai preferabil selectat dintre halogen, alcoxi și -OH. Exemple de alchili substituiți includ, dar nu se limitează la, 2,2-difluoropropil, 2-carboxiciclopentil și 3-cloropropil.

Cu excepția cazului în care numărul de carboni este specificat altfel, „alchil inferior” include o grupare alchil, așa cum s-a definit mai sus, dar având de la unu la șase atomi de carbon, de preferință unu până la patru, în structura sa de lanț principal. "Alchenil inferior" și "alchinil inferior" au lungimi de lanț de 2-6 atomi de carbon și de preferință 2-4 atomi de carbon.

"Alchenil" include grupări alifactice nesaturate, analoage în lungime și posibilă substituție cu alchilii descriși mai sus, dar care conțin cel puțin o dublă legătură. De exemplu, termenul "alchenil" include grupări alchenil cu lanț drept (de exemplu, etenil, propenil, butenil, pentenil, hexenil, heptenil, octenil, nonenil, decenil), grupări alchenil cu lanț ramificat, grupări cicloalchenil (de exemplu, aliciclice) (de exemplu, ciclopropenil, ciclopentenil, ciclohexenil, cicloheptenil, ciclooctenil), grupări cicloalchenil substituie cu alchil sau alchenil și grupări alchenil substituie cu cicloalchil sau cicloalchenil. În anumite variante de realizare, o grupare alchenil cu lanț drept sau ramificat are șase sau mai puțini atomi de carbon în lanțul principal (de exemplu, C₂-C₆ pentru lanț drept, C₃-C₆ pentru lanț ramificat). De asemenea, grupările cicloalchenil pot avea de la trei la opt atomi de carbon în structura lor inelară și, în unele variante de realizare, grupările cicloalchenil au cinci sau șase atomi de carbon în structura inelară. Termenul "C₂-C₆" include grupările alchenil care conțin doi până la șase atomi de carbon. Termenul "C₃-C₆" include grupări alchenil conținând trei până la șase atomi de carbon.

"Alchinil" include grupări alifactice nesaturate analoage ca lungime și posibilă substituție cu alchilii descriși mai sus, dar care conțin cel puțin o triplă legătură. De exemplu, "alchinil" include grupări alchinil cu lanț drept (de exemplu, etinil, propinil, butinil, pentinil, hexinil, heptinil, octinil, noninil, decinil), grupări alchinil cu lanț ramificat și grupări alchinil substituie cu cicloalchil sau cicloalchenil. În anumite variante de realizare, o grupare alchinil cu lanț drept sau ramificat are șase sau mai puțini atomi de carbon în lanțul principal (de exemplu, C₂-C₆ pentru lanț drept, C₃-C₆ pentru lanț ramificat). Termenul "C₂-C₆" include grupările alchinil care conțin doi până la șase atomi de carbon. Termenul "C₃-C₆" include grupări alchinil conținând trei până la șase atomi de carbon.

Așa cum este utilizat aici, "cicloalchil" se referă la un radical mono-Ciclic sau policiclic non-aromatic, în care fiecare dintre atomii care formează inelul (adică atomii scheletici) este un atom de carbon. Într-o variantă de realizare, gruparea cicloalchil este saturată sau parțial nesaturată. Într-o altă variantă de realizare, gruparea cicloalchil este fuzionată cu un inel aromatic. Grupările cicloalchil includ grupări având de la 3 la 10 atomi inelari. Exemple ilustrative de grupări cicloalchil includ, dar nu se limitează la următoarele fragmente:



Cicloalchilii monociclici includ, dar nu se limitează la, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil și ciclooctil. Cicloalchilii diciclici includ, dar nu se limitează la, tetrahidronaftil, indanil și tetrahidropentalen. Cicloalchilii policiclici includ adamantină și norbornan. Termenul cicloalchil include grupări "carbocicilil nesaturat non-aromatic" sau "carbocicilil nesaturat non-aromatic", ambele referindu-se la un carbociclu non-aromatic așa cum este definit aici, care conține cel puțin o legătură dublă de carbon sau o legătură triplă de carbon.

Așa cum este utilizat aici, "cicloalchilalchil" se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare cicloalchil. Exemple de grupări cicloalchilalchil includ ciclopropilalchil, ciclohexilalchil și altele asemenea.

Așa cum este utilizat aici, "heterocicloalchil" se referă la un heterociclu non-aromatic în care unul sau mai mulți dintre atomii care formează inel pot fi un heteroatom cum ar fi un atom de O, N sau S. Grupările heterocicloalchil pot include sisteme de inele mono- sau policiclice (de exemplu, având 2, 3 sau 4 inele fuzionate), precum și spirocicluri. Exemple de grupări heterocicloalchil includ morfolino, tiomorfolino, piperazinil, tetrahidrofuranil, tetrahidrotienil, 2,3-dihidrobenzofuril, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxan, piperidinil, pirolidinil, izoxazolidinil, izotiazolidin, pirazolidinil, oxazolidinil, tiazolidinil, imidazolidinil și altele asemenea. De asemenea, incluse în definiția heterocicloalchilului pot fi fragmente care au unul sau mai multe inele aromatice fuzionate (adică, având o legătură în comun cu) la

inelul heterociclic non-aromatic, de exemplu chinolil, izochinolil și benzo derivați ai heterociclorilor. O grupare heterocicloalchil având unul sau mai multe inele aromatice fuzionate sunt atașate fie prin porțiuni aromatică, fie non-aromatică. De asemenea, incluse în definiția heterocicloalchilului pot fi fragmente în care unul sau mai mulți atomi care formează inel pot fi substituiți cu 1 sau 2 grupări oxo sau sulfido. În unele variante de realizare, gruparea heterocicloalchil are de la 1 la aproximativ 20 de atomi de carbon și în alte variante de realizare de la aproximativ 3 la aproximativ 20 de atomi de carbon. În unele variante de realizare, gruparea heterocicloalchil conține 3 până la aproximativ 20, 3 până la aproximativ 14, 3 până la aproximativ 7, sau 5 până la 6 atomi care formează inel. În unele variante de realizare, gruparea heterocicloalchil are 1 până la aproximativ 4, 1 până la aproximativ 3, sau 1 până la 2 heteroatomi. În unele variante de realizare, gruparea heterocicloalchil conține 0 până la 3 legături duble. În unele variante de realizare, gruparea heterocicloalchil conține 0 până la 2 triple legături.

Așa cum este utilizat aici, "heterocicloalchilalchil" se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare heterocicloalchil. Exemple de grupări heterocicloalchilalchil includ morfolinoalchil și piperazinilalchil și altele asemenea.

Așa cum este utilizat aici, "aril" se referă la hidrocarburi aromatice monociclice sau policiclice (de exemplu, având 2, 3 sau 4 inele fuzionate), cum ar fi, de exemplu, fenil, naftil, antracenil, fenantrenil și altele asemenea. În unele variante de realizare, o grupare aril are de la 6 la aproximativ 20 de atomi de carbon.

Așa cum este utilizat aici, "arilalchil" se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare aril. Exemple de grupări arilalchil includ benzil și feniletil.

Așa cum este utilizat aici, o grupare "heteroaril" se referă la un heterociclu aromatic având cel puțin un element inelar heteroatom, cum ar fi sulf, oxigen sau azot. Grupările heteroaril includ sisteme monociclice și policiclice (de exemplu, având 2, 3 sau 4 inele fuzionate). Orice atom de N care formează inel într-o grupare heteroaril poate fi, de asemenea, oxidat pentru a forma un fragment N-oxo. Exemple de grupări heteroaril includ, fără limitare, piridil, N-oxopiridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazinil, furil, chinolil, izochinolil, tienil, imidazolil, tiazolil, indolil, piril, oxazolil, benzofuril, benzotiazolil, izoxazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, indazolil, 1,2,4-tiadiazolil, izotiazolil, benzotienil, purinil, carbazolil, benzimidazolil, indolinil și altele asemenea. În unele variante de realizare, gruparea heteroaril are de la 1 la aproximativ 20 de atomi de carbon și în alte variante de realizare de la aproximativ 3 la aproximativ 20 de atomi de carbon. În unele variante de

realizare, gruparea heteroaril conține 3 până la aproximativ 14, 3 până la aproximativ 7, sau 5 până la 6 atomi care formează inel. În unele variante de realizare, gruparea heteroaril are 1 până la aproximativ 4, 1 până la aproximativ 3, sau 1 până la 2 heteroatomi.

Așa cum este utilizat aici, o grupare "heteroarilalchil" se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare heteroaril. Un exemplu de grupare heteroarilalchil este piridilmetil.

Așa cum se utilizează aici, „halo” sau „halogen” se referă la un atom de fluor, clor, brom sau iod, de preferință, fluor, clor sau brom, mai preferabil, fluor sau clor. Termenul "perhalogenat" se referă la un fragment în care toți hidrogenii sunt înlocuiți cu atomi de halogen.

Termenul "haloalchil" se referă la fragmente alchil având un atom de halogen care înlocuiește un atom de hidrogen pe unul sau mai mulți atomi de carbon ai lanțului principal al hidrocarburii. C₁-C₆ haloalchil intenționează să includă un alchil cu lanț liniar sau ramificat având șase sau mai puțini atomi de carbon în lanțul său principal și un atom de halogen care înlocuiește un atom de hidrogen pe unul sau mai mulți atomi de carbon ai lanțului principal al hidrocarburii.

Termenul "alcoxi" sau "alcoxil" include grupări alchil, alchenil și alchinil substituite și nesubstituite legate covalent de un atom de oxigen. C₁-C₆ alcoxi se referă la fragmente având șase sau mai puțini atomi de carbon pe lanțul principal al hidrocarburii. Exemple de grupări alcoxi (sau radicali alcoxil) includ grupări metoxi, etoxi, izopropiloxi, propoxi, butoxi și pentoxi. Sunt preferați (C₁-C₃) alcoxi, în special metoxi și etoxi. Exemple de grupări alcoxi substituite includ grupări alcoxi halogenate.

Termenul "hidroxi" sau "hidroxil" include grupări cu un -OH sau -O⁻.

Prezenta invenție include, de asemenea, sărurile acceptabile farmaceutic ale compusului conform invenției, adică un compus cu formula (60) în care R₁ este un benzil nesubstituit, așa cum este descris aici. Așa cum este utilizat aici, "săruri acceptabile farmaceutic" se referă la derivați ai compușilor dezvăluiți în care compusul părinte este modificat prin conversia unui fragment acid sau bazic existent în forma sa de sare. Exemple de săruri acceptabile farmaceutic includ, dar nu sunt limitate la, săruri de acid mineral sau organic ale reziduurilor bazice, cum ar fi aminele; săruri alcaline sau organice ale reziduurilor acide, cum ar fi acizii carboxilici; și altele asemenea. Sărurile acceptabile farmaceutic conform prezentei invenții includ sărurile convenționale netoxice ale compusului părinte format, de exemplu, din acizi anorganici sau organici netoxici. Sărurile acceptabile farmaceutic conform prezentei invenții sunt sintetizate din compusul părinte care conține un

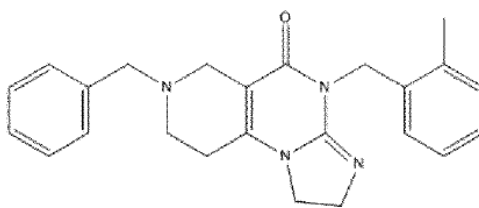
fragment bazic sau acid prin metode chimice convenționale. În general, astfel de săruri pot fi preparate prin reacția formelor de acid liber sau bazic ale acestor compuși cu o cantitate stoichiometrică a bazei sau acidului adecvat în apă sau într-un solvent organic sau într-un amestec al celor două; în general, sunt preferate mediile neapoase, cum ar fi eter, acetat de etil, etanol, izopropanol sau acetonitril. Listele de săruri adecvate pot fi găsite în Remington's Pharmaceutical Sciences, ediția a 17-a, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1977) și P.H. Stahl și CG Wermuth, editori, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ediția a doua revizuită, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA (2011).

Exemple de acizi anorganici potriviți includ acid clorhidric, acid sulfuric, acid fosforic sau acid bromhidric, în timp ce exemple de acizi organici pot include acid carboxilic, acid sulfo sau acid sulfonic, cum ar fi acid acetic, acid tartric, acid lactic, acid propionic, acid glicolic, acid malonic, acid maleic, acid fumaric, acid tanic, acid succinic, acid alginic, acid benzoic, acid 2-fenoxibenzoic, acid 2-acetoxibenzoic, acid cinamic, acid mandelic, acid citric, acid maleic, acid salicilic, acid trifluoroacetic, acid 3-aminosalicilic, acid ascorbic, acid embonic, acid nicotinic, acid izonicotinic, acid oxalic, acid gluconic, aminoacizi, acid metansulfonic, acid etansulfonic, acid 2-hidroxietanesulfonic, acid etan-1,2-disulfonic, acid benzensulfonic, acid 4-metilbensensulfonic sau acid naftalen-2-sulfonic. Exemple de baze anorganice adecvate pot include hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu și amoniac, în timp ce exemple de baze organice adecvate sunt aminele, de exemplu, aminele terțiare, cum ar fi trimetilamina, trietilamina, piridina, *N,N*- dimetilanilina, chinolina, izochinolina, α -picolina, β -picolină, γ -picolină, chinaldină sau pirimidină.

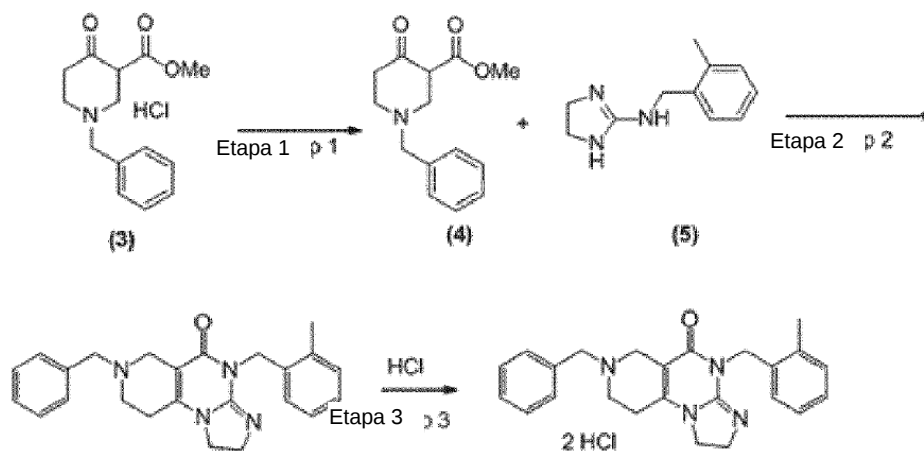
I. COMPUS (1), SĂRURILE ACESTUIA ȘI SINTEZELE ACESTUIA

Inventatorii au descoperit în modele *in vitro*, în modele animale și în studiile clinice la om că ONC201 (compusul (1)) are o activitate anticanceroasă largă, toxicitate scăzută incluzând câteva efecte adverse, dacă există, genotoxicitate scăzută și biodisponibilitate ridicată inclusiv biodisponibilitatea orală. Aceste caracteristici permit ONC 201 și diferiți analogi să fie deosebit de potrivite pentru o varietate de aplicații.

Astfel, prezenta cerere dezvăluie compusul (1):



analogi ai acestora și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, precum și procedee de obținere a acestora. Compusul (1) poate fi preparat prin procesul sintetic ilustrat în Schema 1 de mai jos.



Compus (1)

Schema 1

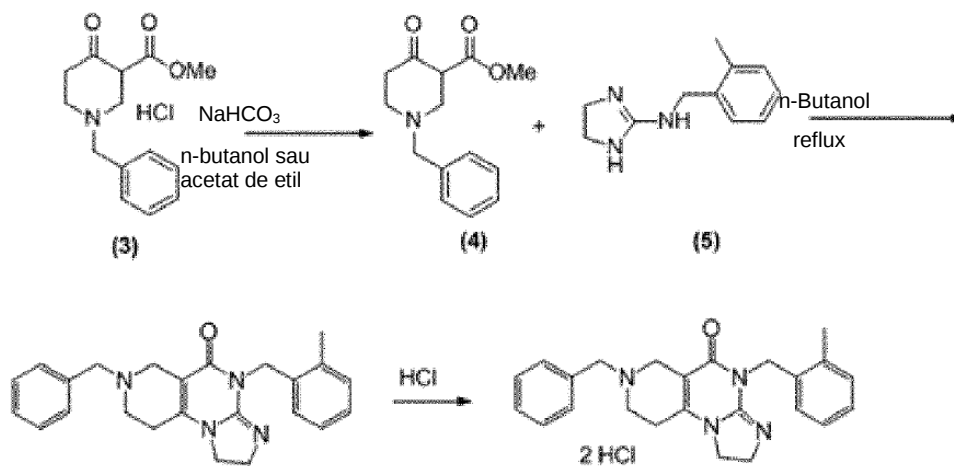
Într-o variantă de realizare, sinteza unei sări clorhidrat a compusului (1) începe cu intermediarul disponibil în comerț clorhidrat de N-benzil-3-carbometoxi-4-piperidonă, compus (3). Într-o variantă de realizare, procesul sintetic include neutralizarea compusului intermediar (3) cu o bază (Etapa 1) pentru a produce compusul (4), o bază liberă. Într-o variantă de realizare, procesul sintetic include compusul intermediar neutralizant (3) cu o bază anorganică pentru a produce compusul (4). Într-o variantă de realizare, procesul sintetic include compusul intermediar neutralizant (3) cu o bază organică pentru a produce compusul (4). Într-o variantă de realizare, compusul intermediar (3) este neutralizat în prezența unui alcool. De exemplu, compusul intermediar (3) este neutralizat în prezența n-butanolului. Într-o variantă de realizare, compusul intermediar (3) este neutralizat în prezența a cel puțin unui solvent organic. De exemplu, compusul intermediar (3) este neutralizat în prezența de n-butanol și/sau acetat de etil. Într-o variantă de realizare, compusul intermediar (3) este neutralizat în prezența unei baze și a cel puțin unui solvent organic. De exemplu, compusul intermediar (3), se neutralizează în prezența NaHCO_3 și n-butanol. Într-o variantă

de realizare, compusul intermediar (3), se neutralizează în prezența n-butanol și trietilamină (Et₃N).

Într-o variantă de realizare, procesul sintetic include reacția compusului (4) cu compusul (5) (Etapa 2) pentru a produce compusul intermediar al (1). Într-o variantă de realizare, reacția din Etapa 2 include compusul de încălzire (4) cu compusul (5). Într-o variantă de realizare, reacția din Etapa 2 include compusul de încălzire reflux (4) și compusul (5) în prezența unui solvent. Într-o variantă de realizare, reacția din Etapa 2 include utilizarea capcanei Dean-Stark pentru a îndepărta apa și/sau metanolul (MeOH) format în reacție.

Într-o variantă de realizare, procesul sintetic include formarea unei sări dihidroclorură a compusului (1) (Etapa 3). Într-o variantă de realizare, reacția din etapa 3 include tratarea compusului (1) cu HCl în dioxan. Într-o variantă de realizare, reacția din etapa 3 include tratarea compusului (3) cu HCl 4N în dioxan. Într-o variantă de realizare, procesul sintetic include opțional recristalizarea di-sării compusului (1).

Un proces sintetic preferat pentru prepararea sării di-clorhidrat a compusului (1) este așa cum este ilustrat în următoarea Schemă 2.



Compus (1)

Schema 2

II. LIGAND INDUCTOR DE APOPTOZĂ LEGATĂ DE TNF („TRAIL”)

Proteina TRAIL poate fi testată într-o probă de test obținută de la un subiect pentru a detecta expresia TRAIL indusă de compuși și sărurile lor descrise aici. Imunotestele pot fi utilizate pentru a testa TRAIL într-o probă, incluzând, dar fără a se limita la, testul imunosorbent legat de enzime (ELISA), testul de imunofiltrare enzimatică (ELIFA), citometria de flux, imunoblot, imunoprecipitare, imunohistochimie, imunocitochimie, imunoanaliză luminiscentă (LIA), imunoanaliză fluorescentă (FIA) și radioimunotest. Metodele de testare

pot fi utilizate pentru a obține rezultate calitative și/sau cantitative. Detalii specifice metodelor de testare adecvate atât pentru testele calitative cât și cantitative ale unei probe sunt descrise în referințe standard, incluzând în mod ilustrativ E. Harlow & D. Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling & S. Diibel, *Recombinant Antibodies*, John Wiley & Sons, New York, 1999; H. Zola, *Monoclonal Antibodies: Preparation and Use of Monoclonal Antibodies and Engineered Antibody Derivatives, Basics: From Background to Bench*, BIOS Scientific Publishers, 2000; BKC Lo, *Antibody Engineering: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2003; FM Ausubel și colab., Eds., *Short Protocols in Molecular Biology*, Current Protocols, Wiley, 2002; S. Klussman, Ed., *Aptamer Handbook: Functional Oligonucleotides and Their Applications*, Wiley, 2006; Ormerod, MG, *Flow Cytometry: a practical approach*, Oxford University Press, 2000; Givan, AL, *Flow Cytometry: first principles*, Wiley, New York, 2001; Gorczyca, W., *Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: morphologic-immunophenotypic correlation*, Taylor & Francis, 2006; Crowther, JR, *The ELISA Guidebook (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press, 2000; Wild, D., *The Immunoassay Handbook*, ediția a treia, Elsevier Science, 2005 și J. Sambrook și DW Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, ediția a 3-a, 2001.

Exemple de protocoale pentru testarea și analiza unei probe pentru TRAIL în scopul detectării unui efect al unei compoziții farmaceutice sunt descrise în brevetul SUA 8.673.923 al Wafik S. El-deiry și colab.

Într-o variantă de realizare, testele TRAIL sunt utilizate pentru a monitoriza un subiect. Astfel, de exemplu, o probă de testare este obținută de la subiect înainte de tratamentul cu o compoziție farmaceutică și la una sau mai multe ori în timpul și/sau după tratament pentru a evalua eficacitatea tratamentului. Într-un alt exemplu, o probă de test este obținută de la subiect în diferite momente pentru a evalua evoluția sau progresul bolii sau al vindecării. Într-o variantă de realizare, receptorii morții pot fi de asemenea analizați din celulele tumorale circulante pentru a vedea dacă administrarea unui compus sau a sării sale descrise aici mărește cantitatea sau tipul de receptori morții.

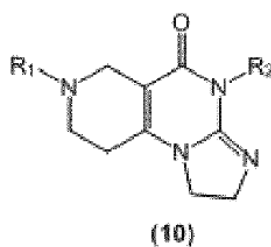
Cancerale care pot fi tratate utilizând compozițiile descrise aici sunt caracterizate prin proliferare anormală a celulelor incluzând, dar fără a se limita la, hiperproliferare pre-neoplazică, cancer in-situ, neoplasme și metastaze. Compozițiile descrise aici pot fi utilizate pentru profilaxie, precum și pentru ameliorarea semnelor și/sau simptomelor cancerului. Termenii „tratare” și „tratament” utilizați pentru a se referi la tratamentul unui cancer la un

subiect includ: prevenirea, inhibarea sau ameliorarea cancerului la subiect, cum ar fi încetinirea progresiei cancerului și/sau reducerea sau ameliorarea unui semn sau simptom a cancerului. Exemple de tipuri de cancer tratate utilizând compozițiile descrise aici includ, dar nu se limitează la acestea, cancer de sân, cancer de SNC, cancer de colon, cancer ovarian, cancer de prostată, leucemie, cancer pulmonar și limfom.

III. COMPUS (10) ȘI SĂRURILE ACESTUIA

Dezvăluite aici sunt compușii și sărurile aferente ale compusului (10) și procedeele de obținere a acestuia. Persoanele calificate în domeniu vor înțelege că principiile și conceptele generale descrise aici împreună cu compusul (1) și sărurile acestuia, inclusiv principiile și conceptele legate de tratamentele medicale și compozițiile farmaceutice, se aplică cu forță egală compușilor cu formula (10) și săruri ale acestora.

În unele variante de realizare, dezvăluite aici sunt compuși reprezentați prin formula (10):



în care R₁ și R₂ reprezintă în mod independent hidrogen, alchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, heterocicloalchil, heterocicloalchilalchil, aril, heteroaril, arilalchil, heteroarilalchil, alcoialchil, alcoxycarbonil, aralcoxi, aralchiltio, și radicali acil, în care atunci când R₁ reprezintă CH₂Ph, R₂ nu reprezintă CH₂-((2-CH₃)-Ph).

În unele variante de realizare, R₁ și R₂ sunt selectați independent din grupul constând din H, C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchilfenil, C₁₋₄ alchilfenilchetonă, C₁₋₄ benzil-piperazină, C₁₋₄ alchiltienil, C₁₋₄ alchilpiridinil, C₁₋₄ alchilizoxazolidinil, C₁₋₄ alchilmorfolinil, C₁₋₄ alchiltiazolil și C₁₋₄ alchilpirazinil în care C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchilfenil, C₁₋₄ alchilfenilketonă, C₁₋₄ benzil-piperazină, C₁₋₄ alchiltienil, C₁₋₄ alchilpiridinil, C₁₋₄ alchilisoxazolidinil, C₁₋₄ alchilmorpholinil, C₁₋₄ alchiltiazolil și C₁₋₄ alchilpirazinil sunt substituiți opțional cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, C₁₋₄ alchil perhalogenat, sau halo. În unele variante de realizare, R₁ și/sau R₂ este o grupare, arilalchil sau heteroarilalchil substituit sau nesubstituit. În unele variante de realizare, heteroarilalchil este selectat dintre C₁₋₄ alchilpirolil, C₁₋₄ alchilfuril, C₁₋₄ alchilpiridil, C₁₋₄ alchil-1,2,4-tiadiazolil, C₁₋₄ alchilpirimidil, C₁₋₄ alchiltienil, C₁₋₄ alchilizotiazolil, C₁₋₄ alchilimidazolil, C₁₋₄ alchiltetrazolil, C₁₋₄ alchilpirazinil, C₁₋₄ alchilpirimidil, C₁₋₄ alchilchinolil,

C₁₋₄ alchilisoquinolil, C₁₋₄ alchiltiofen, C₁₋₄ alchilbenzotienil, C₁₋₄ alchilizobenzofuril, C₁₋₄ alchilpirazolil, C₁₋₄ alchilindolil, C₁₋₄ alchilpurinil, C₁₋₄ alchilcarbazolil, C₁₋₄ alchilbenzimidazolil și C₁₋₄ alchilizoxazolil.

În unele variante de realizare, R₁ și/sau R₂ este un benzil opțional substituit cu unul sau mai mulți dintre următorii substituenți pe inelul benzil: X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂-C₄ alchil, -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, și C(O)OR^m; R^m și Rⁿ sunt independent selectați dintre hidrogen sau un C₁-C₄ alchil; și unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și X reprezintă un halogen, incluzând un atom de fluor, clor, brom sau iod, de preferință, fluor, clor sau brom, mai preferabil, fluor sau clor.

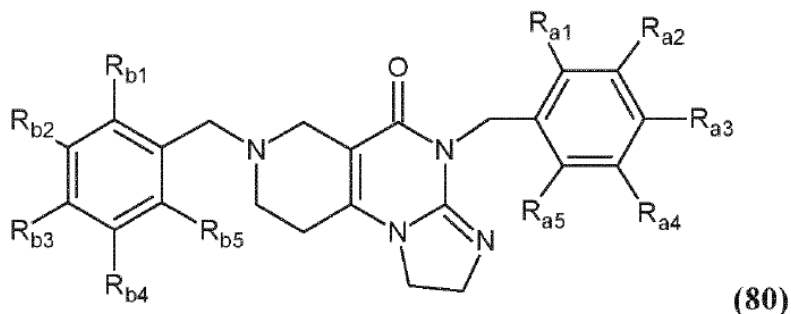
În unele variante de realizare, R₁ este selectat din grupul constând din H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(4-CF₃-Ph), CH₂-(4-F-Ph), CH₂-(4-Cl-Ph), CH₂-(OCH₃-Ph), CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-(2-tienil), CH₂-(3-tienil), CH₂-2-piridinil, CH₂-4-metil-2-tiazolil, CH₂-2-pirazinil, CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazină), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(3,4-di Cl-Ph), CH₂-(3,4-di F-Ph), CH₂-(3,5-di F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CH(OH)Ph, (4-F-Ph)-4-oxobutil, CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₂NH₂ și CD₂C₆D₅. În unele variante de realizare, R₂ este selectat din grupul constând din H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(4-CF₃-Ph), CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-((2-F)-Ph), CH₂-(2-tienil), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazină), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(2,4-di Cl-Ph), CH₂-(3,4-di Cl-Ph), CH₂-(3,4-di F-Ph), CH₂-(3,5-di F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂(2-CH₃, 4-F-Ph), CH₂-((4-OCH₃)-Ph), CH₂-(3-piridinil), CH₂-(3-izoxazolidinil), CH₂CH₂-(4-morfolinil), CH₂-(2-F, 4-CF₃-Ph), CH₂CH(OH)Ph, (CH₂)₃CO-4F-Ph, (4-F-Ph)-4-oxobutil, CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₂NH₂, și CD₂C₆D₅.

În unele variante de realizare, R₁ este un hidrogen. În unele variante de realizare, R₁ este o arilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare benzil sau feniletil. În unele variante de realizare, arilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, perhalogenat C₁₋₄ alchil, sau halo.

Într-o variantă de realizare, R₂ este un arilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare benzil sau feniletil. Într-o variantă de realizare, arilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, perhalogenat C₁₋₄ alchil, sau halo. Într-o variantă de realizare, arilalchil este substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halo, -CH₃, -CF₃, și -OCH₃. Într-o variantă de realizare, R₂ este un heterocicloalchilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare morfolinoalchil sau piperazinilalchil. Într-o variantă de realizare, R₂ este un heteroarilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o

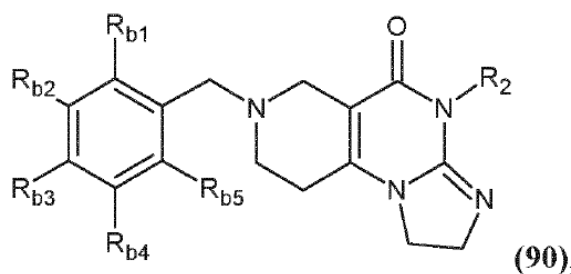
grupare isoxazolidinilmetil sau piridilmetil. Într-o variantă de realizare, heterocicloalchilalchil sau heteroarilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, C₁₋₄ alchil perhalogenat, sau halo. Într-o variantă de realizare, heterocicloalchilalchil sau heteroarilalchil este substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halo, -CH₃, -CF₃, și -OCH₃.

Într-o variantă de realizare a dezvoltării, compusul (10) are structura compusului (80):



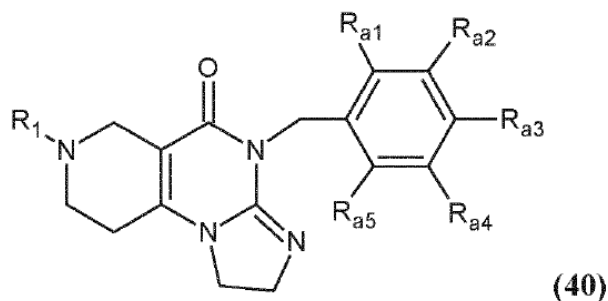
în care R_{a1}, R_{a2}, R_{a3}, R_{a4}, R_{a5}, R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, R_{b4} și R_{b5} sunt fiecare selectați independent din grupul format din X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CXH₂, -CX₂H, C₂-C₄ alchil, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m și C(O)OR^m; R^m și Rⁿ sunt independent selectați dintre hidrogen sau un C₁₋₄ alchil; și unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și X reprezintă un halogen.

Într-o variantă de realizare, compusul (10) are structura compusului (90)



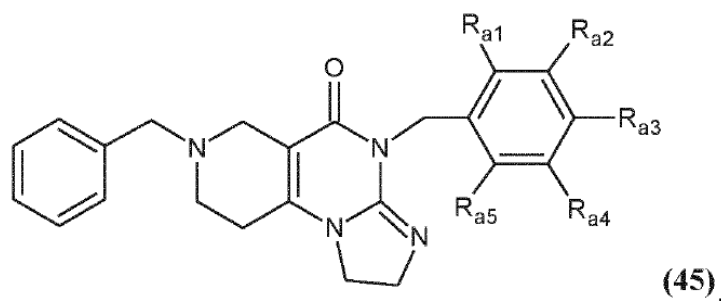
în care R₂ este definit mai sus, și în care R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, R_{b4}, și R_{b5} sunt fiecare selectați independent din grupul constând din X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂-C₄ alkyl, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m și C(O)OR^m; R^m și Rⁿ sunt independent selectate dintre hidrogen sau un C₁₋₄ alchil; și unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și X reprezintă un halogen.

Într-o variantă de realizare, compusul (10) are structura compusului (40)



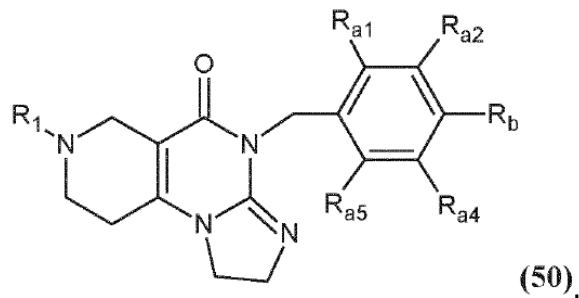
în care R_1 este definit mai sus, și în care R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , și R_{a5} sunt fiecare selectați independent din grupul constând din hidrogen, X, $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alkyl, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ și $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$; R^m și R^n sunt independent selectați dintre hidrogen sau un C_{1-4} alchil; și unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și X reprezintă un halogen. Într-o variantă de realizare, R_1 este hidrogen. Într-o variantă de realizare, R_1 este un arilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare benzil sau fenilet. Într-o variantă de realizare, arilalchil este substituit cu C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchil alcoxil, hidroxil, perhalogenat C_{1-4} alchil, sau halo. Într-o variantă de realizare, benzil este substituit cu unul sau mai mulți halogeni. Într-o variantă de realizare, benzil este substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, și $-\text{OCH}_3$. Într-o variantă de realizare, benzil este substituit cu un substituent halogen, de *exemplu*, un substituent fluor în poziția orto sau para. Într-o variantă de realizare, benzil este substituit cu doi substituenți halogeni, de *exemplu*, substituenți fluor cu ambele poziții meta.

Într-o variantă de realizare, compusul (40) are structura compusului (45):



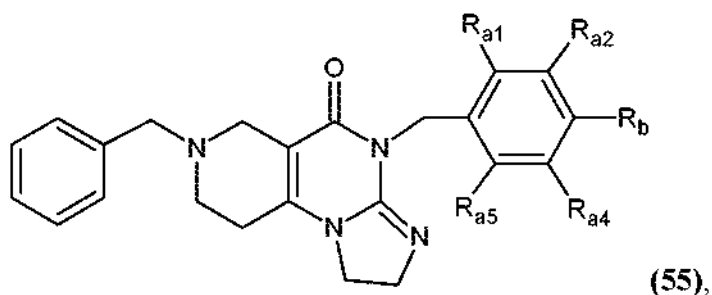
în care R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , și R_{a5} sunt așa cum au fost definiți mai sus. Într-o variantă de realizare, benzil este substituit cu unul sau mai mulți halogeni. În unele variante de realizare, benzil este substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, și $-\text{OCH}_3$. Într-o variantă de realizare, R_{a1} sau R_{a5} este un halogen, de *exemplu*, fluor. Într-o variantă de realizare, atât R_{a2} sau R_{a3} sunt halogeni, de *exemplu*, fluor, substituenți.

Într-o variantă de realizare, compusul (10) are structura compusului (50)



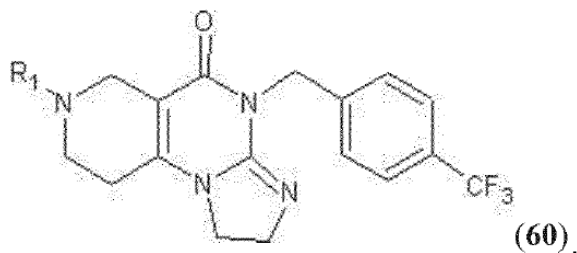
în care R₁ este definit mai sus, și în care R_b este selectat din grupul constând din X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂-C₄ alkyl, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m și C(O)OR^m; R^m și Rⁿ sunt independent selectați dintre hidrogen sau un C₁₋₄ alchil; și unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și X reprezintă un halogen și în care R_{a1}, R_{a2}, R_{a4} și R_{a5} sunt fiecare selectați independent din grupul constând din hidrogen, 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^m-Rⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m și C(O)OR^m; R^m și Rⁿ sunt independent selectați dintre hidrogen sau un C₁₋₄ alchil; și unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și X reprezintă un halogen. Într-o variantă de realizare, R₁ este hidrogen. Într-o variantă de realizare, R₁ este un arilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare benzil sau feniletil. Într-o variantă de realizare, arilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, perhalogenat C₁₋₄ alchil, sau halo. Într-o variantă de realizare, R_b este selectat din grupul constând din halo, -CH₃, -CF₃, și -OCH₃. Într-o variantă de realizare, unul sau mai mulți dintre R_{a1}, R_{a2}, R_{a4} și R_{a5} este selectat din grupul constând din halo, -CH₃, -CF₃ și -OCH₃. Într-o variantă de realizare, R_{a1}, R_{a2}, R_{a4} și R_{a5} sunt hidrogen și R_b este selectat din grupul constând din halo, -CH₃, -CF₃ și -OCH₃. Într-o variantă de realizare, R_b este un halogen, de *exemplu*, fluor și R_{a1} este metil. Într-o variantă de realizare, R_b este un fluor sau clor, și R_{a2} un fluor sau clor. Într-o variantă de realizare, R_b este CF₃. Într-o variantă de realizare, R_b este -OCH₃. Într-o variantă de realizare, R_b este clor și R_{a1} este clor.

Într-o altă variantă de realizare a dezvăluirii, compusul (50) are structura compusului (55):



În care R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , R_{a5} , și R_b sunt așa cum au fost definiți mai sus. Într-o variantă de realizare, R_b este selectat din grupul constând din halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, și $-\text{OCH}_3$. Într-o variantă de realizare, unul sau mai mulți dintre R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} și R_{a5} este selectat din grupul constând din halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ și $-\text{OCH}_3$. Într-o variantă de realizare, R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} și R_{a5} sunt hidrogen și R_b este selectat din grupul constând din halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ și $-\text{OCH}_3$. Într-o variantă de realizare, R_b este un halogen, de *exemplu*, fluor și R_{a1} este metil. Într-o variantă de realizare, R_b este fluor sau clor, și R_{a2} este fluor sau clor. Într-o variantă de realizare, R_b este CF_3 . Într-o variantă de realizare, R_b este OCH_3 . Într-o variantă de realizare, R_b este clor și R_{a1} este clor.

În altă variantă de realizare a dezvăluirii, compusul (10) are structura compusului (60)



În unele variante de realizare, R_1 este un hidrogen. În unele variante de realizare, R_1 este o arilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare benzil sau fenilet. În unele variante de realizare, R_1 este sau un heterocicloalchilalchil nesubstituit substituit. sau substituit sau un heteroarilalchil nesubstituit, cum ar fi o CH_2 -(2-tienil), CH_2 -(3-tienil), CH_2 -2-piridinil, CH_2 -3-piridinil, CH_2 -4-metil-2-tiazolil, CH_2 -2-pirazinil, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ (4-N-benzil-piperazină), CH_2 -(3-izoxazolidinil), și CH_2CH_2 -(4-morfolinil). Într-o variantă de realizare, arilalchil este substituit cu C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchil alcoxil, hidroxil, perhalogenat C_{1-4} alchil, sau halo. Într-o variantă de realizare, benzil este substituit cu unul sau mai mulți halogeni. În unele variante de realizare, benzil este substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halogen (de exemplu, fluor) $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, și $-\text{OCH}_3$. Într-o variantă de realizare, benzil este substituit în poziția para cu un substituent selectat din grupul constând din halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$

de 3-6 ore dă compusul tricilic (**10**). Într-o variantă a acestei scheme, piperidona protejată cu N-BOC (**61**) este convertită prin aceleași metode în compus protejat cu BOC (**65**), care este tratat cu HCl în dioxan pentru a îndepărta grupul BOC și apoi transformat în baza liberă a (**66**) cu IN NaOH cu extracție cu clorură de metilen. Tratatamentul ulterior al (**66**) cu o halogenură (**67**) sau epoxid (**70**) oferă compusul dorit (**10**).

Produsele brute pot fi purificate prin cromatografie în coloană eluând cu clorură de metilen: metanol sau prin HPLC utilizând acetonitril:TFA:H₂O pentru a produce produsele finale fie ca baze libere sau ca săruri TFA. Tratatamentul bazelor libere cu HCl în dioxan sau liofilizarea sărurilor TFA generează produsele (**10**) sub formă de săruri HCl sau TFA. Alternativ, baza liberă poate fi tratată cu un alt acid anorganic sau organic pentru a forma alte săruri, selectate în general dintre cele cunoscute ca fiind săruri acceptabile farmaceutic. Sărurile compusului (**10**) sunt de obicei solide și exemplele au fost cristalizate din etanol sau din alți solvenți pentru a da cristale de înaltă calitate. Structura triciclică a fost confirmată definitiv în cazul compusului (**1**) printr-o structură cristalină cu raze X și RMN.

Compus descris aici poate fi utilizat, cu sau fără un linker aminoalchil (de exemplu, compusul (**33**)), pentru a identifica molecule (de *exemplu*, proteine) care interacționează cu ele într-un context celular. Expresia acestor ținte de legare poate fi utilizată pentru a prezice răspunsul la compusul (**1**) (ONC201) sau la analogii săi (adică servesc drept biomarkeri). În plus, acești compuși pot fi utilizați pentru depistarea compușilor anticanceroși fără legătură structurală utilizând teste de concurență cunoscute în domeniu pentru a identifica medicamente capabile să concureze interacțiunea țintă cu o afinitate mai mare. În plus, aceste molecule pot avea proprietăți medicamentoase care creează îmbunătățiri terapeutice sau permit aplicații terapeutice suplimentare prin modificarea proprietăților medicamentului incluzând, dar fără a se limita la farmacocinetică, potență, siguranță, biodistribuire sau metabolism.

EXEMPLE DE COMPUS (**10**)

e)

Nr.	Număr 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-tienil)

(continuare)

Nr.	Număr ONC	R ₁	R ₂
16	ONC904	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph
17	ONC905	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ (4-N-benzil-piperazină)
18	ONC906	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-di F-Ph)
19	ONC907	H	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
20	ONC908	CH ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
21	ONC909	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
22		CH ₂ CH ₂ -(4-N-benzil-pipenzină)	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-izoxazolidinil)
36	ONC224	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ -(4-morfolinil)
37	ONC223	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CH ₃ -Ph)
38	ONC221	H	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
73	ONC227	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
72	ONC225	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F, 4-CF ₃ -Ph)
74	ONC228	CH ₂ -(4-F-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
75	ONC229	CH ₂ -(OCH ₃ -Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
76	ONC230	(4-F-Ph)-4-oxobutil	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
77	ONC231	CH ₂ - 3-piridil	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
78	ONC232	CH ₂ -4-metil-2-tiazolil	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
79	ONC233	CH ₂ -2-pirazinil	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
81	ONC234	CH ₂ -(3,4-di Cl-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
82	ONC235	CH ₂ -(4-Cl-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)

(continuare)

Nr.	Număr ONC	R ₁	R ₂
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)

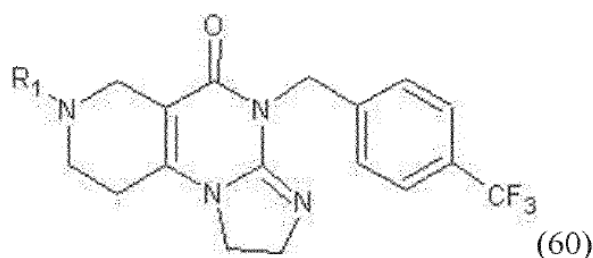
Așa cum este descris în exemplul 12 de mai jos, compusul (**1**) cu un linker aminoalchil (adică, compusul (**33**)) a fost utilizat pentru a identifica proteinele care interacționează cu compusul (**1**). S-a constatat că compusul (**1**) interacționează cu proteinele implicate în metilarea ARNm a N6-metil-adenozinei (m⁶A). Proteinele care sunt implicate în modificarea epigenetică a ARNm m⁶A le includ pe cele din Tabelul 1. Aceste proteine includ pe cele care metilează ARNm (scriitori de ARN), cum ar fi METTL3, METTL14, WTAP și KIAA1429; cei care demetilează ARNm m⁶A (radiatori de ARN), cum ar fi FTO și ALKBH5; precum și cele care recunosc în mod specific ARN m⁶A (cititori de ARN), cum ar fi YTHDF3, YTHDF2, YTHDF1, YTHDC1 și YTHDC2.

Tabelul 1: proteine de metilare a ARNm m⁶A

Cititori de ARN
YTHDF3
YTHDF2
YTHDF1
YTHDC 1
YTHDC2
Scriitori de ARN
METTL3
METTL14
WTAP
KIAA1429
Ștergători de ARN
FTO
ALKBH5

V. COMPOZIȚII

Dezvăluite aici sunt compoziții farmaceutice care cuprind compuși cu formula (**60**):



În care R_1 este selectat din grupul constând dintr-un un benzil substituit sau nesubstituit, C_{1-4} alchil alchilfenil, H, C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchil alchilfenilcetonă, C_{1-4} benzil-piperazina, C_{1-4} alchiltienil, C_{1-4} alchilpiridinil, C_{1-4} alchilizoxazolidinil, C_{1-4} alchilmorfolinil, C_{1-4} alchiltiazolil și C_{1-4} alchilpirazinil în care C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchilfenil, C_{1-4} alchilfenilcetonă, C_{1-4} benzil-piperazină, C_{1-4} alchiltienil, C_{1-4} alchilpiridinil, C_{1-4} alchilizoxazolidinil, C_{1-4} alchilmorfolinil, C_{1-4} alchiltiazolil și C_{1-4} alchilpirazinil sunt opțional substituiți cu C_{1-4} alchil, alcoxi C_{1-4} , hidroxil, C_{1-4} alchil perhalogenat sau halogen și sărurile lor acceptabile farmaceutic. Compoziția farmaceutică din prezenta invenție cuprinde un compus conform invenției, adică un compus cu formula (60) în care R_1 este un benzil nesubstituit.

Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde o sare acceptabilă farmaceutic a compusului.

Într-o variantă de realizare, sarea este o mono-sare acceptabilă farmaceutic a compusului.

Într-o variantă de realizare, sarea este o di-sare acceptabilă farmaceutic a compusului. Într-o variantă de realizare, sarea este o mono- sau multi-sare acceptabilă farmaceutic (de *exemplu*, o di-sare sau tri-sare) a acesteia selectată din grupul constând din clorhidrat, bromhidrat, hidrogensulfat, sulfați, fosfați, fumarati, succinați, oxalați și lactați, bisulfați, hidroxil, tartrat, nitrat, citrat, bitartrat, carbonat, malat, maleat, fumarat sulfonat, metilsulfonat, formiat, acetat și carboxilat. Într-o variantă de realizare, sarea este o sare acceptabilă farmaceutic selectată din grupul constând din p-toluen-sulfonat, benzensulfonat, citrat, metansulfonat, oxalat, succinat, tartrat, fumarat și maleat. Într-o variantă de realizare, sarea este o sare acceptabilă farmaceutic selectată din grupul constând din amoniu, sodiu, potasiu, calciu, magneziu, zinc, litiu și/sau cu contra-ioni, cum ar fi contra-ioni metilamino, dimetilamino, dietilamino și trietilamino. Într-o variantă de realizare, sarea este a. sare di-clorhidrat sau o sare di-bromhidrat a compusului.

Compusul **(1)** are aceeași structură chimică care ar fi dezvăluită prin analiza structurală (de *exemplu*, RMN, difracție cu raze X) a compusului NSC 350625, disponibil de la National Cancer Institute's Developmental Therapeutics Program Repository.

Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică include o di-sare (de *exemplu*, o sare di-clorhidrat) a compusului conform invenției (*adică.*, Un compus cu formula **(60)** în care R_1 este un benzil nesubstituit), sau un analog al acestuia. Sărurile (de *exemplu*, di-sărurile sau tri-sărurile) unui analog al compusului **(60)** pot fi preparate dintr-un analog al compusului **(60)**, care poate fi sintetizat așa cum este descris aici sau utilizând metodologia sintetică chimică standard cunoscută de o persoană cu abilitate obișnuită în domeniu.

Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică include cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic. Purtători acceptabili farmaceutic adecvați pot include, dar nu se limitează la aceia care se găsesc în Handbook of Pharmaceutical Excipients, ediția a 7-a, editat de Raymond C. Rowe și colab., American Pharmaceutical Association, Washington, SUA și Pharmaceutical Press, Londra; și edițiile anterioare. Purtători acceptabili farmaceutic exemplificativi, metodele de realizare a compozițiilor farmaceutice și diferite forme de dozare, precum și modurile de administrare sunt binecunoscute în domeniu, de exemplu, așa cum este detaliat în Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, editat de Larry L. Augsburger și Stephen W. Hoag., Londra: Informa Healthcare, 2008; și în LV Allen, Jr. și colab., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, ediția a 8-a, Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; AR Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, ediția a 21-a, 2005, în special capitolul 89; și JG Hardman și colab., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill Professional, ediția a 10-a, 2001.

Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică este formulată pentru administrare oculară. Într-o variantă de realizare, compozițiile farmaceutice sunt formulate pentru administrare topică. Într-o variantă de realizare, compozițiile farmaceutice sunt formulate sub formă de picături, unguente sau lichide. Într-o variantă de realizare, compozițiile farmaceutice includ purtători farmaceutici convenționali cum ar fi baze apoase, pulverulente sau uleioase, agenți de îngroșare sau altele asemenea.

În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică este o formulare pentru administrare intravenoasă. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă cuprinde un compus conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia dizolvată într-un solvent. Într-o variantă de realizare, solventul cuprinde apă. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include compusul sau sarea acestuia într-o concentrație de aproximativ 0,05, aproximativ 0,25, aproximativ 0,5, aproximativ 2,5, aproximativ 5, aproximativ 25 sau aproximativ 50 mg/ml. Într-o variantă de realizare, formularea

intravenoasă include compusul sau sarea acestuia într-o concentrație de la aproximativ 0,05, 0,5 sau 5 mg/ml până la aproximativ 1, 10 sau 100 mg/ml. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include de la aproximativ 0,005% 0,05% sau 0,5% până la aproximativ 0,1%, 1% sau 10% din compus sau sarea acestuia. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include aproximativ 0,05%, 0,5% sau 5% din compus sau sarea acestuia. În unele variante de realizare, formularea intravenoasă include o concentrație mai mare sau mai mică de compus sau sare a acestuia.

În unele variante de realizare, formularea intravenoasă are un pH de aproximativ 3. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă este ajustată la pH 3 cu un tampon fosfat. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include dextroză sau clorură de sodiu. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă care include compusul sau sarea acestuia într-o concentrație de aproximativ 5 mg/ml și pH 3 și formează o soluție stabilă. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include compusul sau sarea acestuia într-o concentrație de aproximativ 5 mg/ml și pH <5 și formează o soluție stabilă. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include compusul sau sarea acestuia și unul sau mai mulți antioxidanți. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include un amestec de sare mono- și di-clorhidrat a compusului. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include compusul sau sarea acestuia ca soluție de 1% într-o concentrație de aproximativ 10 mg/ml. De exemplu, formularea intravenoasă este o soluție cu un pH de aproximativ 3,3. Într-o variantă de realizare, pH-ul este mai mic de 4,0.

Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică include în plus un purtător acceptabil farmaceutic. Într-o variantă de realizare, un purtător acceptabil farmaceutic adecvat include un ulei. Într-o variantă de realizare, un purtător acceptabil farmaceutic adecvat include apă sterilă. Într-o variantă de realizare, un purtător acceptabil farmaceutic adecvat include un purtător apos. În unele variante de realizare, formularea intravenoasă include dextroză și/sau sodiu.

Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă cuprinde compusul conform invenției sau o sare di-clorhidrat a acestuia dizolvată în apă la 25 mg/ml. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă este ajustată la pH 3 cu tampon fosfat. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include dextroză sau clorură de sodiu. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include o concentrație mai mare sau mai mică de sare di-clorhidrat a compusului conform invenției. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include compusul conform invenției sau o sare di-clorhidrat a acestuia într-o

concentrație de aproximativ 5 mg/ml. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include compusul sau o sare di-clorhidrat a acestuia într-o concentrație de aproximativ 5 mg/ml și pH 3 formează o soluție stabilă. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include compusul sau o sare di-clorhidrat a acestuia într-o concentrație de aproximativ 5 mg/ml și pH <5 și formează o soluție stabilă. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include compusul sau o sare di-clorhidrat a acestuia și unul sau mai mulți antioxidanți. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include un amestec de sare mono- și di-clorhidrat a compusului conform invenției. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include compusul conform invenției sau o sare di-clorhidrat a acestuia ca soluție de 1% într-o concentrație de aproximativ 10 mg/ml. De exemplu, formularea intravenoasă este o soluție cu un pH de aproximativ 3,3. Într-o variantă de realizare, pH-ul este mai mic de 4,0.

Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include de la aproximativ 0,5% la aproximativ 10% (sau de la aproximativ 5 mg/ml până la aproximativ 100 mg/ml) de compus (60) sau o di-sare a acestuia. Într-o variantă de realizare, formularea intravenoasă include de la aproximativ 5% (sau aproximativ 50 mg/ml) de compus conform invenției sau o di-sare a acestuia. Într-o variantă de realizare, viteza de perfuzie intravenoasă poate fi încetinită pentru a reduce efectele secundare ale compusului sau o di-sare a acestuia.

Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 0,1-99% dintr-o sare a compusului conform invenției; și un purtător acceptabil farmaceutic, de exemplu, un ulei sau o apă sterilă sau alți purtători apoși. Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde o mono sau di-sare a compusului conform invenției într-un interval de la aproximativ 5% la aproximativ 50% pentru formele de dozare orale.

În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică include un antioxidant. Antioxidanții adecvați includ: derivați ai acidului ascorbic, cum ar fi acidul ascorbic, acidul eritorbic, ascorbatul de sodiu, derivații tiolului, cum ar fi tioglicerolul, cisteina, acetilcisteina, cistina, ditoritritol, ditiotritol, glutatone, tocoferoli, hidroxianizol butilat (BHA), butilat hidroxianizol (BHA) săruri ale acidului sulfuros, cum ar fi sulfatul de sodiu, bisulfatul de sodiu, acetona bisulfatul de sodiu, metabisulfatul de sodiu, sulfatul de sodiu, formaldehida sulfoxilatul de sodiu și tiosulfatul de sodiu, acidul nordihidroguaiaretic. Trebuie remarcat faptul că antioxidanții utilizați pentru formulări apoase includ de obicei: sulfat de sodiu, metabisulfat de sodiu, sulfoxilat de formaldehidă de sodiu și acid ascorbic și combinații ale acestora, în timp ce antioxidanții utilizați în soluții pe bază de ulei, solvenți organici, includ hidroxitoluen butilat

(BHT), hidroxianisol butilat (BHA) și galat de propil și combinații ale acestora. În alte variante de realizare, un antioxidant poate fi unul sau mai mulți dintre flavanoizi, o izoflavonă, monotioglicerol, L-cisteină, acid tioglicolic, α -tocoferol, 6-palmitat de acid ascorbic, acid dihidrolipoic, hidroxitoluen butilat (BHT), hidroxianisol butilat (BHA), vitamina E, galat de propil, β -caroten, acid ascorbic. Antioxidanții pot fi utilizați în mod obișnuit în aproximativ 0,1% până la 1,0% din greutate, mai tipic în jur de 0,2%.

Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică include compusul conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și cel puțin un alt agent terapeutic. De exemplu, celălalt agent terapeutic este selectat din grupul constând din analogi hormonal și antihormoni, inhibitori ai aromatazei, agonști și antagonști LHRH, inhibitori ai factorilor de creștere, anticorpilor factorului de creștere, anticorpilor receptorului factorului de creștere, inhibitorilor tirozin kinazei; antimetaboliți; antibiotice antitumorale; derivați de platină; agenți de alchilare; agenți antimitotici; inhibitori ai tubulinei; inhibitori PARP, inhibitori topoizomerazici, inhibitori serină/treonin kinază, inhibitori tirozin kinază, inhibitori de interacțiune proteică, inhibitori RAF, inhibitori MEK, inhibitori ERK, inhibitori IGF-1R, inhibitori ai receptorilor ErbB, analogi ai rapamicinei, inhibitori BTK, inhibitori CRM1 (de exemplu, KPT185), modulatori P53 (de exemplu, Nutlins), antiangiogenici (de exemplu, axitinib, aflibercept, sorafenib și regorafenib), amifostin, anagrelid, clodronat, filgrastin, interferon, interferon alfa, leucovorin, rituximab, procarbazină, levamisol, mesna, mitotan, pamidronat și porfimer, 2-clorodesoxiadenozină, 2-fluorodoxi-citidină, 2-metoxiestradiol, 2C4,3-aletină, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamptotecină, 16-aza-epotilonă B, A 105972, A 204197, abirateronă, aldesleukină, alitretinoin, allovectin-7, altretamină, alvocidib, amonafidă, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquonă, apomină, aranoză, arglabină, arzoxifen, atamestan, auristatin PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitu mab), 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, azacitidină, azaepotilonă B, azonafidă, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR- 3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrat biricodar, BCX-1777, BKM-120, bleocină, 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, acid bleomicinic, bleomicină A, bleomicină B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostallicin, busulfan, BYL-719, promedicament CA-4, CA-4,

CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamidă, capecitabină, carboxiflatatoplatină, CC1-77, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefiximă, ceflatonină, ceftriaxonă, celecoxib, celmoleucină, cemadotină, CH4987655/RO-4987655, clorotrianisen, cilengitidă, ciclosporină, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabină, colchicină, combretastatină A4, inhibitori COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficină 52, CTP-37, Anticorpi monoclonali CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicină, citarabină, D 24851, decitabină, deoxorubicină, dezoxirbicină, deoxicoformicină, depsipeptidă, desoxipotilonă B, dexametazonă, dexrazoxanet, dietilstilbestrol, diflomotecan, didox, DMDC, dolastatin 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotid, efaproxiral, eflornitină, inhibitori EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurină, enzalutamidă, elsamitrucină, epotilonă B, epratuzumab, ER-86526, erlotinb, ET-18-OCH₃, etinilcitidină, etinilestradiol, exatecan, exatecan mesilat, exemestan, exisulind, fenretinidă, figitumumab, floxuridină, acid folic, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestan, fotemustină, galarubicin, maltolat de galium, gefinitib, gemtuzumab, gimatecan, glufosfamidă, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GD C-0068, GDC-0349, GDC-0879, imunogen G17DT, GMK, GPX-100, vaccinuri gp100-peptidice, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herceptină, hexametilmelamină, histamină, homoharringtonină, acid hialuronic, hidroxiuree, hidroxiprogesteron caproat, ibandronat, ibrutinib, ibritumomab, idatrexate, idenestrol, IDN-5109, inhibitori IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), imunol, indisulam, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-2b pegilat, interleukină-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatin, irofulven, izohomohalichondrin-B, izoflavonă, izotretinoin, ixabepilonă, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrogeni conjugați, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatină, leflunomidă, lenograstim, leuprolidă, leuporelină, lexidronam, LGD-1550, linezolid, lutetiu texafirină, lometrexol, losoxantronă, LU 223651, lurtotecan, LY-S6A KT1, LY-2780301, mafosfamidă, marimastat, mechloroetamină, inhibitori MEK, MEK-162, metiltestosteron, metilprednisolonă, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGv, midostaurină, acid minodronic, mitomicină, mivobulină, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf în gadoliniu, MS-209, MS-275, MX6, neridronat, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulid, nitroglicerină, nolatrexed, norelin, N-acetilcisteină, 06-benzilguanină, oblimersen, omeprazol, oncofag, oncoVEXGM-CSF, ormiplatină, ortataxel, anticorpi OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticorpi 4-1BB,

oxantrazol, estrogen, panitumumab, patupilonă, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticorpi PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel stabilizat cu albumina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosină, alcool perilic, pertuzumab, inhibitori PI3K, inhibitori PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-51 85426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatină, pivaloiloximetilbutirat, pixantronă, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicină, acid poliprenic, porfiromicină, predisonă, prednisolonă, chinamed, chinupristin, R115777, RAF-265, ramosetron, ranpirnază, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, analogi de rebeccamicină, inhibitori ai receptorului tirozin kinazei (RTK), regorafenib, revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxină, rhu-MAb, rinfabat, risedronat, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazonă, rubitecan, R-flurbiprofen, RX-0201, S-9788, sabarubicin, SAHA, sargramostim, satraplatin, 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, spiroplatină, squalamină, acid suberanilohidroxamic, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalină, talaporfin, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexină, tazaroten, tegafur, temozolamidă, tesmilifen, testosteron, propionat de testosteron, tesmilifen, tetraplatină, tetrodotxină, tezacitabină, talidomidă, theralux, terarubicină, timalfasină, timectacină, tiazofurină, tipifarnib, tirapazamină, tocladesină, tomudex, toremofină, trabectedină, TransMID-107, acid transretinic, traszutumab, tremelimumab, tretinoină, triacetiluridină, triapină, triciribină, trimetrexat, TLK-286TXD 258, tykerb / tyverb, urocidin, valrubicin, vatalanib, vincristine, vinflunine, virulizin, WX-UK1, WX-554, vectibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosuquidar și combinații ale acestora.

Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde un hormon analog, un antihormon sau ambii selectați din grupul constând din tamoxifen, toremifen, raloxifen, fulvestrant, megestrol acetat, flutamidă, nilutamidă, bicalutamidă, aminoglutetimidă, ciproteronă acetat, finasteridă, acetat de buserelin, fludrocortizon, fluoximesteron, medroxi-progesteron, octreotid și combinații ale acestora. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți agoniști și/sau antagoniști LHRH selectați din grupul constând din acetat de goserelină, acetat de luprolidă, pamoat de triptorelină și combinații

ale acestora și în care antagoniștii LHRH sunt selectați din grupul format din Degarelix, Cetrorelix, Abarelix, Ozarelix, Degarelix și combinații ale acestora. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți inhibitori ai factorului de creștere selectați din grupul constând din inhibitori ai: factorului de creștere derivat din trombocite (PDGF), factorului de creștere a fibroblastelor (FGF), factorului de creștere endotelial vascular (VEGF), factorului de creștere epidermic (EGF), factorii de creștere asemănători insulinei (IGF), factorul de creștere epidermică umană (HER) și factorul de creștere a hepatocitelor (HGF). Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți inhibitori ai factorului de creștere epidermică umană selectat din grupul constând din HER2, HER3 și HER4. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți inhibitori ai tirozin kinazei selectați din grupul constând din cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib și trastuzumab și combinații ale acestora. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți inhibitori de aromatază selectați din grupul constând din anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestan, atamestan și combinații ale acestora. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți antimetaboliți care sunt antifolați selectați din grupul constând din analogi de metotrexat, raltitrexed și pirimidină. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți antimetaboliți care sunt analogi pirimidinici selectați din grupul constând din 5-fluorouracil, capecitabină și gemcitabină. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți antimetaboliți care sunt analogi de purină și/sau adenzină selectați din grupul constând din mercaptopurină, tioguanină, cladribină și pentostatină, citarabină, fludarabină și combinații ale acestora. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai multe antibiotice antitumorale selectate din grupul constând din antracicline, doxorubicină, daunorubicină, epirubicină și idarubicină, mitomicină-C, bleomicină, dactinomicină, plicamicină, streptozocină și combinații ale acestora. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți derivați de platină selectați din grupul constând din cisplatină, oxaliplatină, carboplatină și combinații ale acestora. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți agenți de alchilare selectați din grupul constând din estramustin, mecloretamină, melfalan, clorambucil, busulfan, dacarbazin, ciclofosamidă, ifosfamidă, temozolomidă, nitrozoree și combinații ale acestora. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde nitrozoree selectate din grupul constând din carmustin, lomustin, tiotepa și combinații ale acestora. Într-o variantă de

realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde agenți antimitotici selectați din grupul constând din alcaloizi Vinca și taxani. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți taxani selectați din grupul constând din paclitaxel, docetaxel și combinații ale acestora. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți alcaloizi Vinca selectați din grupul constând din vinblastină, vindesină, vinorelbin, vincristină și combinații ale acestora. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți inhibitori de topoizomereză care sunt epipodofilotoxine. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde una sau mai multe epipodofilotoxine selectate din grupul constând din etopozidă și etopofos, tenipozidă, amsacrin, topotecan, irinotecan, mitoxantron și combinații ale acestora. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți inhibitori ai serinei/treonine kinazei selectați din grupul format din inhibitori PDK 1, inhibitori B-Raf, inhibitori mTOR, inhibitori mTORC1, inhibitori PI3K, inhibitori duali mTOR/PI3K, inhibitori STK 33, inhibitori AKT, inhibitori PLK 1, inhibitori ai CDK, inhibitori ai Aurora kinazei și combinații ale acestora. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți inhibitori ai tirozin kinazei care sunt inhibitori PTK2/FAK. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți inhibitori de interacțiune proteică selectați din grupul constând din IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX și combinații ale acestora. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți analogi de rapamicină selectați din grupul constând din everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus și combinații ale acestora. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți agenți terapeutici selectați din grupul constând din amifostină, anagrelid, clodronat, filgrastină, interferon, interferon alfa, leucovorină, rituximab, procarbazină, levamisol, mesna, mitotan, pamidronat și porfimer și combinații ale acestora. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde unul sau mai mulți agenți terapeutici selectați din grupul constând din 2-clorodesoxiadenozină, 2-fluorodoxi-Cltidină, 2-metoxiestradiol, 2C4,3-aletină, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamptotecină, 16-aza-epotilonă B, A 105972, A 204197, abirateronă, aldesleukină, alitretinoină, alovectină-7, altretamină, alvocidib, amonafidă, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquone, aranoză, arglabină, arzoxifen, atamestan, atrasentan, auristatin 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, azacytidine, azaepothilone B, azonafide, BAY-43-9006, BAY 80-6946,

BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrat biricodar, BCX-1777, BKM-120, bleocin, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-66 3513, 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, acid bleomicinic, bleomicină A, bleomicină B, brivanib, bryostatin-1, bortezomib, brostallicin, busulfan, BYL-719, promedicament CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamidă, capecitabină, carboxifilat CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefiximă, ceflatonină, ceftriaxonă, celecoxib, celmoleucină, cemadotină, CH4987655/RO-4987655, clorotrianisen, cilengitidă, ciclosporină, CDA-II, CDC-39, CKD-602, CKI-27, clofarabină, colchicină, combretastatină A4, inhibitori COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficină 52, CTP-37, CTLA-4 anticorpi monoclonali, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicină, citarabină, D 24851, decitabină, deoxorubicină, dezoxirbicină, deoxicoformicină, depsipectidă, desoxepotilonă B, dexametazonă, dexrazoxanet, dietilstilbestrol, diflomotecan, diflomotecan oranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotidă, efaproxiral, eflornitină, inhibitori EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurină, enzalutamidă, elsamitrucină, epotilonă B, epratuzumab, ER-865 18-0CH₃, etinilcitidină, etinilestradiol, exatecan, exatecan mesilat, exemestan, exisulind, fenretinidă, figitumumab, floxuridină, acid folic, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestan, fotemustină, galarubicin, galarubicin, galarubicin, -100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, imunogen G17DT, GMK, GPX-100, gp100-peptide vaccinuri, GSK- 5126766, GSK-690693, GSK-112021₂(trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herceptin, hexamină, hexamină homoharringtonină, acid hialuronic, hidroxiuree, hidroxiprogesteron caproat, ibandronat, ibrutinib, ibritumomab, idatrexat, idenestrol, IDN-5109, I Inhibitori GF-1R, IMC-1C11, IMC-A1₂(cixutumumab), imunol, indisulam, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-2b pegilat, interleukină-2, INK-1117, INK-128, INSM- 18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatin, irofulven, isohomohalichondrin-B, izoflavonă, isotretinoin, ixabepilone, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrogeni conjugați, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, lob-Kap-24 leflunomidă, lenograstim, leuprolidă, leuporelină, lexidronam, LGD-1550, linezolid, lutetiu texafirină, lometrexol, losoxantronă, LU 223651, lurtotecan, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamină, MEKORMET, MIMORMET, metilprednisolon, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX1379, MGV, midostaurină, acid minodronic, mitomicină, mivobulină, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf în gadolinium, MS -209,

MS-275, MX6, neridronat, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulid, nitroglicerină, nolatrexed, norelină, N-acetilcisteină, 06-ben zilguanină, oblimersen, omeprazol, oncofag, oncoVEXGM-CSF, ormiplatină, ortataxel, anticorpi OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticorpi 4-1BB, oxantrazol, estrogen, panitumumab, patupilon, pegfilgrast 31, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, PD-1 anticorpi, PEG-paclitaxel, paclitaxel stabilizat cu albumina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosină, alcool perilic, pertuzumab, inhibitori PI3K, inhibitori PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatină, pivaloiloximetilbutirat, pixantronă, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicină, acid poliprenic, porfiromicină, prednison, prednisolon, quinamed, R11-r55 ranpirnază, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, analogi de rebeccamicină, inhibitori ai receptorului tirozin kinazei (RTK), revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, r hizoxin, rhu-MAb, rinfabat, risedronat, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazonă, rubitecan, R-flurbiprofen, RX-0201, S-9788, sab, SAHA, sargramostim, satraplatin, 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, spiroplatină, squalamină, acid suberanilohidroxic, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalină, talaporf în, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexin, tazaroten, tegafur, temozolamidă, tesmilifenă, testosteron, propionat de testosteron, tesmilifenă, tetraplatină, tetrodotoxină, tezacitabină, talidomidă, theralux, terarubicină, timalfasină, timectacină, tiazofurină, tipifarnib, tirapazamină, transidin, traszutumab, tremelimumab, tretinoină, triacetiluridină, triapină, triciribină, trimetrexat, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocidină, valrubicină, vatalanib, vincristină, vinflunină, virulizină, WX-UK1, WX-554, vectibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosuquidar și combinații ale acestora. 2-clorodesoxiadenozină, 2-fluorodoxi-citidină, 2-metoxiestradiol, 2C4,3-aletină, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamptotecină, 16-aza-epotilonă B, A 105972, A 204197, abirateronă, aldesleukină, alitretinoin, allovectin-7, altretamină, alvocidib, amonafidă, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquonă, apomină, aranoză, arglabină, arzoxifen, atamestan, auristatin PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitu mab), 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, azacitidină, azaepotilonă B, azonafidă, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR- 3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrat biricodar, BCX-1777, BKM-120, bleocină, 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, acid bleomicinic, bleomicină A, bleomicină B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostallicin, busulfan, BYL-719, promedicament CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamidă, capecitabină, carboxifalatoptatină, CC1-77, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefiximă, ceflatonină, ceftriaxonă, celecoxib, celmoleucină, cemadotină, CH4987655/RO-4987655, clorotrianisen, cilengitidă, ciclosporină, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabină, colchicină, combretastatină A4, inhibitori COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficină 52, CTP-37, Anticorpi monoclonali CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicină, citarabină, D 24851, decitabină, deoxorubicină, dezoxirbicină, deoxicoformicină, depsipeptidă, desoxipotilonă B, dexametazonă, dexrazoxanet, dietilstilbestrol, diflomotecan, didox, DMDC, dolastatin 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotid, efaproxiral, eflornitină, inhibitori EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurină, enzalutamidă, elsamitrucină, epotilonă B, epratuzumab, ER-86526, erlotinb, ET-18-OCH3, etinilcitidină, etinilestradiol, exatecan, exatecan mesilat, exemestan, exisulind, fenretinidă, figitumumab, floxuridină, acid folic, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestan, fotemustină, galarubicin, maltolat de galium, gefinitib, gemtuzumab, gimatecan, glufosfamidă, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GD C-0068, GDC-0349, GDC-0879, imunogen G17DT, GMK, GPX-100, vaccinuri gp100-peptidice, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herceptină, hexametilmelamină, histamină, homoharringtonină, acid hialuronic, hidroxiuree, hidroxiprogesteron caproat, ibandronat, ibrutinib, ibritumomab, idatrexate, idenestrol, IDN-5109, inhibitori IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), imunol, indisulam, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-2b pegilat, interleukină-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatin, irofulven, izohomohalichondrin-B, izoflavonă, izotretinoin, ixabepilonă, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrogeni conjugați, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatină, leflunomidă, lenograstim, leuprolidă, leuporelină, lexidronam, LGD-1550, linezolid, lutetiu texafirină, lometrexol, losoxantronă, LU

223651, lurtotecan, LY-S6A KT1, LY-2780301, mafosfamidă, marimastat, mechloroetamină, inhibitori MEK, MEK-162, metiltestosteron, metilprednisolonă, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurină, acid minodronic, mitomicină, mivobulină, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf în gadoliniu, MS-209, MS-275, MX6, neridronat, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulid, nitroglicerină, nolatrexed, norelin, N-acetilcisteină, 06-benzilguanină, oblimersen, omeprazol, oncofag, oncoVEXGM-CSF, ormiplatină, ortataxel, anticorpi OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticorpi 4-1BB, oxantrazol, estrogen, panitumumab, patupilonă, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticorpi PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel stabilizat cu albumina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosină, alcool perilic, pertuzumab, inhibitori PI3K, inhibitori PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-51 85426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatină, pivaloiloximetilbutirat, pixantronă, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicină, acid poliprenic, porfiromicină, predisonă, prednisolonă, chinamed, chinupristin, R115777, RAF-265, ramosetron, ranpirnază, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, analogi de rebeccamicină, inhibitori ai receptorului tirozin kinazei (RTK), regorafenib, revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxină, rhu-MAb, rinfabat, risedronat, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazonă, rubitecan, R-flurbiprofen, RX-0201, S-9788, sabarubicin, SAHA, sargramostim, satraplatin, 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, spiroplatină, squalamină, acid suberanilohidroxic, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalină, talaporfin, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexină, tazaroten, tegafur, temozolamidă, tesmilifen, testosteron, propionat de testosteron, tesmilifen, tetraplatină, tetrodoxină, tezacitabină, talidomidă, theralux, terarubicină, timalfasină, timectacină, tiazofurină, tipifarnib, tirapazamină, tocladesină, tomudex, toremofină, trabectedină, TransMID-107, acid transretinic, traszutumab, tremelimumab, tretinoină, triacetiluridină, triapină, triciribină, trimetrexat, TLK-286TXD 258, tykerb / tyverb, urocidin, valrubicin, vatalanib, vincristine, vinflunine, virulizin, WX-UK1, WX-554, vectibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosuquidar și combinații ale acestora.

Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde un steroid. Steroizii includ, dar nu se limitează la, dexametazonă, prednisolonă, metil prednisolonă, prednisonă, hidro cortizonă, triamcinolonă, betametazonă și cortivazol. Într-o variantă de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde un anti-emetice. Anti-emeticele includ, dar nu se limitează la, agoniști ai receptorului 5-HT₃ (*de exemplu*, dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron și mirtazapină), agoniști ai dopaminei (*de exemplu*, domperidonă, olanzapină, droperidol, haloperidol, clorpromazină, proclorlorazină, alizapridă, proclorperazină și metoclopramidă), antagoniști ai receptorilor NK₁ (*de exemplu*, aprepitant și casopitant), antihistaminice (precum ciclizină, difenhidramină, dimenhidrinat, doxilamină, meclizină, prometazină, hidroxizină), canabinoizi (*de exemplu*, canabis, dron sativex), benzodiazepine (*de exemplu*, midazolam și lorazepam), anticolinergice (*de exemplu*, hioscină), trimetobenzamidă, ghimbir, emetrol, propofol, mentă, muscimol și ajwain.

În unele variante de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde un agent anti-cancer, care include un inhibitor mitotic. Într-o variantă de realizare, inhibitorul mitotic include un taxan. Într-o variantă de realizare, inhibitorul mitotic include un taxan selectat din grupul constând din paclitaxel și docetaxel.

Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică include compusul conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; și cel puțin un agent anti-cancer, care include, fără limitare, unul sau mai mulți acivicină, aclarubicină, acodazol, acronină, adozelesină, aldesleukină, alitretinoină, alopurinol, altretamină, ambomicină, ametantronă, amifostină, aminoglutetimidă, amsacrină, anastrozol, anthramicină, trioxid de arsen, asparaginază, asperlin, azacidină, azetepa, azotomicină, batimastat, benzodepa, bevacizumab, bicalutamidă, bisantrenă, bisnafid dimesilat, bizelesin, bleomicină, brequinar, bropirimină, busulfan, cactinomicină, calusteron, capecitabină, caracemidă, carbetimer, carboplatină, carmustină, carubicin, carzelesin, cedefingol, celecoxib, clorambucil, cirolemicină, cisplatină, cladribină, crisnatol mesilat, ciclofosamidă, citarabină, dacarbazină, dactinomicină, daunorubicină, decitabină, dexormaplatin, dezaguanină, dezaguanină mesilat, diaziconă, docetaxel, doxorubicină, droloxifenă, dromostanolonă, duazomicină, edatrexat, eflomitină, elsamitrucină, enloplatină, enpromat, epipropidină, epirubicin, erbulozol, esorubicină, estramustină, etanidazol, etopozidă, etoprină, fadrozol, fazarabină, fenretinidă, floxuridină, fludarabină, fluorouracil, flurocitabină, fosquidonă, fostriecină, fulvestrant, gemcitabină, hidroxiuree, idarubicină, ifosfamidă, ilmofozină, interleukină II (IL-2, inclusiv interleukina recombinantă II sau rIL2), interferon alfa-2a, interferon alfa-2b,

interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta-la, interferon gamma-lb, iproplatină, irinotecan, lanreotidă, letrozol, leuprolidă, liarozol, lometrexol, lomustină, losoxantronă, masoprocol, maitansină, clorhidrat de mechloretamină, megestrol, acetat de melengestrol, melfalan, menogaril, mercaptopurină, metotrexat, metoprină, meturedpa, mitindomidă, mitocarcină, mitocromină, mitogilină, mitomalcin, mitomicină, mitosper, mitotan, mitoxantronă, acid micofenolic, nelarabină, nocodazol, nogalamicină, ormaplatină, oxisuran, paclitaxel, pegaspargază, peliomycină, pentamustină, peplomycină, perfosfamidă, pipobroman, piposulfan, clorhidrat de piroxantronă, plicamicină, plomestan, porfimer, porfiromycină, prednimustină, procarbazină, puromycină, pirazofurină, riboprină, rogletimidă, safingol, semustină, simtrazen, sparfosat, sparsomicin, spirarsomicină, spirogermaniu, spiromustină, spiroplatină, streptonigrină, streptozocină, sulofenur, talisomicină, tamoxifen, tecogalan, tegafur, teloxantronă, temoporfin, tenipozidă, teroxironă, testolactonă, tiamiprină, tioguanină, tiotepa, tiazofurină, tirapazamină, topotecan, toremifen, trestolon, tricitabină, trimetrexat, triptorelină, tubulozol, muștar uracil, uredepa, vaporetidă, verteporfin, vinblastină, sulfat de vincristină, vindesină, vinepidină, vingercinat, vinleurosina, vinorelbina, vinrosidina, vinzolidina, vorozol, zeniplatină, zinostatină, zoledronat, zorubicină și combinații ale acestora.

Exemple de agenți anti-cancer adecvați includ, dar nu se limitează la aceia descriși în The Pharmacological Basis of Therapeutics al Goodman și Gilman, Ediția a 12-a, editat de Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman, McGraw Hill Professional, 2010.

În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică include o sare (de exemplu, o mono- sau di-sare) a compusului conform invenției și cel puțin un alt agent terapeutic, în care celălalt agent terapeutic cuprinde un agent anti-angiogen. De exemplu, agentul anti-angiogen este bevacizumab. Într-o variantă de realizare, agentul anti-angiogen este selectat din grupul constând din aflibercept, axitinib, angiostatină, endostatină, fragment de prolactină 16kDa, peptide lamininice, peptide fibronectinice, inhibitori ai metaloproteinazei tisulare (TIMP 1, 2, 3, 4), inhibitori de activator de plasminogen (PAI-1, -2), factor de necroză tumorală α , (doză mare, invitro), TGF- β 1, interferoni (IFN- α , - β , γ), chemokine ELR-CXC, IL-12; SDF-1; MIG; factorul de trombocite 4 (PF-4); IP-10, trombospondină (TSP), SPARC, 2-metoxiestradiol, proteină asociată proliferinei, suramină, sorafenib, regorafenib, talidomidă, cortizonă, linomidă, fumagilină (AGM-1470; TNP-470), tamoxifen, retinoizi, CM101, dexam, factor inhibitor al leucemiei (LIF), inhibitor arici și combinații ale acestora.

O combinație farmaceutică poate include primul și al doilea agent terapeutic în orice proporție dorită, cu condiția ca efectul sinergic sau de cooperare să apară în continuare. Combinația farmaceutică sinergică conține, de preferință, primul și al doilea agent terapeutic într-un raport de la aproximativ 1:9 la aproximativ 9:1. Într-o variantă de realizare, combinația farmaceutică sinergică acoperă primul și al doilea agent terapeutic într-un raport de la aproximativ 1:8 la aproximativ 8:1, de la aproximativ 1:7 la aproximativ 7:1, de la aproximativ 1:6 la aproximativ 6:1, de la aproximativ 1:5 la aproximativ 5:1, de la aproximativ 1:4 la aproximativ 4:1, de la aproximativ 1:3 la aproximativ 3:1, sau de la aproximativ 1:2 la aproximativ 2:1. Într-o variantă de realizare, combinația farmaceutică sinergică conține primul și al doilea agent terapeutic într-un raport de aproximativ 1:1.

Într-o variantă de realizare, al doilea agent terapeutic este selectat din grupul format din Alopurinol, Trioxid De Arsen, Azacitidină, Bortezomib, Bevacizumab, Capecitabină, Carboplatină, Celecoxib, Clorambucil, Clofarabină, Citarabină, Dacarbazină, Daunorubicină HC1, Docetaxel, Doxorubicină HC1, Floxuridine, Gemcitabină HC1, Hidroxiuree, Ifosfamidă, Imatinib Mesilat, Ixabepilonă, Lenalidomidă, Megestrol Acetat, Metotrexat, Mitotan, Mitoxantronă HC1, Oxaliplatină, Paclitaxel, Pralatrexat, Romidepsină, Sorafenib, Streptozocin, Citrat de Tamoxifen, Topotecan HC1, Tretinoin, Vandetanib, Vismodegib, Vorinostat și combinații ale acestora.

Într-o variantă de realizare, al doilea agent terapeutic cuprinde un inhibitor multi-kinază cu molecule mici, *de exemplu*, sorafenib sau regorafenib. Într-o variantă de realizare, al doilea agent terapeutic cuprinde un Inhibitor al Căii Hedgehog, *de exemplu*, vismodegib. Într-o variantă de realizare, al doilea agent terapeutic include medicamente selectate din Tabelul 2 de mai jos.

Tabelul 2: Clase de Medicamente

Clase de medicamente	Exemple
Analogi purinici	alopurinol, oxipurinol, clofarabină și tisopurină
Pirimidină analogi	5-fluorouracil, Floxuridină (FUDR), capecitabină, citarabină, 6-azauracil (6-AU) și gemcitabină (Gemzar)
Inhibitori ai proteazomului	bortezomib, carfilzomib, cediranib, disulfiram, epigallocatechin-3-galat, salinosporamidă A, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, epoxomicină și MG132.

(continuare)

Clase de medicamente	Exemple
Anti-angiogen	bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, cabozantinib, axitinib, ponatinib, regorafenib, ranibizumab, lapatinib și vandetanib.
Medicamente antineoplazice pe bază de platină	cisplatină, carboplatină, oxaliplatină, satraplatină, picoplatină, nedaplatină și triplatină.
Inhibitori COX-2	celecoxib, valdecoxib (Bextra), parecoxib (Dynastat), lumiracoxib, etoricoxib și rofecoxib.
Muștari de azot	ciclofosfamidă, clorambucil, uramustină, ifosfamidă, melfalan, bendamustină și mustin.
Agenți alchilanți	ciclofosfamidă, mechloreタミンă sau mustină (HN2) (denumire comercială Mustardgen), muștar uramustin sau uracil, melfalan, clorambucil, ifosfamidă, bendamustină, carmustină, lomustină, streptozocină și busulfan.
Antracicline	Daunorubicină (Daunomicină), Daunorubicină (lipozomal), Doxorubicină (Adriamicină), Doxorubicină (lipozomal), Epirubicină, Idarubicină, Valrubicină și Mitoxantronă.
Taxani	Paclitaxel (Taxol), Docetaxel (Taxotere) și paclitaxel legat de albumină (Abraxane).
Inhibitor al sintezei nucleotidice	metotrexat, pralatrexat, hidroxiuree și 5-fluorodeoxiuridină, 3,4-dihidroxibenzilamină.
Inhibitori ai bcr-abl	imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib și ponatinib.
Altele	trioxid de arsen, talidomidă, revlimid și mitotan.
Inhibitor de topoisomereză	amsacrin, etopozid, etopozid fosfat, tenipozid, doxorubicină, Topotecan (Hycamtin), Irinotecan (CPT-11, Camptosar), Exatecan, Lurtotecan, ST 1481, CKD 602, ICRF-193 și genisteină.
Inhibitori HDAC	Vorinostat (SAHA), Romidepsin (Istodax), Panobinostat (LBH589), acid valproic (ca valproat 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, sulforafană, Kevetrin și ATRA.
Inhibitori multi-kinazici	sorafenib, regorafenib și vandetanib.
Terapii hormonale	tamoxifen, toremifen, Arimidex (anastrozol), Aromasin (exemestan), Femara (letrozol) și Fulvestrant (Faslodex).

(continuare)

Clase de medicamente	Exemple
Inhibitori de semnalizare Hedgehog	vismodegib, BMS-833923, IPI-926, LDE-225, PF-04449913, LEQ 506 și TAK-441.
Punct de control Inhibitori	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
Inhibitori BCL2	AT-101, inhibitor Bcl-2/xL, Navitoclax (ABT-263), Venetoclax (ABT-199), Apogossypol, PTN1258, obatoclax, G3139

În unele variante de realizare, al doilea agent terapeutic include medicamente care vizează receptorii ligandului care induc apoptoza tumorală (TRAIL). Într-o variantă de realizare, al doilea agent terapeutic include un TRAIL recombinant sau un anticorp agonist care activează unul sau mai mulți receptori TRAIL. Într-o variantă de realizare, al doilea agent terapeutic include unul sau mai mulți anticorpi sau TRAIL recombinant care activează semnalizarea prin DR4, DR5 sau ambii. Într-o variantă de realizare, al doilea agent terapeutic include unul sau mai mulți dintre AMG-655, LBY-135, mapatumumab, lexatumumab, Apomab și rhApo2L/TRAIL. Într-o variantă de realizare, al doilea agent terapeutic include un agent activ selectat din grupul format din Camptothecin, 5-FU, capecitabină, cisplatină, doxorubicină, irinotecan, paclitaxel, cisplatină, bortezomib, BH3I-2, rituximab, radiație, triterpenoide, sorafenib gemcitabină, inhibitori HDAC, carboplatină, T-101 (un derivat de gossypol), ABT-263, ABT-737 și GX-15-070 (obatoclax), vorinostat, cetuximab, panitumumab, bevacizumab, ganitumab, interferon gamma, sorafenib, XIAP antagoniști, antagoniști Bcl-2 și mimetici Smac.

VI. DOZĂ

Într-o variantă de realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde compusul conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-o doză cuprinsă între aproximativ 40, 50, 60 sau 100 mg până la aproximativ 2000 mg; de la aproximativ 4, 5, 6 sau 10 mg la aproximativ 200 mg; sau de la aproximativ 0,4, 0,5, 0,6 sau 1 mg la aproximativ 20 mg, unde greutatea poate fi bazată pe compus în forma sa de bază liberă. Într-o variantă de realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-un nivel de doză cuprins între aproximativ 50 mg și aproximativ 200, 300, 400, 500, 600,

700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 sau 2000 mg; de la aproximativ 5 mg la aproximativ 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 și 200 mg; sau de la aproximativ 0,5 mg la aproximativ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 și 20 mg. Într-o variantă de realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-un nivel de doză cuprins între aproximativ 40 mg și aproximativ 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 sau 2000 mg; de la aproximativ 4 mg la aproximativ 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 sau 200 mg; sau de la aproximativ 0,4 mg la aproximativ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 și 20 mg. Într-o variantă de realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-un nivel de doză cuprins între aproximativ 60 mg și aproximativ 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 sau 2000 mg; de la aproximativ 6 mg la aproximativ 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 sau 200 mg; sau de la aproximativ 0,6 mg la aproximativ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 sau 20 mg. Într-o variantă de realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-un nivel de doză cuprins între aproximativ 100 mg și aproximativ 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 mg sau 2000 mg; de la aproximativ 10 mg la aproximativ 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 sau 200 mg; sau de la aproximativ 1 mg la aproximativ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 sau 20 mg. Într-o variantă de realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-un nivel de doză cuprins între aproximativ 200 mg și aproximativ 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 sau 2000 mg; de la aproximativ 20 mg la aproximativ 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 sau 200 mg; sau de la aproximativ 2 mg la aproximativ 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 sau 20 mg, pe baza compusului din forma sa de bază liberă. Într-o variantă de realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-un nivel de doză cuprins între aproximativ 400 mg și aproximativ 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 sau 2000 mg; de la aproximativ 40 mg la aproximativ 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 sau

200 mg; sau de la aproximativ 4 mg la aproximativ 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 sau 20 mg pe baza compusului în forma sa de bază liberă. Într-o variantă de realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-un nivel de doză cuprins între aproximativ 50 mg și aproximativ 60, 70, 80, 90 sau 100 mg; de la aproximativ 60 mg la aproximativ 70, 80, 90 sau 100 mg; de la aproximativ 70 mg la aproximativ 80, 90 sau 100 mg, de la aproximativ 80 mg la aproximativ 90 sau 100 mg; de la aproximativ 90 mg la aproximativ 100 mg; de la aproximativ 5 mg la aproximativ 6, 7, 8, 9 sau 10 mg; de la aproximativ 6 mg la aproximativ 7, 8, 9 sau 10 mg; de la aproximativ 7 mg la aproximativ 8, 9 sau 10 mg, de la aproximativ 8 mg la aproximativ 9 sau 10 mg; de la aproximativ 9 mg la aproximativ 10 mg; de la aproximativ 0,5 mg la aproximativ 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 sau 1 mg; de la aproximativ 0,6 mg la aproximativ 0,7, 0,8, 0,9 sau 1 mg; de la aproximativ 0,7 mg la aproximativ 0,8, 0,9 sau 1 mg, de la aproximativ 0,8 mg la aproximativ 0,9 sau 1 mg; sau de la aproximativ 0,9 mg la aproximativ 1 mg.

Într-o variantă de realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde compusul conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-o doză cuprinsă între aproximativ 1 mg/kg și aproximativ 40 mg/kg; 0,1 mg/kg până la aproximativ 4 mg/kg; sau 0,01 mg/kg până la aproximativ 0,40 mg/kg. Într-o variantă de realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-un nivel de doză care variază de la aproximativ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 sau 9 mg/kg până la aproximativ 10, 20, 30 sau 40 mg/kg; de la aproximativ 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 sau 19 mg/kg la aproximativ 20, 30 sau 40 mg/kg; de la aproximativ 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 sau 29 mg/kg la aproximativ 30 sau 40 mg/kg; de la aproximativ 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 sau 39 mg/kg la aproximativ 40 mg/kg; de la aproximativ 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 sau 0,9 mg/kg la aproximativ 1, 2, 3 sau 4 mg/kg; de la aproximativ 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 sau 1,9 mg/kg la aproximativ 2, 3 sau 4 mg/kg; de la aproximativ 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8 sau 2,9 mg/kg la aproximativ 3 sau 4 mg/kg; sau de la aproximativ 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8 sau 3,9 mg/kg până la aproximativ 4 mg/kg; de la aproximativ 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 mg/kg la aproximativ 0,10, 0,20, 0,30 sau 0,40 mg/kg; de la aproximativ 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18 sau 0,19 mg/kg la aproximativ 0,20, 0,30 sau 0,40 mg/kg; de la aproximativ 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28 sau 0,29 mg/kg la aproximativ 0,30 sau 0,40 mg/kg; sau de la aproximativ 0,30, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38 sau 0,39 mg/kg până la aproximativ 0,40 mg/kg.

Într-o variantă de realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde compusul conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-un nivel de doză care variază de la aproximativ 37,5 mg/m² până la aproximativ 1500 mg/m²; de la aproximativ 3,75 mg/m² până la aproximativ 150 mg/m²; sau de la aproximativ 0,4 mg/m² până la aproximativ 15 mg/m² Într-o variantă de realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-un nivel de doză cuprins între aproximativ 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 până la aproximativ 1500 mg/m²; de la aproximativ 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 sau 149 mg/m² până la aproximativ 150 mg/m²; sau de la aproximativ 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6,

6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,1, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 sau 14,5 mg/m² până la aproximativ 15 mg/m².

VII. FORME DE DOZARE

Compozițiile farmaceutice adecvate descrise aici pot fi formulate într-o formă de dozare care poate fi administrată unui pacient. Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică este sub forma unei unități de dozare orală sau a unei unități de dozare parenterală. Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică este sub forma unei unități de dozare orală. În unele variante de realizare, o unitate de dozare orală este fracționată în mai multe doze mai mici, care sunt administrate unui subiect pe o perioadă de timp prestabilită pentru a reduce toxicitatea agentului terapeutic administrat. În unele variante de realizare, o unitate de dozare orală este administrată de o tabletă sau capsulă cuprinzând o formulare cu eliberare controlată care poate include o multitudine de particule, granule, pelete, minitabele sau tablete. Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică este sub forma unei unități de dozare parenterală. Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică este sub forma unei unități de dozare parenterală selectată din grupul format din unități de dozare intravenoasă (IV), subcutanată (SC) și intramusculară (M), rectală (PR) și transdermică. Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică este într-o formă de dozare selectată din grupul constând din soluții sterile, suspensii, supozitoare, tablete și capsule. Într-o variantă de realizare, compoziția este o formă de dozare orală selectată din grupul constând dintr-o tabletă, capletă, capsulă, pastilă, sirop, lichid, suspensie și elixir. Într-o variantă de realizare, compoziția este într-o formă de dozare orală selectată din grupul format din tablete, capsule cu coajă tare, capsule moi de gelatină, mărgelile, granule, agregate, pulberi, geluri, solide și semisolide.

În unele variante de realizare, compozițiile farmaceutice pentru utilizare așa cum sunt descrise aici includ compoziții dermatologice adaptate pentru administrare topică cutanată. De exemplu, compozițiile dermatologice includ un mediu acceptabil din punct de vedere cosmetic sau farmaceutic. Compozițiile dermatologice pentru administrare topică pot include unguente, loțiuni, creme, geluri, picături, supozitoare, spray-uri, lichide și pulberi. În unele variante de realizare, purtătorii farmaceutici convenționali, baze apoase, pulbere sau uleioase, agenți de îngroșare, agenți de intensificare a pielii și altele asemenea pot fi necesari sau de dorit și, prin urmare, pot fi utilizați. Exemple de potențiatori adecvați includ, dar nu se limitează la, eteri precum dietilen glicol monoetil eter (disponibil comercial sub formă de TRANSCUTOL®) și dietilen glicol monometil eter; surfactanți cum ar fi laurat de

sodiu, laurilsulfat de sodiu, bromură de cetiltrimetilamoniu, clorură de benzalconiu, Poloxamer (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80) și lecitină (Brevetul SUA Nr. 4.783.450); alcooli cum ar fi etanol, propanol, octanol, alcool benzilic și altele asemenea; polietilen glicol și esterii acestuia, cum ar fi polietilen glicol monolaurat; amide și alți compuși azotați cum ar fi ureea, dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), 2-pirolidona, 1-metil-2-pirolidona, etanolamina, dietanolamina și trietanolamina; terpene; alcanone; și acizi organici, în special acid citric și acid succinic. AZONE® și sulfoxizii precum DMSO și C₁₀MSO pot fi de asemenea utilizați, dar sunt mai puțin preferați.

În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică este într-o formă de dozare selectată din grupul constând din forme cu eliberare susținută, forme cu eliberare controlată, forme cu eliberare întârziată și forme cu eliberare de răspuns.

VIII. TRATAMENTE MEDICALE

Compozițiile descrise aici au utilitate în tratarea multor afecțiuni ale bolii, inclusiv a cancerului (de exemplu, colorectal, creier și glioblastom). Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea bolilor cum ar fi melanomul ocular, tumora desmoplazică cu celule rotunde, condrosarcomul, boala leptomengială, limfom difuz cu celule B mari, Leucemie Limfoblastică Acută, Leucemie Mieloidă Acută, Carcinom Adrenocortical, Cancerale Asociate SIDA, Limfomul Asociat SIDA, Cancerul Anal sau Rectal, Cancerul de Apendice, Astrocitoamele și Tumora Teratoidă/Rabdoidă Atipică. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea bolilor precum Carcinomul Bazocelular, Sindromul Nevocelular Bazal, Sindromul Gorlin-Nevus, Cancerul Căilor Biliare, Cancerul Vezicii Urinare, Cancerul Osos, Osteosarcomul și Histiocitomul Fibros Malign, Tumorile Cerebrale, Cancer de Sân, Tumori Bronșice, Limfom Burkitt Și Tumori ale Măduvei Spinării. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea unor boli precum Tumora Carcinoidă, Carcinomul Tumorilor Primare Necunoscute, Tumoră Teratoidă/Rabdoidă a Sistemului Nervos Central Atipic, Boala Leptomeningeană, Tumorile Embrionare Ale Sistemului Nervos Central, Limfomul Sistemului Nervos Central, Cancerul Cervical, Chordoma, Leucemie Limfocitară Cronică, Leucemie Mielogenă Cronică, Tulburări Mieloproliferative Cronice, Cancer de Colon, Cancer Colorectal, Craniofaringiom Și Limfom cu Celule T Cutanate (incluzând, dar fără a se limita la acestea, sindromul Sezary și mycosis fungoides (MF)). Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea bolilor cum ar fi Tumorile Embrionare ale Sistemului Nervos Central, Cancerul Endometrial,

Ependimoblastomul, Ependimomul, Cancerul Esofagian, Familia de Tumori Ewing Sarcoma, Tumora Extracraniană a Celulelor Germinale, Tumora Extragonadică a Celulelor Germinale, Cancerul Extrahepatic al Conductelor Biliare și Cancerul Ocular. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea bolilor precum Cancerul Vezicii Biliare, Cancerul Gastric (Stomac), Tumorile Carcinoide Gastrointestinale, Tumorile Stromale Gastrointestinale (GIST), Tumorile Celulare Germinale, Tumorile Trofoblastice Gestaționale Și Gliomul. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt pentru utilizare în tratarea unui cancer selectat din grupul constând din Leucemie cu Celule Păroase, Cancer de Cap și Gât, Cancer Hepatocelular (Ficat), Histiocitoză, Limfom Hodgkin Și Cancer Hipofaringian. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea bolilor cum ar fi Sarcomul Kaposi și Cancerul de Rinichi (Celule Renale). Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea unor boli precum Histiocitoza Celulelor Langerhans, Cancerul Laringian, Cancerul Buzelor și Cavității Bucale, Cancerul Hepatic, Cancerul Pulmonar, Limfomul Non-Hodgkin și Limfomul Sistemului Nervos Central Primar. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea unor boli precum macroglobulinemia Waldenstrom (limfom limfoplasmatic), Histiocitomul Fibros Malign al Oaselor Și Osteosarcomului, Meduloblastomul, Meduloepiteliomul, Melanomul, Carcinomul Celulei Merkel, Mezoteliom, Cancer Metastazat al Gâtului Scuamos cu Sindrom Ocult Primar, Neoplazie Endocrină Multiplă, Cancer La Gură, Mielom Multiplu/Neoplasm cu Celule Plasmatică, Micoză Fungoides, Sindroame Mielodisplazice, Neoplasme Mielodisplazice/Mieloproliferative, Mielom Multiplu și Mielom Multiplu Și Tulburări Mieloproliferative. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt pentru utilizare în tratarea cancerului. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea bolilor precum Cancerul Cavității Nazale și Sinusului Paranasal, Cancerul Nazofaringian și Neuroblastomul. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea bolilor precum cancerul oral, cancerul buzelor și cavității bucale, cancerul orofaringian, osteosarcomul și histiocitomul fibros malign al oaselor, cancerul ovarian, tumora celulelor germinale ovariene, cancerul epitelial ovarian și Tumora ovariană cu potențial malign scăzut. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea bolilor precum Cancerul Pancreatic, Papilomatoza, Sinusul Paranasal și Cancerul Cavității Nazale, Cancerul Paratiroidian, Cancerul Penian, Cancerul Faringian, Tumorile Parenchimale Pineale de Diferențiere Intermediară, Pineblastomul și Tumori Neuroectodermiale

Supratentoriale Primitive, Tumora Hipofizară, Blastomul Pleuropulmonar, Cancerul de Sarcina și de Sân, Limfomul Sistemului Nervos Central Primar și Cancerul de Prostată. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea unui cancer selectat din grupul constând din Cancer Rectal, Cancer De Celule Renale (Rinichi), Pelvis Renal Și Ureter, Carcinom al Tractului Respirator care Implică Gena NUT pe Cromozomul 15, Retinoblastom Și Rabdomiosarcom. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt pentru utilizare în tratarea cancerului de prostată de grad înalt. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt pentru utilizare în tratarea cancerului de prostată de grad mediu. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt pentru utilizare în tratarea cancerului de prostată de grad scăzut. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt pentru utilizare în tratarea cancerului de prostată rezistent la castrare.

Inventatorii au descoperit în modele *in vitro*, în modele animale și în studiile clinice la om că ONC201 (compusul (1)) are o activitate anticanceroasă largă, toxicitate scăzută incluzând câteva efecte adverse, dacă există, genotoxicitate scăzută și biodisponibilitate ridicată inclusiv biodisponibilitatea orală. Aceste caracteristici permit ONC 201 și diferiți analogi să fie deosebit de potrivite pentru pacienții pediatrici. Aceste caracteristici fac, de asemenea, ONC 201 și diferiți analogi deosebit de potriviți pentru terapia cronică, pentru pacienții cu risc ridicat și pentru a asigura răspunsuri de lungă durată sau boli stabile sau pentru a preveni reapariția bolii.

Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea unui cancer pediatric (de *exemplu*, tumori solidepediatrice, sarcoame pediatrice, sarcoame Ewing pediatrice, gliome pediatrice, cancere ale sistemului nervos central pediatric, neuroblastom pediatric, leucemie pediatrică și limfom pediatric).

Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea unei tulburări proliferative a pielii, cum ar fi psoriazisul. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea unui cancer selectat din grupul format din Cancerul Glandei Salivare, Sarcomul, Sindromul Sezary, Cancerul Pielii, Cancerul Ocular, Carcinomul Pielii, Cancerul Intestinului Subțire, Sarcomul Țesutului Moale, Carcinomul cu Celule Scuamoase, Cancerul Gâtului Scuamos cu Oculte Primare și Tumori Neuroectodermale Primitive Supratentoriale. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt pentru utilizare în tratarea unui cancer selectat din grupul format din Limfom cu Celule T, Cancer Testicular, Cancer de Gât, Timom și Carcinom Timic, Cancer

Tiroidian, Cancer Celular de Tranziție al Pelvisului Renal și Uretrei și Tumora Trofoblastică Gestațională. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea unui cancer selectat din grupul constând din Carcinomul Situsului Primar Necunoscut, Cancerul Situsului Primar Necunoscut, Cancerul Neobișnuit al Copilăriei, Cancerul Celular de Tranziție al Pelvisului Renal Și Uretrei, Cancerul Uretral Și Sarcomul Uterin. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt pentru utilizare în tratarea cancerului selectat din grupul constând din Cancerul Vaginal și Cancerul Vulvar. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici sunt destinate utilizării în tratarea unui cancer selectat din grupul format din Tumorile Wilms și Cancerele la Femei.

În unele variante de realizare, compozițiile descrise aici sunt utilizate ca terapie de primă linie (uneori numită terapie primară). În unele variante de realizare, compozițiile descrise aici sunt utilizate ca terapie de linia a doua. În unele variante de realizare, compozițiile descrise aici sunt utilizate ca terapie de linia a treia. În unele variante de realizare, compozițiile descrise aici sunt utilizate ca terapie de salvare. Termenul "terapie de salvare" așa cum este utilizat aici înseamnă un agent terapeutic care poate fi luat cu orice regim după ce regimul de tratament inițial al unui subiect a eșuat sau după ce starea subiectului nu a răspuns la un tratament inițial. În unele variante de realizare, compozițiile descrise aici sunt utilizate ca terapie de salvare. Într-o variantă de realizare a terapiei de salvare, compozițiile sunt utilizate ca agent de salvare pentru a contracara acțiunea unui tratament inițial. Într-o variantă de realizare a terapiei de salvare, compozițiile sunt utilizate ca agent de salvare care este administrat unui subiect care a dezvoltat rezistență la un tratament standard sau inițial. În unele variante de realizare, compozițiile descrise aici sunt utilizate ca terapie neoadjuvantă. Într-o variantă de realizare, terapia neoadjuvantă cuprinde administrarea unuia sau mai multor agenți terapeutici descriși aici unui subiect înainte de un tratament principal sau de primă linie. Într-o variantă de realizare, terapia neoadjuvantă reduce dimensiunea sau extinderea cancerului care este tratat înainte ca un tratament principal sau de primă linie să fie administrat subiectului supus tratamentului. În unele variante de realizare, compozițiile descrise aici sunt utilizate ca terapie adjuvantă. Într-o variantă de realizare, terapia adjuvantă cuprinde administrarea unuia sau mai multor agenți terapeutici descriși aici unui subiect, în care unul sau mai mulți agenți terapeutici care modifică efectul altor agenți terapeutici care sunt deja administrați subiectului sau sunt administrați concomitent subiectului sau administrat ulterior subiectului.

În unele variante de realizare, compozițiile descrise aici prezintă șanse reduse de interacțiuni medicament-medicament. În unele variante de realizare, compusul invenției este eliminat din corpul pacientului înainte ca acesta să poată interacționa cu un alt agent activ farmaceutic.

În unele variante de realizare, compozițiile descrise aici prezintă niveluri de toxicitate care facilitează combinațiile cu alți agenți farmaceutici.

Compozițiile descrise aici nu sunt limitate la o anumită specie de animal. Într-o variantă de realizare, un subiect tratat utilizând compozițiile descrise aici, poate fi mamifer sau non-mamifer. Într-o variantă de realizare, un subiect mamifer include, dar nu se limitează la, un om; un primat non-uman; un rozător, cum ar fi un șoarece, șobolan sau cobai; un animal de companie domesticit, cum ar fi o pisică sau un câine; un cal, vacă, porc, oaie, capră sau iepure. Într-o variantă de realizare, un subiect non-mamifer include, dar nu se limitează la, o pasăre cum ar fi o rață, gâscă, pui sau curcan. În unele variante de realizare, subiectul este un om. Într-o variantă de realizare, subiecții pot fi de orice gen și orice vârstă. Compoziția poate fi utilizată și pentru prevenirea cancerului. Compoziția poate fi utilizată și pentru stimularea sistemului imunitar.

Compozițiile descrise aici nu sunt limitate la o anumită vârstă a subiectului. Într-o variantă de realizare, un subiect tratat folosind compozițiile descrise aici poate avea peste 50 de ani, peste 55 de ani, peste 60 de ani sau peste 65 de ani. Într-o variantă de realizare, un subiect tratat folosind compozițiile descrise aici poate fi sub vârsta de 50 de ani, sub vârsta de 55 de ani, sub vârsta de 60 de ani sau sub vârsta de 65 de ani.

Într-o variantă de realizare, un subiect tratat utilizând compozițiile descrise aici poate fi un pacient pediatric. Într-o variantă de realizare, pacientul pediatric este mai mic de 18 ani, mai mic de 17 ani, mai mic de 16 ani, mai mic de 15 ani, mai mic de 14 ani, în care este mai mic de 13 ani, mai mic de 12 ani vechi, mai mic de 11 ani, mai mic de 10 ani, mai mic de 9 ani, mai mic de 8 ani, mai mic de 7 ani, mai mic de 6 ani, mai mic de 5 ani, mai mic de 4 ani, mai mic de 3 ani, mai mic de 2 ani, mai mic de 1 an. Într-o variantă de realizare, pacientul pediatric este mai mic de 12 luni, mai mic de 11 luni, mai mic de 10 luni, mai mic de 9 luni, mai mic de 8 luni, mai mic de 7 luni, mai mic de 6 luni, mai mic de 5 luni, mai mic de 4 luni, mai mic de 3 luni, mai mic de 2 luni, mai mic de 1 lună. Într-o variantă de realizare, pacientul pediatric este mai mic de 4 săptămâni, mai mic de 3 săptămâni, mai mic de 2 săptămâni, mai mic de 1 săptămână. Într-o variantă de realizare, pacientul pediatric este mai mic de 7 zile, mai mic de 6 zile, mai mic de 5 zile, mai mic de 4 zile, mai mic de 3 zile, mai mic de 2

zile, sau mai mic de 1 zi. Într-o variantă de realizare, pacientul pediatric este un nou-născut. Într-o variantă de realizare, pacientul pediatric se naște prematur. Într-o variantă de realizare, pacientul pediatric este un nou-născut.

Într-o variantă de realizare, pacientul are mai puțin de 45 kg în greutate, mai puțin de 40 kg în greutate, mai puțin de 35 kg în greutate, mai puțin de 30 kg în greutate, mai puțin de 25 kg în greutate, mai puțin de 20 kg în greutate, mai puțin mai mult de 15 kg în greutate, mai puțin de 14 kg în greutate, mai puțin de 10 kg în greutate, mai puțin de 5 kg în greutate, mai puțin de 4 kg în greutate, mai puțin de 3 kg în greutate, mai puțin de 2 kg în greutate, sau mai puțin de 1 kg în greutate.

Într-o variantă de realizare, subiectul a primit cel puțin un agent terapeutic anterior. Într-o variantă de realizare, subiectul a primit cel puțin doi, cel puțin trei sau cel puțin patru agenți terapeutici anteriori. Într-o variantă de realizare, agentul terapeutic anterior este ibrutinib, bortezomib, carfilzomib, temozolomidă, bevacizumab, ciclofosfamidă, hidroxidunorubicină, vincristină, prednison, citarabină, cisplatină, rituximab, 5-fluorouracil, oxaliplatină, lenucovorină sau lenalidomidă.

Într-o variantă de realizare, subiectul a fost tratat cu radiații. Într-o variantă de realizare, subiectul a fost tratat cu intervenție chirurgicală. Într-o variantă de realizare, subiectul a fost tratat cu terapie cu celule T adoptive.

În unele variante de realizare, cancerul nu mai răspunde la tratamentul cu ibrutinib, bortezomib, carfilzomib, temozolomidă, bevacizumab, ciclofosfamidă, hidroxidaunorubicină, vincristină, prednison, citarabină, cisplatină, rituximab, 5-fluorouracil, oxaliplin, leucovorină, lenalidomidă, radiații, intervenții chirurgicale sau o combinație a acestora.

În unele variante de realizare, compozițiile descrise aici au o relație de răspuns la doză în celulele canceroase care este diferită de relația de răspuns la doză a aceluiași compoziții în celulele normale. Figura 1, de exemplu, ilustrează relația de răspuns la doză a compusului (1) privind proliferarea și moartea celulară în celulele normale și tumorale. Figura 1 arată viabilitatea celulară după tratamentul cu compusul (1) la concentrațiile indicate timp de 72 de ore. Tumorile testate au inclus o linie celulară de cancer de colon uman (HCT116), o linie celulară tumorală de sân (MDA-MB-231) și o linie celulară primară umană de glioblastom (U87). Și celulele normale testate au inclus fibroblaste umane ale prepuțului uman (HFF), celule ale fibroblastului pulmonar fetal uman (MRC-5) și o linie celulară de fibroblaste pulmonare umane (WI-38). Doxorubicina a fost utilizată ca martor pozitiv la 1 mg/ml la fibroblastele normale. Așa cum se arată în Figura 1, viabilitatea celulară a celulelor normale

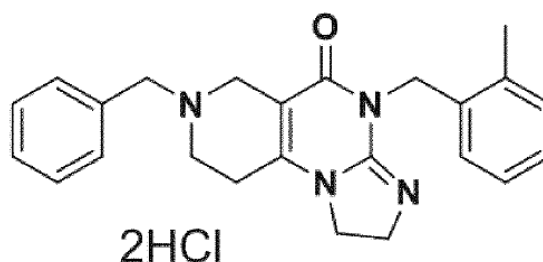
testate este de cel puțin aproximativ 75% la o concentrație de aproximativ 1-5 mg/ml de compus (1), în timp ce viabilitatea celulelor tumorale este semnificativ mai mică (de *exemplu*, la sau sub 50%) la aceeași concentrație de compus (1). Mai mult, pe măsură ce concentrația compusului (1) crește dincolo de aproximativ 5 mg/ml viabilitatea celulelor tumorale scade sub 25%, în timp ce viabilitatea celulelor normale rămâne la aproximativ 75%.

Figura 2 ilustrează testele de viabilitate celulară în celule de fibroblast pulmonar fetal uman (MRC-5) după 72 de ore de tratament cu compusul (1) (5 μ M) sau DMSO și perioada de recuperare indicată în medii complete fără medicament după tratament. Punctele de timp sunt date ca timp după îndepărtarea compusului (1) după 72 de ore de tratament. Așa cum se arată în Figura 2, recuperarea celulelor a fost văzută cu compusul (1), dar nu cu DMSO.

În unele variante de realizare, compozițiile descrise aici au utilitate în tratarea cancerului la un subiect. Într-o variantă de realizare, compozițiile descrise aici au utilitate în tratarea cancerului la un subiect uman. În unele variante de realizare, tratamentul cuprinde o cantitate eficientă farmaceutic din compusul invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un purtător acceptabil farmaceutic pentru utilizare în tratarea cancerului la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament.

Într-o variantă de realizare, tratamentul cuprinde administrarea la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament: (i) un prim agent terapeutic care include un compus conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia în combinație cu (ii) un al doilea agent terapeutic, în care primul și al doilea agent terapeutic se administrează simultan sau secvențial. Al doilea agent terapeutic poate fi orice agent terapeutic adecvat, incluzând orice agent activ farmaceutic dezvăluit aici.

Se dezvăluie că o sare acceptabilă farmaceutic a compusului (1) include sarea di-clorhidrat de mai jos:



Se înțelege că o sare di-clorhidrat a compusului din invenție sau o alternativă di-sare a acestuia, evidentă din învățătura acestei dezvăluiri, poate fi substituită compusului (1) sau un analog al acestuia într-o compoziție sau regim de dozare descris aici.

În unele variante de realizare, tratamentul cuprinde administrarea unei combinații farmaceutice sinergice, fie simultan, fie secvențial, unui subiect care are nevoie de un astfel de tratament, în care combinația farmaceutică sinergică cuprinzând (i) un prim agent terapeutic care cuprinde compusul conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; și (ii) un al doilea agent terapeutic. Într-o variantă de realizare, tratamentul cuprinde administrarea la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament, fie simultan, fie secvențial, cantități eficiente sinergice terapeutic din primul agent terapeutic în combinație cu al doilea agent terapeutic. Într-o variantă de realizare, tratamentul cuprinde administrarea la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament, o cantitate eficientă din primul agent terapeutic în combinație cu o cantitate eficientă din al doilea agent terapeutic, în care combinația oferă un efect sinergic în tratamentul *in vivo* al unui cancer sensibil la combinație și în care primul și al doilea agent terapeutic sunt administrați simultan sau secvențial. Într-o variantă de realizare, tratamentul cuprinde administrarea la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament, o cantitate eficientă din primul agent terapeutic în combinație cu o cantitate eficientă dintr-un al doilea agent terapeutic, în care combinația oferă un efect sinergic în tratamentul *in vivo* al unei boli reziduale minime sensibilă la combinație și în care primul și al doilea agent terapeutic sunt administrați simultan sau secvențial.

În unele variante de realizare, al doilea agent terapeutic poate fi administrat înainte sau înaintea primului agent terapeutic.

Într-o variantă de realizare, tratamentul vizează un cancer selectat din grupul constând din tumori solide, tumori lichide, limfoame, leucemii sau mieloame.

Într-o variantă de realizare, tratamentul vizează o tumoare solidă, în care tumora solidă este selectată din grupul constând din: Cancer de Col Uterin, Cancer Endometrial, Tumoră de Celule Germinale Extracraniene; Tumora Extragonală a Celulelor Germinale; Tumora cu Celule Germinale; Tumora Trofoblastică Gestățională; Cancer Ovarian, Tumoră cu Celule Germinale Ovariene, Cancer Epitelial Ovarian Și Tumoră Cu Potențial Malign Scăzut Ovarian; Cancerul Penisului, Cancerul de Prostată; Cancerul de Sarcină și de Sân; cancer de prostată de grad înalt; cancer de prostată de grad mediu; cancer de prostată de grad scăzut; cancer de prostată rezistent la castrare; Cancer de Sân; Cancerul Conductelor Biliare; Cancer Extrahepatic al Căilor Biliare; Cancerul Vezicii Biliare; Cancer Hepatocelular (Ficat); Cancer De Rinichi (Celule Renale); Cancer de Ficat, Cancer de Celule Renale (Rinichi), Pelvis Renal Și Uretrar; Carcinom Bazocelular; Sindromul Nevus Cu Celule Bazale, Sindromul Gorlin-Nevus, Melanomul, Carcinomul Cu Celule Merkel, Papilomatoza,

Sindromul De Neoplazie Endocrină Multiplă; Cancer Pancreatic, Cancer Paratiroidian, melanom ocular; Cancer De Ochi; Retinoblastom; Histiocitom Fibros Malign; Familia de Tumori Ewing Sarcom; tumoare cu celule rotunde desmoplastice; condrosarcom, Sarcom Kaposi, Rabdomiosarcom; Tumori ale Măduvei Spinării, Boală Leptomeningiană, Tumori Embrionare ale Sistemului Nervos Central, Cordon, Tumori Embrionare ale Sistemului Nervos Central, Ependimoblastom, Ependimom, Neuroblastom; Tumori Parenchimatoase Pineale de Diferențiere Intermediară, Pineoblastom; Carcinom Adrenocortical; Cancer Osos, Osteosarcom; Histiocitom Fibros Malign al Osului și Osteosarcom; Osteosarcom și Histiocitom Fibros Malign Al Osului; Tumora Carcinoidă, Carcinom de Primare Necunoscute, Tumori Bronșice, Cancer Pulmonar, Blastom Pleuropulmonar; Carcinom al Tractului Respirator care Implică Gena NUT pe Cromozomul 15, Astrocitoame, Tumoră Teratoidă/Rabdoidă Atipică; Tumora Teratoidă/Rabdoidă Atipică a Sistemului Nervos Central, Craniofaringiom, Gliom, Cancer Cerebral, Meduloblastom, Meduloepiteliom, Tumori Supratentoriale Primitive Neuroectodermice; Tumora Hipofizară; Cancer Gastric (Stomac), Tumoră Gastrointestinală Carcinoidă, Tumoră Gastrointestinală Stromală (GIST), Cancer al Vezicii Urinare, Cancer Anal sau Rectal, Cancer de Apendice, Cancer Esofagian, Cancer Hipofaringian; Cancer Laringian, Cancer Buzelor și Cavității Bucale, Cancer Metastazat al Gâtului Scuamos Cu Ocult Primar, Cancer Bucal, Cancer al Cavității Nazale și Sinusal Paranasal, Cancer Nasofaringian, Cancer Oral, Cancer al Buzei și Cavității Orale, Cancer Orofaringian, Cancer Sinusal Paranasal și al Cavității Nazale, Cancer Faringian; Cancer De Cap și de Gât și Mezoteliom.

Într-o variantă de realizare, tratamentul vizează un limfom selectat din grupul format din: limfom difuz cu celule B mari, Limfom Asociat cu SIDA, Limfom Cutanat cu Celule T, Sindrom Sezary, Micoză Fungoidă (MF); Histiocitoză; Limfom Burkitt și Limfom Al Sistemului Nervos Central; Limfom Non-Hodgkin și Limfom al Sistemului Nervos Central Primar, Limfom Hodgkin, Macroglobulinemia Waldenstrom; Micoza Fungoides; Limfomul Sistemului Nervos Central Primar; limfomul limfoplasmatic și Limfomul Sistemului Nervos Central Primar.

Într-o variantă de realizare, tratamentul vizează un limfom non-Hodgkin (NHL) selectat din grupul format din: limfom cu celule de manta, limfom difuz cu celule B mari, limfom folicular, limfom din zona marginală, limfom limfocitar mic, limfom plasmocitic NHL, macroglobulinemia Waldenstrom, și limfoame cutanate.

Într-o variantă de realizare, tratamentul vizează o leucemie selectată din grupul format din: Leucemie Limfoblastică Acută (LLA), Leucemie Limfocitară Cronică (CLL), Tulburări

Mieloproliferative Cronice; Leucemie cu Celule Păroase; Leucemie Mieloidă Acută (LMA); Leucemie Mielogenă Cronică (LMC); și Histiocitoza Celulară Langerhans.

Într-o variantă de realizare, tratamentul vizează o leucemie acută selectată din grupul format din: leucemie limfocitară acută, leucemie mieloidă acută, leucemie limfoblastică cronică, leucemie mieloidă cronică, sindrom mielodisplazic și boală mieloproliferativă.

Într-o variantă de realizare, tratamentul vizează un mielom selectat din grupul format din: mielom IgA; Mielom IgG; Mielom IgM; Mielom IgD; Mielom IgE; mielom cu lanț ușor; mielom nesecretor; Mielom Multiplu/Neoplasm Celular Plasmatic, Mielom Multiplu, Sindroame Mielodisplazice, Neoplazii Mielodisplazice/Mieloproliferative și Tulburări Mieloproliferative.

Într-o variantă de realizare, tratamentul vizează un cancer selectat din grupul format din: Leucemie Limfoblastică Acută, Leucemie Mieloidă Acută, Carcinom Adrenocortical, Cancerele Asociate SIDA, Limfomul Asociat SIDA, Cancerul Anal sau Rectal, Cancerul de Apendice, Astrocitoamele și Tumora Teratoidă/Rabdoidă Atipică.

Într-o variantă de realizare, tratamentul vizează un cancer selectat din grupul format din: Carcinomul Bazocelular, Sindromul Nevocelular Bazal, Sindromul Gorlin-Nevus, Cancerul Căilor Biliare, Cancerul Vezicii Urinare, Cancerul Osos, Osteosarcomul și Histiocitomul Fibros Malign, Tumori Cerebrale, Cancer de Sân, Tumori Bronșice, Limfom Burkitt și Tumori ale Măduvei Spinării.

Într-o variantă de realizare, tratamentul vizează un cancer selectat din grupul format din: Tumora Carcinoidă, Carcinomul Tumorilor Primare Necunoscute, Tumoră Teratoidă/Rabdoidă a Sistemului Nervos Central Atipic, Tumori Embrionare Ale Sistemului Nervos Central, Limfomul Sistemului Nervos Central, Cancerul Cervical, Chordoma, Leucemie Limfocitară Cronică, Leucemie Mielogenă Cronică, Tulburări Mieloproliferative Cronice, Cancer de Colon, Cancer Colorectal, Craniofaringiom și Limfom cu Celule T Cutanate (incluzând, dar fără a se limita la acestea, sindromul Sezary și mycosis fungoides).

Într-o variantă de realizare, tratamentul vizează un cancer selectat din grupul format din: Tumori Embrionare ale Sistemului Nervos Central, Cancerul Endometrial, Ependimoblastomul, Ependimomul, Cancerul Esofagian, Familia de Tumori Ewing Sarcom, Tumoră Cu Celule Rotunde Desmoplastice, Condrosarcom, Tumora Extracraniană a Celulelor Germinale, Tumora Extragonadică a Celulelor Germinale, Cancerul Extrahepatic al Conductelor Biliare și Cancerul Ocular, inclusiv Melanomul Intraocular și Retinoblastomul.

Într-o variantă de realizare, tratamentul vizează un cancer selectat din grupul constând din: Cancerul Vezicii Biliare, Cancerul Gastric (Stomac), Tumorile Carcinoide Gastrointestinale, Tumorile Stromale Gastrointestinale (GIST), Tumorile Celulare Germinale, Tumorile Trofoblastice Gestaționale Și Gliomul.

Într-o variantă de realizare, tratamentul vizează un cancer selectat din grupul constând din: Leucemie cu Celule Păroase, Cancer de Cap și Gât, Cancer Hepatocelular (Ficat), Histiocitoză, Limfom Hodgkin Și Cancer Hipofaringian.

Într-o variantă de realizare, tratamentul vizează un cancer selectat din grupul constând din Sarcomul Kaposi și Cancerul de Rinichi (Celule Renale).

Într-o variantă de realizare, tratamentul vizează un cancer selectat din grupul format din: Histiocitoza Celulelor Langerhans, Cancerul Laringian, Cancerul Buzelor și Cavității Bucale, Cancerul Hepatic, Cancerul Pulmonar, inclusiv Cancerul Pulmonar cu Celule non-Mici și Cancerul Pulmonar cu Celule Mici, Limfomul Non-Hodgkin și Limfomul Sistemului Nervos Central Primar.

Într-o variantă de realizare, tratamentul vizează un cancer selectat din grupul format din: macroglobulinemia Waldenstrom (limfom limfoplasmatic), Histiocitomul Fibros Malign al Oaselor Și Osteosarcomului, Meduloblastomul, Meduloepiteliomul, Melanomul, Carcinomul Celulei Merkel, Mezoteliom, Cancer Metastazat al Gâtului Scuamos cu Sindrom Ocult Primar, Neoplazie Endocrină Multiplă, Cancer La Gură, Mielom Multiplu/Neoplasm cu Celule Plasmatic, Micoză Fungoides, Sindroame Mielodisplazice, Neoplasme Mielodisplazice/Mieloproliferative, Mielom Multiplu și Mielom Multiplu Și Tulburări Mieloproliferative.

Într-o variantă de realizare, tratamentul este util pentru tratarea unui cancer selectat din grupul format din: Cancerul Cavității Nazale și Sinusului Paranasal, Cancerul Nazofaringian și Neuroblastomul.

Într-o variantă de realizare, tratamentul este util pentru tratarea unui cancer selectat din grupul format din: cancerul oral, cancerul buzelor și cavității bucale, cancerul orofaringian, osteosarcomul și histiocitomul fibros malign al oaselor, cancerul ovarian, tumora celulelor germinale ovariene, cancerul epitelial ovarian și Tumora ovariană cu potențial malign scăzut.

Într-o variantă de realizare, tratamentul este util pentru tratarea unui cancer selectat din grupul format din: Cancerul Pancreatic, Papilomatoza, Sinusul Paranasal și Cancerul Cavității Nazale, Cancerul Paratiroidian, Cancerul Penian, Cancerul Faringian, Tumorile Parenchimale Pineale de Diferențiere Intermediară, Pineoblastomul și Tumori

Neuroectodermiale Supratentoriale Primitive, Tumora Hipofizară, Blastomul Pleuropulmonar, Cancerul de Sarcina și de Sân, Limfomul Sistemului Nervos Central Primar și Cancerul de Prostată.

Într-o variantă de realizare, tratamentul este util pentru tratarea unui cancer selectat din grupul format din Cancer Rectal, Cancer De Celule Renale (Rinichi), Pelvis Renal Și Ureter, Carcinom al Tractului Respirator care Implică Gena NUT pe Cromozomul 15, Retinoblastom Și Rabdomiosarcom.

Într-o variantă de realizare, tratamentul este util pentru tratarea unui cancer selectat din grupul format din: Cancerul Glandei Salivare, Sarcomul, Sindromul Sezary, Cancerul Pielii, Cancerul Ocular, Carcinomul Pielii, Cancerul Intestinului Subțire, Sarcomul Țesutului Moale, Carcinomul cu Celule Scuamoase, Cancerul Gâtului Scuamos cu Oculte Primare și Tumori Neuroectodermale Primitive Supratentoriale.

Într-o variantă de realizare, tratamentul este util pentru tratarea unui cancer selectat din grupul format din: Limfom cu Celule T, Cancer Testicular, Cancer de Gât, Timom și Carcinom Timic, Cancer Tiroidian, Cancer Celular de Tranziție al Pelvisului Renal și Uretrei și Tumora Trofoblastică Gestațională.

Într-o variantă de realizare, tratamentul este util pentru tratarea unui cancer selectat din grupul format din: Carcinomul Situsului Primar Necunoscut, Cancerul Situsului Primar Necunoscut, Cancerul Neobișnuit al Copilăriei, Cancerul Celular de Tranziție al Pelvisului Renal Și Uretrei, Cancerul Uretral Și Sarcomul Uterin.

Într-o variantă de realizare, tratamentul este util pentru tratarea unui cancer selectat din grupul format din: Cancer Vaginal și Cancer Vulvar.

Într-o variantă de realizare, tratamentul este util pentru tratarea unui cancer selectat din grupul format din: Tumorile Wilms și Cancerele la Femei.

În unele variante de realizare, tratamentul cancerului cuprinde prevenirea creșterii tumorii la un subiect cu cancer. În unele variante de realizare, tratamentul cancerului cuprinde prevenirea formării metastazelor cancerului la un subiect cu cancer. În unele variante de realizare, tratamentul cancerului cuprinde tratamentul ținut al bolii reziduale minime la un subiect cu cancer cunoscut ca având boala reziduală minimă la un cancer sau un subiect cu risc de a avea o boală reziduală minimă.

Acest lucru ar putea fi indicat după tratamentul tumorii primare prin intervenție chirurgicală și/sau după ce chimioterapia (radioterapia) a fost inițiată sau sa stabilit că este eficientă. Celulele tumorale diseminate pot fi în stare latentă și adesea nu pot fi atacate de

chimioterapie (radioterapie). Un pacient astfel tratat aparent se află într-o stare vindecată și denumită „boală reziduală minimă”. Cu toate acestea, celulele tumorale latente au potențialul de a forma metastaze dacă devin celule metastazante datorită unui stimul de creștere după o stare latentă mai lungă.

Așa cum este utilizat aici, „boala reziduală minimă” denotă un număr mic de celule canceroase care rămân la un subiect în timpul tratamentului sau după tratament atunci când subiectul este în remisie (nu prezintă simptome sau semne ale bolii). Tratamentele descrise aici sunt aplicate, de preferință, la o formă a bolilor enumerate aici, incluzând formele adulților și ale copilăriei ale acestor boli.

Într-o variantă de realizare, tratamentul este util pentru tratarea unei boli autoimune. Bolile autoimune includ, dar nu se limitează la alopecia areata, antifosfolipidele, hepatita autoimună, boala celiacă, diabetul de tip 1, boala Graves, sindromul Guillain-Barre, boala Hashimoto, anemia hemolitică, purpura trombocitopenică idiopatică, boala inflamatorie intestinală, miopatiile inflamatorii, scleroză multiplă, ciroză biliară primară, psoriazis, poliartrită reumatoidă, sclerodermie, sindrom Sjögren, lupus eritematos sistemic și vitiligo.

Într-o variantă de realizare, tratamentul este util pentru tratarea tulburărilor autoimune și inflamatorii ale sistemului nervos periferic, cum ar fi scleroza laterală amiotrofică (boala Lou Gehrig), bazată pe diverse cauze, cum ar fi tulburările metabolice care includ diabet, deficiențe B12 și de vitamine folate, medicamente pentru chimioterapie și medicamente pentru utilizare în tratamentul HIV, otrăvuri care provoacă leziuni ale nervilor periferici, cancere care dezvoltă neuropatii periferice, precum și sindroame paraneoplazice, abuz de alcool, boli cronice de rinichi, leziuni care provoacă compresie pe nervi și alte leziuni, infecții precum boala Lyme, Sindromul Guillain Barre, boala țesutului conjunctiv, artrita reumatoidă, sindromul Sjogren, lupus eritematos sistemic, anumite afecțiuni inflamatorii, cum ar fi sarcoidoza, boala celiacă, boli ereditare, cum ar fi sindromul dinților charcot marie, ataxia lui Friedreich și/sau idiopatică, unde nu se găsește nicio cauză specifică, dar mecanismele inflamatorii și/sau autoimune sunt cauza debutului.

Într-o variantă de realizare, tratamentul este util pentru tratarea tulburărilor autoimune și inflamatorii cu manifestări oculare. Astfel de manifestări oculare includ, dar nu se limitează la acestea, pemfigoid cicatricial ocular, ulcerul cornean al lui Mooren, diferite forme de uveită, artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, poliarterită nodoză, policondrită recidivantă, granulomatoză Wegener, sclerodermie, boala Behcet, boala Reiter, boala inflamatorie a intestinului (colită ulcerativă și boala Crohn) și spondilită anchilozantă, retinită pigmentară,

degenerescență maculară, cheratoconjunctivită sicca, sclerită, episclerită, keratită, ulceratie periferică a corneei și entități mai puțin frecvente, cum ar fi coroidita, vasculita retiniană, nodulii episcleri și detașamentele retiniene și/sau edem macular.

Într-o variantă de realizare, tratamentul este util pentru tratarea respingerii acute a alogrefelor la pacienții cu transplant. Într-o variantă de realizare, tratamentul este util pentru tratarea accidentului vascular cerebral ischemic. Într-o variantă de realizare, tratamentul este util pentru tratarea bolilor inflamatorii incluzând, dar fără a se limita la, artrita, psoriazisul, astmul și colita.

Într-o variantă de realizare, un agent terapeutic include o mono-sare acceptabilă farmaceutic a compusului conform invenției. Într-o variantă de realizare, un agent terapeutic include o di-sare acceptabilă farmaceutic a compusului. Așa cum este descris aici, unii dintre analogi pot fi tri-săruri. Într-o variantă de realizare, un agent terapeutic include compusul sub formă de mono- sau di-sare acceptabilă farmaceutic selectată din grupul constând din clorhidrat, bromhidrat, hidrogensulfat, sulfați, fosfați, fumarați, succinați, oxalați și lactați, bisulfați, hidroxil, tartrat, nitrat, citrat, bitartrat, carbonat, malat, maleat, fumarat sulfonat, metilsulfonat, formiat, acetat și carboxilat. Într-o variantă de realizare, un agent terapeutic include compusul sub formă de mono- sau di-sare acceptabilă farmaceutic selectată dintre p-toluen-sulfonat, benzensulfonat, metansulfonat, oxalat, succinat, tartrat, citrat, fumarat și maleat. Într-o variantă de realizare, un agent terapeutic include compusul sub formă de mono- sau di-sare acceptabilă farmaceutic având un contra ion selectat din grupul constând din amoniu, sodiu, potasiu, calciu, magneziu, zinc, litiu și/sau cu contra-ioni, cum ar fi contra-ioni metilamino, dimetilamino, dietilamino și trietilamino și combinații ale acestora. Într-o variantă de realizare, un agent terapeutic include compusul descris aici sub forma unei di-sare de halogenură, cum ar fi o sare di-clorhidrat sau o sare dihidrobromură.

În unele variante de realizare ale tratamentelor medicale, al doilea agent terapeutic include un agent anti-cancer. În unele variante de realizare ale tratamentului, cel de-al doilea agent terapeutic este selectat, fără limitare, dintre acivicină, aclarubicină, acodazol, acronină, adozelesină, aldesleukină, alitretinoină, alopurinol, altretamină, ambomicină, ametantronă, amifostină, aminoglutetimidă, amsacrină, anastrozol, anthramicină, trioxid de arsen, asparaginază, asperlin, azacidină, azetepa, azotomicină, batimastat, benzodepa, bevacizumab, bicalutamidă, bisantrenă, bisnafid dimesilat, bizelesin, bleomicină, brequinar, bropirimină, busulfan, cactinomicină, calusteron, capecitabină, caracemidă, carbetimer, carboplatină, carmustină, carubicin, carzelesin, cedefingol, celecoxib, clorambucil,

cirolemicină, cisplatină, cladribină, crisnatol mesilat, ciclofosamidă, citarabină, dacarbazină, dactinomycină, daunorubicină, decitabină, dexormaplatin, dezaguanină, dezaguanină mesilat, diaziconă, docetaxel, doxorubicină, droloxifenă, dromostanolonă, duazomicină, edatrexat, eflomitină, elsamitrucină, enloplatină, enpromat, epipropidină, epirubicin, erbulozol, esorubicină, estramustină, etanidazol, etopozidă, etoprină, fadrozol, fazarabină, fenretinidă, floxuridină, fludarabină, fluorouracil, flurocitabină, fosquidonă, fostriecină, fulvestrant, gemcitabină, hidroxiuree, idarubicină, ifosfamidă, ilmofozină, interleukină II (IL-2, inclusiv interleukina recombinantă II sau rIL2), interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta-1a, interferon gamma-1b, iproplatină, irinotecan, lanreotidă, letrozol, leuprolidă, liarozol, lometrexol, lomustină, losoxantronă, masoprocol, maitansină, clorhidrat de mechloreタミンă, megestrol, acetat de melengestrol, melfalan, menogaril, mercaptopurină, metotrexat, metoprină, meturedapa, mitindomidă, mitocarcină, mitocromină, mitogilină, mitomalcin, mitomicină, mitosper, mitotan, mitoxantronă, acid micofenolic, nelarabină, nocodazol, nogalamycină, ormaplatină, oxisuran, paclitaxel, pegaspargază, peliomycină, pentamustină, peplomicină, perfosfamidă, pipobroman, piposulfan, clorhidrat de piroxantronă, plicamicină, plomestan, porfimer, porfiromycină, prednimustină, procarbazine, puromycină, pirazofurină, riboprină, rogletimidă, safingol, semustină, simtrazen, sparfosat, sparsomicin, spirarsomicină, spirogermaniu, spiromustină, spiroplatină, streptonigrină, streptozocină, sulofenur, talisomicină, tamoxifen, tecogalan, tegafur, teloxantronă, temoporfirin, tenipozidă, teroxironă, testolactonă, tiamiprină, tioguanină, tiotepa, tiazofurină, tirapazamină, topotecan, toremifen, trestolon, triciribină, trimetrexat, triptorelină, tubulozol, muștar uracil, uredepa, vaporetidă, verteporfirin, vinblastină, sulfat de vincristină, vindesină, vinepidină, vingercinat, vinleurosina, vinorelbină, vinrosidină, vinzolidină, vorozol, zeniplatină, zinostatină, zoledronat, zorubicină și combinații ale acestora.

În unele variante de realizare ale tratamentelor medicale, al doilea agent terapeutic este selectat, fără limitare, dintre analogi hormonal și antihormoni, inhibitori ai aromatazei, agoniști și antagoniști LHRH, inhibitori ai factorilor de creștere, anticorpilor factorului de creștere, anticorpilor receptorului factorului de creștere, inhibitorilor tirozin kinazei; antimetaboliți; antibiotice antitumorale; derivați de platină; agenți de alchilare; agenți antimitotici; inhibitori ai tubulinei; inhibitori PARP, inhibitori topoizomerazici, inhibitori serină/treonin kinază, inhibitori tirozin kinază, inhibitori de interacțiune proteică, inhibitori MEK, inhibitori ERK, inhibitori IGF-1R, inhibitori ai receptorilor ErbB, analogi ai rapamicinei,

leucovorin, rituximab, procarbazină, levamisol, mesna, mitotan, pamidronat și porfimer, 2-clorodesoxiadenozină, 2-fluorodoksi-citidină, 2-metoxiestradiol, 2C4,3-aletină, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamptotecină, 16-aza-epotilonă B, A 105972, A 204197, abirateronă, aldesleukină, alitretinoin, allovectin-7, altretamină, alvocidib, amonafidă, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquonă, apomină, aranoză, arglabină, arzoxifen, atamestan, auristatin PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitu mab), 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, azacitidină, azaepotilonă B, azonafidă, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR- 3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrat biricodar, BCX-1777, BKM-120, bleocină, 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, acid bleomicinic, bleomicină A, bleomicină B, brivanib, briostatin-1, bortezomib, brostallicin, busulfan, BYL-719, promedicament CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamidă, capecitabină, carboxifalatoplatină, CC1-77, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefiximă, ceflatonină, ceftriaxonă, celecoxib, celmoleucină, cemadotină, CH4987655/RO-4987655, clorotrianisen, cilengitidă, ciclosporină, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabină, colchicină, combretastatină A4, inhibitori COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficină 52, CTP-37, Anticorpi monoclonali CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicină, citarabină, D 24851, decitabină, deoxorubicină, dezoxirbicină, deoxicoformicină, depsipectidă, desoxipotilonă B, dexametazonă, dexrazoxanet, dietilstilbestrol, diflomotecan, didox, DMDC, dolastatin 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotid, efaproxiral, eflornitină, inhibitori EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurină, enzalutamidă, elsamitrucină, epotilonă B, epratuzumab, ER-86526, erlotinb, ET-18-OCH3, etinilcitidină, etinilestradiol, exatecan, exatecan mesilat, exemestan, exisulind, fenretinidă, figitumumab, floxuridină, acid folic, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestan, fotemustină, galarubicin, maltolat de galium, gefinitib, gemtuzumab, gimatecan, glufosfamidă, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GD C-0068, GDC-0349, GDC-0879, imunogen G17DT, GMK, GPX-100, vaccinuri gp100-peptidice, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herceptin, hexametilmelamină,

histamină, homoharringtonină, acid hialuronic, hidroxiuree, hidroxiprogesteron caproat, ibandronat, ibritumomab, idatrexate, idenestrol, IDN-5109, inhibitori IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), imunol, indisulam, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-2b pegilat, interleukină-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatin, irofulven, izohomohalichondrin-B, izoflavonă, izotretinoin, ixabepilonă, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrogeni conjugați, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatină, leflunomidă, lenograstim, leuprolidă, leuporelină, lexidronam, LGD-1550, linezolid, lutetiu texafirină, lometrexol, losoxantronă, LU 223651, lurtotecan, LY-S6A KT1, LY-2780301, mafosfamidă, marimastat, mechloroetamină, inhibitori MEK, MEK-162, metiltestosteron, metilprednisolonă, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurină, acid minodronic, mitomicină, mivobulină, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf în gadoliniu, MS-209, MS-275, MX6, neridronat, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulid, nitroglicerină, nolatrexed, norelin, N-acetilcisteină, 06-benzilguanină, oblimersen, omeprazol, oncofag, oncoVEXGM-CSF, ormiplatină, ortataxel, anticorpi OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticorpi 4-1BB, oxantrazol, estrogen, panitumumab, patupilonă, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticorpi PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel stabilizat cu albumina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosină, alcool perilic, pertuzumab, inhibitori PI3K, inhibitori PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-51 85426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatină, pivaloiloximetilbutirat, pixantronă, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicină, acid poliprenic, porfiromicină, predisonă, prednisolonă, chinamed, chinupristin, R115777, RAF-265, ramosetron, ranpirnază, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, analogi de rebeccamicină, inhibitori ai receptorului tirozin kinazei (RTK), revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxină, rhu-MAb, rinfabat, risedronat, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazonă, rubitecan, R-flurbiprofen, RX-0201, S-9788, sabarubicin, SAHA, sargramostim, satraplatin, 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, spiroplatină, squalamină, acid suberanilohidroxamic, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalină, talaporfin, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexină, tazaroten, tegafur, temozolamidă, tesmilifen, testosteron, propionat de testosteron, tesmilifen, tetraplatină, tetrodotoxină, tezacitabină, talidomidă,

theralux, terarubicină, timalfasină, timentacină, tiazofurină, tipifarnib, tirapazamină, tocladesină, tomudex, toremofină, trabectedină, TransMID-107, acid transretinic, traszutumab, tremelimumab, tretinoină, triacetiluridină, triapină, triceribină, trimetrexat, TLK-286TXD 258, tykerb / tyverb, urocidin, valrubicin, vatalanib, vincristine, vinflunine, virulizin, WX-UK1, WX-554, vectibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosuquidar și combinații ale acestora.

În unele variante de realizare ale tratamentelor medicale, al doilea agent terapeutic este selectat din grupul constând din tamoxifen, toremifen, raloxifen, fulvestrant, megestrol acetat, flutamidă, nilutamidă, bicalutamidă, aminoglutetimidă, ciproteronă acetat, finasteridă, acetat de buserelin, fludrocortizon, fluoximesteron, medroxi-progesteron, octreotid și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic este selectat, fără limitare, din grupul format din agoniști LHRH și antagoniști LHRH. În unele variante de realizare, un agonist LHRH este selectat din grupul constând din acetat de goserelină, acetat de luprolidă, pamoat de triptorelină și combinații ale acestora. În unele variante de realizare, al doilea agent terapeutic include un antagonist al LHRH este selectat din grupul constând din Degarelix, Cetorelix, Abarelix, Ozarelix, Degarelix și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic include un inhibitor al unui factor de creștere. În unele variante de realizare, inhibitorul unui factor de creștere este selectat, fără limitare, din grupul format din inhibitori ai: factorului de creștere derivat din trombocite (PDGF), factorului de creștere a fibroblastelor (FGF), factorului de creștere endotelial vascular (VEGF), factorului de creștere epidermic (EGF), factorii de creștere asemănători insulinei (IGF), factorul de creștere epidermică umană (HER) și factorul de creștere a hepatocitelor (HGF) și combinații ale acestora. În unele variante de realizare, factorul de creștere epidermică umană (HER) este selectat din grupul constând din HER2, HER3 și HER4.

În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic include un inhibitor al tirozin kinazei. În unele variante de realizare ale tratamentului, inhibitorul tirozin kinazei este selectat, fără limitare, din grupul constând din cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib și trastuzumab și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic include un inhibitor de aromatază. În unele variante de realizare ale tratamentului, inhibitorul aromatazei este selectat din grupul constând din anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestan, atamestan și combinații ale acestora.

În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic include un antimetabolit. În unele variante de realizare ale tratamentului, antimetabolitul cuprinde un antifolat. În unele variante de realizare ale tratamentului, antifolatul este selectat din grupul constând din metotrexat, raltitrexed, analogi pirimidinici și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, antimetabolitul este un analog al pirimidinei. În unele variante de realizare ale tratamentului, analogul pirimidinei este selectat din grupul format din 5-fluorouracil, capecitabină, gemcitabină și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, antimetabolitul este un analog al purinei sau un analog al adenozei. În unele variante de realizare ale tratamentului, analogul purinei sau analogul adenozinic este selectat din grupul constând din mercaptopurină, tioguanină, cladribină și pentostatină, citarabină, fludarabină și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic include un antibiotic antitumoral. În unele variante de realizare ale tratamentului, antibioticul antitumoral este selectat din grupul constând din antracicline, doxorubicină, daunorubicină, epirubicină și idarubicină, mitomicină-C, bleomicină, dactinomycină, plicamicină, streptozocină și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic include un derivat de platină. În unele variante de realizare ale tratamentului, derivatul de platină este selectat din grupul constând din cisplatină, oxaliplatină, carboplatină și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic include un agent de alchilare. În unele variante de realizare ale tratamentului, agentul de alchilare este selectat din grupul constând din estramustin, mecloretamină, melfalan, clorambucil, busulfan, dacarbazin, ciclofosfamidă, ifosfamidă, temozolomidă, nitrozouree și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic include o nitrozouree. În unele variante de realizare ale tratamentului, nitrozourea este selectată din grupul constând din carmustin, lomustin, tiotepa și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic include un agent antimitotic. În unele variante de realizare ale tratamentului, agentul antimitotic este selectat din grupul constând din alcaloizi Vinca și taxani. În unele variante de realizare ale tratamentului, taxanul este selectat din grupul constând din paclitaxel, docetaxel și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, alcaloizii Vinca sunt selectați din grupul constând din vinblastină, vindesină, vinorelbina, vincristină și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic include un inhibitor de topoizomerază. În unele variante de realizare ale tratamentului, inhibitorul

topoizomerazei este o epipodofilotoxină. În unele variante de realizare ale tratamentului, inhibitorul topoizomerazei, care este o epipodofilotoxină selectată din grupul constând din etopozidă, etopofos, tenipozidă, amsacrin, topotecan, irinotecan, mitoxantron și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic include un inhibitor al serinei/treonin kinazei. În unele variante de realizare ale tratamentului, inhibitorul serinei/treonin kinazei este selectat din grupul format din inhibitori PDK 1, inhibitori B-Raf, inhibitori mTOR, inhibitori mTORC1, inhibitori PI3K, inhibitori duali mTOR/PI3K, inhibitori STK 33, inhibitori AKT, Inhibitori PLK 1, inhibitori ai CDK, inhibitori ai Aurora kinazei și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic include un inhibitor al tirozin kinazei. În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic include un inhibitor PTK2/FAK. În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic include un inhibitor de interacțiune proteică. În unele variante de realizare ale tratamentului, inhibitorul de interacțiune proteică este selectat din grupul constând din IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic include un analog de rapamicină. În unele variante de realizare ale tratamentului, analogul rapamicinei este selectat din grupul constând din everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic este selectat din grupul constând din amifostină, anagrelid, clodronat, filgrastin, interferon, interferon alfa, leucovorină, rituximab, procarbazină, levamisol, mesna, mitotan, pamidronat și porfimer și combinații ale acestora. În unele variante de realizare ale tratamentului, al doilea agent terapeutic este selectat din grupul constând din 2-clorodesoxiadenozină, 2-fluorodoxi-Citidină, 2-metoxiestradiol, 2C4,3-aletină, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamptotecină, 16-aza-epotilonă B, A 105972, A 204197, abirateronă, aldesleukină, alitretinoină, alovectină-7, altretamină, alvocidib, amonafidă, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquone, aranoză, arglabină, arzoxifen, atamestan, atrasentan, auristatin 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, azacytidine, azaepothilone B, azonafide, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrat biricodar, BCX-1777, BKM-120, bleocin, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-66 3513, 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, acid bleomicinic, bleomicină A, bleomicină B, brivanib, bryostatin-1, bortezomib, brostallicin, busulfan, BYL-719, promedicament CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamidă, capecitabină, carboxifilat CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefiximă, ceflatonină, ceftriaxonă, celecoxib, celmoleucină, cemadotină, CH4987655/RO-4987655, clorotrianisen, cilengitidă, ciclosporină, CDA-II, CDC-39, CKD-602, CKI-27, clofarabină, colchicină, combretastatină A4, inhibitori COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficină 52, CTP-37, CTLA-4 anticorpi monoclonali, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicină, citarabină, D 24851, decitabină, deoxorubicină, dezoxirbicină, deoxicoformicină, depsipectidă, desoxepotilonă B, dexametazonă, dextrazoxanet, dietilstilbestrol, diflomotecan, diflomotecan oranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotidă, efaproxiral, eflornitină, inhibitori EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurină, enzalutamidă, elsamitrucină, epotilonă B, epratuzumab, ER-865 18-0CH3, etinilcitidină, etinilestradiol, exatecan, exatecan mesilat, exemestan, exisulind, fenretinidă, figitumumab, floxuridină, acid folic, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestan, fotemustină, galarubicin, galarubicin, galarubicin, -100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, imunogen G17DT, GMK, GPX-100, gp100-peptide vaccinuri, GSK- 5126766, GSK-690693, GSK-112021₂(trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herceptin, hexamină, hexamină homoharringtonină, acid hialuronic, hidroxiuree, hidroxiprogesteron caproat, ibandronat, ibrutinib, ibritumomab, idatrexat, idenestrol, IDN-5109, I Inhibitori GF-1R, IMC-1C11, IMC-A1₂(cixutumumab), imunol, indisulam, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-2b pegilat, interleukină-2, INK-1117, INK-128, INSM- 18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatin, irofulven, isohomohalichondrin-B, izoflavonă, isotretinoin, ixabepilone, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrogeni conjugați, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, lob-Kap-24 leflunomidă, lenograstim, leuprolidă, leuporelină, lexidronam, LGD-1550, linezolid, lutetiu texafirină, lometrexol, losoxantronă, LU 223651, lurtotecan, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamină, MEKORMET, MIMORMET, metilprednisolon, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX1379, MGv, midostaurină, acid minodronic, mitomicină, mivobulină, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf în gadolinium, MS -209, MS-275, MX6, neridronat, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulid, nitroglicerină, nolatrexed, norelină, N-acetilcisteină, 06-ben zilguanină, oblimersen, omeprazol, oncofag, oncoVEXGM-CSF,

ormiplatină, ortataxel, anticorpi OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticorpi 4-1BB, oxantrazol, estrogen, panitumumab, patupilon, pegfilgrast 31, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, PD-1 anticorpi, PEG-paclitaxel, paclitaxel stabilizat cu albumina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosină, alcool perilic, pertuzumab, inhibitori PI3K, inhibitori PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatină, pivaloiloximetilbutirat, pixantronă, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicină, acid poliprenic, porfiromicină, prednison, prednisolon, quinamed, R11-r55 ranpirnază, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, analogi de rebeccamicină, inhibitori ai receptorului tirozin kinazei (RTK), revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, r hizoxin, rhu-MAb, rinfabat, risedronat, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazonă, rubitecan, R-flurbiprofen, RX-0201, S-9788, sab, SAHA, sargramostim, satraplatin, 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, spiroplatină, squalamină, acid suberanilohidroxic, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalină, talaporf în, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexin, tazaroten, tegafur, temozolamidă, tesmilifenă, testosteron, propionat de testosteron, tesmilifenă, tetraplatină, tetrodotoxină, tezacitabină, talidomidă, theralux, terarubicină, timalfasină, timectacină, tiazofurină, tipifarnib, tirapazamină, transidin, traszutumab, tremelimumab, tretinoină, triacetiluridină, triapină, tricinabină, trimetrexat, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocidină, valrubicină, vatalanib, vincristină, vinflunină, virulizina, WX-UK1, WX-554, vectibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosuquidar și combinații ale acestora. 2-clorodesoxiadenozină, 2-fluorodoxi-citidină, 2-metoxiestradiol, 2C4,3-aletină, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamptotecină, 16-aza-epotilonă B, A 105972, A 204197, abirateronă, aldesleukină, alitretinoin, allovectin-7, altretamină, alvocidib, amonafidă, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquonă, apomină, aranoză, arglabină, arzoxifen, atamestan, auristatin PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitu mab), 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, azacitidină, azaepotilonă B, azonafidă, BAY-43-9006, BAY 80-6946,

BBR- 3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrat biricodar, BCX-1777, BKM-120, bleocină, 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, acid bleomicinic, bleomicină A, bleomicină B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostallicin, busulfan, BYL-719, promedicament CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamidă, capecitabină, carboxifthalatoplatină, CC1-77, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefiximă, ceflatonină, ceftriaxonă, celecoxib, celmoleucină, cemadotină, CH4987655/RO-4987655, clorotrianisen, cilengitidă, ciclosporină, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabină, colchicină, combretastatină A4, inhibitori COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficină 52, CTP-37, Anticorpi monoclonali CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicină, citarabină, D 24851, decitabină, deoxorubicină, dezoxirbicină, deoxicoformicină, depsipeptidă, desoxipotilonă B, dexametazonă, dexrazoxanet, dietilstilbestrol, diflomotecan, didox, DMDC, dolastatin 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotid, efaproxiral, eflornitină, inhibitori EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurină, enzalutamidă, elsamitrucină, epotilonă B, epratuzumab, ER-86526, erlotinb, ET-18-OCH₃, etinilcitudină, etinilestradiol, exatecan, exatecan mesilat, exemestan, exisulind, fenretinidă, figitumumab, floxuridină, acid folic, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestan, fotemustină, galarubicin, maltolat de galium, gefinitib, gemtuzumab, gimatecan, glufosfamidă, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GD C-0068, GDC-0349, GDC-0879, imunogen G17DT, GMK, GPX-100, vaccinuri gp100-peptidice, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herceptină, hexametilmelamină, histamină, homoharringtonină, acid hialuronic, hidroxiuree, hidroxiprogesteron caproat, ibandronat, ibritumomab, idatrexate, idenestrol, IDN-5109, inhibitori IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), imunol, indisulam, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-2b pegilat, interleukină-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatin, irofulven, izohomohalichondrin-B, izoflavonă, izotretinoin, ixabepilonă, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrogeni conjugați, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatină, leflunomidă, lenograstim, leuprolidă, leuporelină, lexictronam, LGD-1550, linezolid, lutetiu texafirină, lometrexol, losoxantronă, LU 223651, lurtotecan, LY-S6A KT1, LY-2780301, mafosfamidă, marimastat, mechloroetamină, inhibitori MEK, MEK-162, metiltestosteron, metilprednisolonă, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447,

MDX-1379, MGX, midostaurină, acid minodronic, mitomicină, mivobulină, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf în gadoliniu, MS-209, MS-275, MX6, neridronat, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulid, nitroglicerină, nolatrexed, norelin, N-acetilcisteină, 06-benzilguanină, oblimersen, omeprazol, oncofag, oncoVEXGM-CSF, ormiplatină, ortataxel, anticorpi OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticorpi 4-1BB, oxantrazol, estrogen, panitumumab, patupilonă, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticorpi PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel stabilizat cu albumina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosină, alcool perilic, pertuzumab, inhibitori PI3K, inhibitori PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-51 85426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatină, pivaloiloximetilbutirat, pixantronă, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicină, acid poliprenic, porfiromicină, predisonă, prednisolonă, chinamed, chinupristin, R115777, RAF-265, ramosetron, ranpirnază, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, analogi de rebeccamicină, inhibitori ai receptorului tirozin kinazei (RTK), regorafenib, revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxină, rhu-MAb, rinfabat, risedronat, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazonă, rubitecan, R-flurbiprofen, RX-0201, S-9788, sabarubicin, SAHA, sargramostim, satraplatin, 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, spiroplatină, squalamină, acid suberanilohidroxamic, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalină, talaporfin, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexină, tazaroten, tegafur, temozolamidă, tesmilifen, testosteron, propionat de testosteron, tesmilifen, tetraplatină, tetrodotoxină, tezacitabină, talidomidă, theralux, terarubicină, timalfasină, timectacină, tiazofurină, tipifarnib, tirapazamină, tocladesină, tomudex, toremofină, trabectedină, TransMID-107, acid transretinic, traszutumab, tremelimumab, tretinoină, triacetiluridină, triapină, tricinabină, trimetrexat, TLK-286TXD 258, tykerb / tyverb, urocidin, valrubicin, vatalanib, vincristine, vinflunine, virulizin, WX-UK1, WX-554, vectibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosuquidar și combinații ale acestora.

În unele variante de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde un steroid. Steroizii includ, dar nu se limitează la, dexametazonă, prednisolonă, metil prednisolonă, prednisonă,

hidrocortizonă, triamcinolonă, betametazonă și cortivazol. În unele variante de realizare, celălalt agent terapeutic cuprinde un anti-emetice. Anti-emeticele includ, dar nu se limitează la, agoniști ai receptorului 5-HT₃ (de exemplu, dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron și mirtazapină), agoniști ai dopaminei (de exemplu, domperidonă, olanzapină, droperidol, haloperidol, clorpromazină, proclorlorazină, alizapridă, proclorperazină și metoclopramidă), antagoniști ai receptorilor NK₁ (de exemplu, aprepitant și casopitant), antihistaminice (precum ciclizină, difenhidramină, dimenhidrinat, doxilamină, meclizină, prometazină, hidroxizină), canabinoizi (de exemplu, cannabis, dron sativex), benzodiazepine (de exemplu, midazolam și lorazepam), anticolinergice (de exemplu, hioscină), trimetobenzamidă, ghimbir, emetrol, propofol, mentă, muscimol și ajwain.

Compozițiile farmaceutice pot fi administrate unui subiect prin orice cale de administrare adecvată. Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică este administrată unui subiect pe cale orală, parenterală, transdermică sau transmucoasă. Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică este administrată unui subiect parenteral. Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică este administrată unui subiect printr-o cale de administrare parenterală selectată din grupul constând din intravenos (IV), subcutanat (SC) și intramuscular (IM). Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică este administrată unui subiect printr-o cale de administrare selectată dintre rectal și transdermic. Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică este administrată unui subiect într-o formă de dozare selectată din grupul constând din soluții sterile, suspensii, supozitoare, tablete și capsule. Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică este administrată unui subiect într-o formă de dozare orală selectată din grupul constând dintr-o tabletă, capletă, capsulă, pastilă, sirop, lichid, suspensie și elixir. Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică este administrată unui subiect într-o formă de dozare orală selectată din grupul format din tablete, capsule cu coajă tare, capsule moi de gelatină, mărgel, granule, agregate, pulberi, geluri, solide și semi-solide.

În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică este administrată unui subiect sub formă de dozare selectată din grupul constând din forme cu eliberare susținută, forme cu eliberare controlată, forme cu eliberare întârziată și forme cu eliberare de răspuns.

În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică este administrată unui subiect o dată pe zi. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică este administrată unui subiect în conformitate cu un regim de dozare rar (de exemplu, administrat o dată pe săptămână sau mai puțin frecvent). În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică

este administrată unui subiect conform unui regim de dozare frecvent (de exemplu, administrat de mai multe ori pe săptămână). În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică este administrată unui subiect o dată pe săptămână. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică este administrată unui subiect o dată la patru săptămâni. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică este administrată unui subiect de două ori pe săptămână. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică este administrată unui subiect o dată la două săptămâni. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică este administrată unui subiect o dată la trei săptămâni. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică este administrată unui subiect într-un ciclu repetat de o dată pe săptămână, o dată la două săptămâni, o dată la trei săptămâni, o dată la patru săptămâni sau combinații ale acestora.

Într-o variantă de realizare, tratamentul cuprinde administrarea la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament: (i) un prim agent terapeutic care include un compus care cuprinde compusul (1), compusul (10) un analog al acestuia sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia în combinație cu (ii) un al doilea agent terapeutic, în care primul agent terapeutic și al doilea agent terapeutic sunt administrate simultan sau secvențial; și cuprinde în plus testarea expresiei unei gene de răspuns la stres a reticulului endoplasmatic (ER) într-o probă biologică. În unele variante de realizare, gena de răspuns la stresul reticulului endoplasmatic este selectată din grupul care include, dar nu se limitează la, Proteină C/EBP Omologă (CHOP), Factor de Transcripție Activant 3 (ATF3) și atât CHOP cât și ATF3. În unele variante de realizare, gena de răspuns la stresul reticulului endoplasmatic este selectată din grupul care include, dar nu se limitează la, ATF3, Factor de Transcripție Activant 4 (ATF4) CHOP, IRE1, Proteină de imunoglobulină de legare (BiP), factorul de inițiere a translației Eucariotice 2A (eIF2a), proteina 1 de legare X-box (XBP1). Proba biologică poate fi tumorală, celule mononucleare din sânge periferic sau biopsie cutanată. Proba biologică poate fi obținută înainte, în timpul sau după administrarea medicamentului. În unele variante de realizare, tratamentul mai cuprinde ajustarea unei doze din primul agent terapeutic pentru a obține inducția de aproximativ 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 325%, 350%, 375%, 400%, 425%, 450%, 475%, 500%, 525%, 550%, 575%, 600% sau mai mult de 600% din una sau mai multe din genele de stres ER. În unele variante de realizare, tratamentul cuprinde în plus ajustarea unei doze din primul agent terapeutic pentru a obține inducerea de aproximativ 50% la aproximativ 100%, aproximativ 100% la aproximativ 150%, aproximativ 150% la aproximativ 200%, aproximativ

200% la aproximativ 250 %, aproximativ 250% la aproximativ 300%, aproximativ 300% la aproximativ 350%, aproximativ 350% la aproximativ 400%, aproximativ 400% la aproximativ 450%, aproximativ 450% la aproximativ 500%, aproximativ 500% la aproximativ 550%, aproximativ 550% până la aproximativ 600%, sau mai mult de 600% din genele de stres ER. În unele variante de realizare, tratamentul cuprinde în plus ajustarea unei doze din primul agent terapeutic pentru a obține inducerea de la aproximativ 50% la aproximativ 100%, aproximativ 100% la aproximativ 200%, aproximativ 200% la aproximativ 300%, aproximativ 300% la aproximativ 400 %, aproximativ 400% până la aproximativ 500%, aproximativ 500% până la aproximativ 600% sau mai mult de 600% din genele de stres ER.

Într-o variantă de realizare, tratamentul cuprinde administrarea la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament: (i) un prim agent terapeutic care include un compus care cuprinde compusul (1) sau compusul (10), un analog al acestuia sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia în combinație cu (ii) un al doilea agent terapeutic, în care primul agent terapeutic și al doilea agent terapeutic sunt administrate simultan sau secvențial; și mai cuprinde testarea expresiei activității proteazomale într-o probă biologică. În unele variante de realizare, activitatea proteazomală poate fi o activitate asemănătoare chimotrizinei, a unei tripsine și/sau a unei activități de tip caspază. În unele variante de realizare, proba biologică poate fi tumorală, celule mononucleare din sânge periferic sau celule ale pielii. Proba biologică poate fi obținută înainte, în timpul sau după administrarea medicamentului. În unele variante de realizare, tratamentul cuprinde în plus ajustarea dozei pentru a obține inhibarea de aproximativ 20%, aproximativ 25%, aproximativ 30%, aproximativ 35%, aproximativ 40%, aproximativ 45%, aproximativ 50%, aproximativ 55%, aproximativ 60%, aproximativ 65%, aproximativ 70%, aproximativ 75%, aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95% sau aproximativ 100% din activitatea proteazomală. În unele variante de realizare, tratamentul cuprinde în plus ajustarea dozei pentru a obține inhibarea de cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 35%, cel puțin 40%, cel puțin 45%, cel puțin 50%, cel puțin 55%, cel puțin 60%, cel puțin 65%, cel puțin 70%, cel puțin 75%, cel puțin 80%, cel puțin 85%, cel puțin 90% sau cel puțin 95% din activitatea proteazomală. În unele variante de realizare, tratamentul mai cuprinde ajustarea dozei pentru a obține inhibarea de la aproximativ 20% la aproximativ 30%, aproximativ 30% la aproximativ 40%, aproximativ 40% la aproximativ 50%, aproximativ 50% la aproximativ 60%, aproximativ 60% la aproximativ 70%, aproximativ 70% la aproximativ 80%, aproximativ 80% la aproximativ 90% sau mai mult de 90% din activitatea proteazomală.

Dezvăluite aici sunt metode de tratament, care cuprinde administrarea la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament o combinație a unui prim agent terapeutic incluzând un compus cu formula (1) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia (*de exemplu*, o di-sare sau tri-sare) și un al doilea agent terapeutic, metoda cuprinzând:

- (i) administrarea la subiect a primului agent terapeutic;
- (ii) așteptarea până la expirarea unui timp de așteptare predeterminat după momentul administrării primului agent terapeutic la subiect; și/sau până la rezolvarea sau rezolvarea evenimentelor adverse; și
- (iii) administrarea celui de-al doilea agent terapeutic la subiect, în care timpul de așteptare predeterminat este ales astfel încât să se obțină un efect terapeutic întârziat al primului agent terapeutic fără un risc crescut de posibile efecte toxice combinate ale primului și celui de-al doilea agent terapeutic. În unele variante ale metodei de tratament, timpul de așteptare predeterminat este determinat pe baza ratei de eliminare a compusului primului agent terapeutic sau a unui metabolit al acestuia. În unele variante de realizare, timpul de așteptare predeterminat este determinat de o evaluare cantitativă a funcției renale și a parametrilor renali. În unele variante de realizare, timpul de așteptare predeterminat este determinat de un test pentru determinarea funcției renale, în care testul este selectat din grupul constând din nivel seric al compusului primului agent terapeutic sau un metabolit al acestuia; rata de eliminare a compusului primului agent terapeutic sau a unui metabolit al acestuia; eliminarea urinară timp de 24 de ore a compusului primului agent terapeutic sau a unui metabolit al acestuia.

Într-o variantă de realizare a tratamentului, timpul de așteptare predeterminat este în mod substanțial egal cu timpul necesar pentru eliminarea sistemică a compusului primului agent terapeutic sau a unui metabolit al acestuia din corpul subiectului. Într-o variantă de realizare a tratamentului, timpul de așteptare predeterminat este egal cu timpul necesar pentru eliminarea renală a compusului primului agent terapeutic sau al unui metabolit al acestuia din corpul subiectului. Într-o variantă de realizare a tratamentului, timpul de așteptare predeterminat este egal cu timpul necesar pentru eliminarea hepatică a compusului primului agent terapeutic sau a unui metabolit al acestuia din corpul subiectului. Într-o variantă de realizare a tratamentului, timpul de așteptare predeterminat este egal cu timpul necesar pentru eliminarea totală a compusului primului agent terapeutic sau a unui metabolit al acestuia din corpul subiectului. Într-o variantă de realizare a tratamentului, timpul de așteptare predeterminat este de aproximativ 4 ore. În alte variante de realizare, timpul de

așteptare este de 1 zi. În unele variante de realizare, timpul de așteptare este până când C_{max} al compusului primului agent terapeutic a trecut. În alte variante de realizare, timpul de așteptare este după ce majoritatea evenimentelor adverse sunt rezolvate sau se rezolvă. Într-o variantă de realizare a tratamentului, timpul de așteptare predeterminat este de aproximativ 2 zile, aproximativ 3 zile, aproximativ 4 zile, aproximativ 5 zile, aproximativ 6 zile sau aproximativ 7 zile. Într-o variantă de realizare a tratamentului, timpul de așteptare predeterminat este un interval de aproximativ 1-7 zile, aproximativ 1-6 zile, aproximativ 1-5 zile, aproximativ 1-4 zile, aproximativ 1-3 zile sau aproximativ 1 până la 2 zile. Într-o variantă de realizare, timpul de așteptare este de până la 3 săptămâni. Precedentele sunt considerate „perioade de timp terapeutice”.

Când ordinea de administrare este inversată, momentul administrării primului agent terapeutic poate fi după ce C_{max} al celui de-al doilea agent terapeutic (adică primul medicament administrat) a trecut. Într-o variantă de realizare, administrarea primului agent terapeutic poate fi după ce majoritatea sau substanțial toate primele medicamente administrate au fost eliminate din corp sau efectele de toxicitate pentru primul medicament administrat sunt rezolvate sau se rezolvă.

În unele variante de realizare, tratamentul mai cuprinde monitorizarea nivelurilor compusului primului agent terapeutic sau al unui metabolit al acestuia la subiect utilizând profilarea farmacocinetică. În unele astfel de variante de realizare, monitorizarea nivelurilor compusului primului agent terapeutic sau al unui metabolit al acestuia la subiect utilizând profilarea farmacocinetică cuprinde construirea unui profil farmacocinetic al compusului primului agent terapeutic sau al unui metabolit al acestuia pentru subiect folosind concentrații ale compusului a primului agent terapeutic sau a unui metabolit al acestuia în cel puțin două probe obținute de la subiect în momente adecvate pentru a construi un profil farmacocinetic. În unele variante ale, care includ nivelurile de monitorizare a compusului primului agent terapeutic sau a unui metabolit al acestuia la subiect utilizând profilarea farmacocinetică, probele sunt colectate de la subiect la punctul de îngrijire sau la punctul de utilizare prin eșantionare sau prelevarea de probe pe dispozitive de punct de îngrijire sau dispozitive de punct de utilizare sau pe matrice adecvate pentru depozitarea probelor înainte de cuantificare într-un laborator. În unele variante de realizare ale tratamentului, fiecare dintre dispozitivele de la punctul de îngrijire sau dispozitivele de la punctul de utilizare este capabil să cuantifice compusul primului agent terapeutic sau un metabolit al acestuia. În unele variante ale, care includ nivelurile de monitorizare a compusului primului agent terapeutic

sau a unui metabolit al acestuia la subiect, una sau mai multe probe sunt colectate de la subiect la punctul de îngrijire sau la punctul de utilizare de către dispozitivul de biopsie pentru analiză la dispozitivele de la punctul de îngrijire sau la punctul de utilizare sau pentru depozitare înainte de analiza de către un laborator. În unele variante de realizare, o biopsie este prelevată după un interval de timp de 3-8 ore după administrarea primului agent terapeutic la subiect. În unele variante de realizare, o biopsie este prelevată după un interval de timp de 3-24 ore după administrarea primului agent terapeutic la subiect. În unele variante de realizare, o biopsie este luată după un interval de timp de 8-24 ore după administrarea primului agent terapeutic al acestuia la subiect. În unele variante de realizare, o biopsie este luată după un interval de timp de 2 zile după administrarea primului agent terapeutic la subiect. În unele variante de realizare a, o biopsie este luată după un interval de timp de 3 zile după administrarea primului agent terapeutic la subiect. În unele variante de realizare, o biopsie este luată după un interval de timp de 4 zile după administrarea primului agent terapeutic la subiect. În unele variante de realizare, o biopsie este luată după un interval de timp de 1-7 zile după administrarea primului agent terapeutic.

În unele variante de realizare ale tratamentului, profilul farmacocinetic include parametrii farmacocinetici adecvați pentru ghidarea dozării primului agent terapeutic pentru subiectul tratat. În unele variante de realizare ale tratamentului, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sânge (sânge integral, plasmă sau ser) (" C_{max} ") al subiectului după administrarea acestuia la subiect variază de la aproximativ 1000 ng/dl la 1500 ng/dl pentru o perioadă de timp terapeutică. În unele variante de realizare, C_{max} este mai mică de 1500 ng/dl și mai mare de 85 ng/dl pentru o perioadă de timp terapeutică. În unele variante de realizare ale tratamentului, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sânge (sânge integral, plasmă sau ser) (" C_{max} ") al subiectului după administrarea acestuia la subiect variază de la aproximativ 1000 ng/dl la 1500 ng/dl pentru o perioadă de timp terapeutică. În unele variante de realizare, C_{max} este mai mică de 1500 ng/dl și mai mare de 85 ng/dl pentru o perioadă de timp terapeutică.

În unele variante de realizare, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) (" C_{max} ") subiectului după administrarea acestuia la subiect este o C_{max} de la aproximativ 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 sau 1490 ng/dl

până la aproximativ 1500 ng/dl; de la aproximativ 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, sau 149 ng/dl până la aproximativ 150 ng/dl; sau de la aproximativ 10, 10,5, 11, 11,5, 120, 12,5, 13, 13,5, 14 sau 14,5 ng/dl la aproximativ 15 ng/dl.

În unele variante de realizare, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) (" C_{max} ") subiectului după administrarea acestuia este o C_{max} de la aproximativ 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 sau 1490 ng/ml până la aproximativ 1500 ng/ml; de la aproximativ 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, sau 149 ng/ml până la aproximativ 150 ng/ml; sau de la aproximativ 10, 10,5, 11, 11,5, 120, 12,5, 13, 13,5, 14 sau 14,5 ng/ml până la aproximativ 15 ng/ml.

În unele variante de realizare, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) (" C_{max} ") subiectului după administrarea acestuia este selectată dintre aproximativ 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 sau 1490 ng/dl. În unele variante de realizare, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) (" C_{max} ") subiectului după administrarea acestuia este selectată dintre aproximativ 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 sau 149 ng/dl. În unele variante de realizare, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) (" C_{max} ") subiectului după administrarea acestuia este selectată dintre aproximativ 10, 10,5, 11, 11,5, 120, 12,5, 13, 13,5, 14 sau 14,5 ng/dl.

În unele variante de realizare, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) (" C_{max} ") subiectului după administrarea sa este

selectată dintre aproximativ 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 sau 1490 ng/ml. În unele variante de realizare, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) ("C_{max}") subiectului după administrarea acestuia este selectată dintre aproximativ 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 sau 149 ng/ml. În unele variante de realizare, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) ("C_{max}") subiectului după administrarea sa este selectată dintre aproximativ 10, 10,5, 11, 11,5, 120, 12,5, 13, 13,5, 14 sau 14,5 ng/ml.

În unele variante de realizare, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) ("C_{max}") subiectului după administrarea sa este selectată dintre aproximativ 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 sau 1500 ng/dl. În unele variante de realizare, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) ("C_{max}") subiectului după administrarea acestuia este selectată dintre aproximativ 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 sau 149 ng/dl. În unele variante de realizare, concentrația maximă a primului agent terapeutic în

sângele (sânge integral, plasmă sau ser) (" $C_{\max}$ ") subiectului după administrarea sa este selectată dintre aproximativ 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 sau 14,5 ng/dl.

În unele variante de realizare, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) (" $C_{\max}$ ") subiectului după administrarea sa este selectată dintre aproximativ 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 sau 1500 ng/ml. În unele variante de realizare, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) (" $C_{\max}$ ") subiectului după administrarea acestuia este selectată dintre aproximativ 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 sau 149 ng/ml. În unele variante de realizare, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) (" $C_{\max}$ ") subiectului i după administrarea sa este selectată dintre aproximativ 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 sau 14,5 ng/ml.

În unele variante de realizare ale tratamentului, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) (" $C_{\max}$ ") subiectului după administrarea acestuia la subiect variază de la aproximativ 85 ng/dl la 1500 ng/dl; de la aproximativ 8,5 ng/dl la 150 ng/dl; sau de la aproximativ 0,85 ng/dl la 15 ng/dl. În unele variante de realizare, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) (" $C_{\max}$ ") subiectului după administrarea sa este selectată dintre

aproximativ 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 sau 1495 ng/dl până la aproximativ 1500 ng/dl; de la aproximativ 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 sau 149 ng/dl până la aproximativ 150 ng/dl; sau de la aproximativ 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 sau 14,5 ng/dl până la aproximativ 15 ng/dl.

În unele variante de realizare ale tratamentului, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) ("C_{max}") subiectului după administrarea sa variază de la aproximativ 85 ng/ml până la 1500 ng/ml; de la aproximativ 8,5 ng/ml până la 150 ng/ml; sau de la aproximativ 0,85 ng/ml până la 15 ng/ml. În unele variante de realizare, concentrația maximă a primului agent terapeutic în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) ("C_{max}") subiectului după administrarea sa este selectată dintre aproximativ 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 sau 1495 ng/ml până la aproximativ 1500 ng/ml; de la aproximativ 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 sau 149 ng/ml până la aproximativ 150 ng/ml; sau de la aproximativ 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 sau 14,5 ng/ml până la aproximativ 15 ng/ml.

În unele variante de realizare, expunerea totală a medicamentului în timp, măsurată ca zona de sub curba ("ASC") a unui grafic al concentrației medicamentului în sângele (sânge integral, plasmă sau ser) subiectului după administrarea medicamentului față de timpul după administrarea medicamentului variază de la aproximativ 150 ng ore/ml până la aproximativ 8000 ng ore/ml; de la aproximativ 15 ng ore/ml până la aproximativ 800 ng ore/ml; sau de la aproximativ 1,5 ng ore/ml până la aproximativ 80 ng ore/ml. În unele variante de realizare, ASC este mai mică de 8000 ng ore/ml și este mai mare sau egală cu 150 ng ore/ml. În unele variante de realizare, ASC este mai mică de 800 ng ore/ml și este mai mare sau egală cu 15 ng ore/ml. În unele variante de realizare, ASC este mai mică de 80 ng ore/ml și este mai mare sau egală cu 1,5 ng ore/ml.

În unele variante de realizare, expunerea totală la medicament în timp este o ASC de la aproximativ 100 ng ore/ml până la aproximativ 8000 ng ore/ml; de la aproximativ 10 ng ore/ml până la aproximativ 800 ng ore/ml; sau de la aproximativ 1 ng ore/ml până la aproximativ 80 ng ore/ml. În unele variante de realizare, expunerea totală la medicament în timp este o ASC de la aproximativ 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 sau 7800 ng ore/ml la aproximativ 8000 ng ore/ml. În unele variante de realizare, timpul suplimentar total de expunere la medicamente este o ASC de la aproximativ 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 sau 780 ng ore/ml până la aproximativ 800 ng ore/ml. În unele variante de realizare, expunerea

totală la medicament în timp este o ASC de la aproximativ 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 sau 78 ng ore/ml până la aproximativ 80 ng ore/ml.

În unele variante de realizare, expunerea totală la medicament în timp este o ASC de la aproximativ 100 ng ore/ml până la aproximativ 8000 ng oră/ml, de la aproximativ 10 ng oră/ml până la aproximativ 800 ng oră/ml; sau de la aproximativ 1 ng ore/ml până la aproximativ 80 ng ore/ml. În unele variante de realizare, expunerea totală la medicament în timp este o ASC de la aproximativ de la aproximativ 150 ng ore/ml la aproximativ 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 sau 200 ng ore/ml. În unele variante de realizare, expunerea totală la medicament în timp este o ASC de la aproximativ 15 ng ore/ml până la aproximativ 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 sau 20 ng ore/ml. În unele variante de realizare, expunerea totală la medicament în timp este o ASC de la aproximativ de la aproximativ 1,5 ng ore/ml până la aproximativ 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 sau 2 ng ore/ml. În unele variante de realizare, expunerea totală la medicament în timp este o ASC de la aproximativ 100 ng ore/ml până la aproximativ 200 ng ore/ml; de la aproximativ 10 ng ore/ml până la aproximativ 20 ng ore/ml; sau de la aproximativ 1 ng ore/ml până la aproximativ 2 ng ore/ml.

În unele variante de realizare, expunerea totală la medicament în timp este o ASC selectată dintre aproximativ 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 și 8000 ng ore/ml. În unele variante de realizare, expunerea totală la medicament în timp este o ASC selectată dintre aproximativ 10, 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 4600, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760, 780 și 800 ng ore/ml. În unele variante de realizare, expunerea totală la medicament în timp este o ASC selectată dintre aproximativ 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 și 80 ng ore/ml.

Într-un alt aspect, sunt furnizate aici compoziții pentru utilizare în tratarea unei stări de boală la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde o combinație dintre un prim agent terapeutic și un al doilea agent terapeutic, în care:

- (i) primul agent terapeutic care include un compus conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;
- (ii) monitorizarea nivelurilor compusului primului agent terapeutic sau a unui metabolit al acestuia la subiect utilizând profilarea farmacocinetică; și
- (iii) administrarea celui de-al doilea agent terapeutic condiționat de nivelul primului agent terapeutic la subiect. În unele variante de realizare, etapa de monitorizare include construirea unui profil farmacocinetic al compusului primului agent terapeutic sau al unui metabolit al acestuia pentru subiect folosind concentrații ale compusului primului agent terapeutic sau al unui metabolit al acestuia într-o multitudine de probe obținute de la subiect. la momente de timp adecvate pentru a construi un profil farmacocinetic. În unele variante de realizare, cel puțin două probe sunt colectate la punctul de îngrijire sau la punctul de utilizare prin eșantionare sau auto-eșantionare pe dispozitive de punct de îngrijire sau dispozitive de punct de utilizare sau pe matrice adecvate pentru stocarea probelor înainte de cuantificare a compusului sau a unui metabolit al acestuia de către un laborator. În unele variante de realizare, fiecare dispozitiv de punct de îngrijire sau dispozitiv de punct de utilizare este capabil să cuantifice compusul sau un metabolit al acestuia. În unele variante de realizare, profilul farmacocinetic include parametri farmacocinetici adecvați pentru ghidarea dozării compusului sau a unei sări a acestuia pentru subiect. În unele variante de realizare, probele includ de la 2 la 12 probe. În unele variante de realizare, probele sunt colectate pe o perioadă de timp de până la 8 ore, până la 24 de ore, până la 48 de ore sau până la 72 de ore. În unele variante de realizare, parametrii farmacocinetici includ cel puțin un parametru selectat din grupul constând din ASC , ASC_{inf} , T_{max} , C_{max} , timpul peste prag, concentrația în stare de echilibru, rata de absorbție, rata de eliminare, rata de distribuție, terminalul $T-1/2$ sau parametri extrași din analiza farmacocinetică necompartimentală (PK) sau din analiza PK compartimentară, inclusiv analiza PK compartimentară bazată pe model fiziologic. În unele variante de realizare, tratamentul cuprinde în plus generarea unui raport care să includă profilul farmacocinetic al subiectului. În unele variante de realizare, raportul include o recomandare privind dozarea pe baza profilului farmacocinetic al subiectului. În unele variante de realizare, o reducere a dozei

compusului sau a sării acceptabile farmaceutic a acestuia este indicată pentru a reduce riscul de toxicitate pe baza unuia sau mai multor parametri farmacocinetici. În unele variante de realizare, reducerea dozei compusului sau a sării acestuia este indicată pe baza timpului peste prag, în care pragul este concentrația medicamentului peste care apare toxicitatea, sau unul sau mai multe dintre ASC , ASC_{inf} , timpul mediu de ședere (MRT), exponențiale care definesc profilul farmacocinetic, volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}), volumul de distribuție în timpul fazei terminale (V_z) sau combinația unui grup de variabile farmacocinetice pentru a descrie în mod adecvat profilul farmacocinetic. În unele variante de realizare, o ajustare a dozei compusului sau a sării acestuia este indicată pentru a crește eficacitatea pe baza unuia sau mai multor parametri farmacocinetici. În unele variante de realizare, o creștere a dozei compusului sau a sării acestuia este indicată pe baza unuia sau mai multor ASC , ASC_{inf} , MRT , exponențiale care definesc profilul farmacocinetic, volumul de distribuție în stare staționară (V_{ss}), volumul de distribuție în timpul fazei terminale (V_z) sau combinația unui grup de variabile farmacocinetice pentru a descrie în mod adecvat profilul farmacocinetic. În unele variante de realizare, doza compusului sau a sării acestuia este ajustată la 5% până la 25% din valoarea țintă dorită. În unele variante de realizare, fiecare dintre probe se aplică dispozitivului punct de îngrijire sau dispozitivului punct de utilizare pentru determinarea concentrației compusului sau a unui metabolit al acestuia, în care dispozitivul punct de îngrijire sau dispozitivul punct de utilizare cuprinde o bandă de curgere laterală având o construcție și o compoziție astfel încât o aplicare a uneia sau mai multor probe pe banda de curgere laterală determină o fracțiune a medicamentului din probă să se lege de o componentă a benzii de curgere laterală astfel încât se produce semnal proporțional cu concentrația medicamentului din proba aplicată. În unele variante de realizare, probele sunt aplicate pe matrici adecvate pentru depozitarea probelor înainte de cuantificare de către un laborator. În unele variante de realizare, probele sunt stocate ca pete de sânge încheșurate. În unele variante de realizare, concentrațiile medicamentelor sunt măsurate prin ELISA, LC MS, LC UV sau LCMS. În unele variante de realizare, parametrii farmacocinetici includ cel puțin unul de concentrație la starea de echilibru, absorbție și terminal $T_{1/2}$. În unele variante de realizare, cel puțin una dintre probe este sânge integral.

IX. TERAPEUTICE MULTIMODALE

Într-un aspect, prezentate aici sunt abordări terapeutice multimodale în care un compus conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este pentru utilizare în tratarea unui subiect care are nevoie de un astfel de tratament, suplimentat prin administrarea altor modalități terapeutice. Într-o variantă de realizare, abordarea terapeutică multimodală cuprinde o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia în combinație cu radioterapia sau după radiație, se determină că nu a fost eficace. Într-o variantă de realizare, abordarea terapeutică multimodală cuprinde o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia în combinație cu radioterapia, în care compoziția farmaceutică cuprinzând compusul invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și radioterapia sunt administrate concomitent sau secvențial în orice ordine. Într-o variantă de realizare, abordarea terapeutică multimodală cuprinde o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia în combinație cu radioterapia într-un aranjament secvențial. Într-o variantă de realizare, abordarea terapeutică multimodală cuprinde o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia concomitent cu radioterapia. Într-o variantă de realizare, abordarea terapeutică multimodală este destinată utilizării în tratamentul cancerului. Într-o variantă de realizare, abordarea terapeutică multimodală include o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în tratarea cancerului subiect care are nevoie de un astfel de tratament și iradierea celulelor canceroase cu un fascicul de radiații. Într-o variantă de realizare, abordarea terapeutică multimodală utilizează tehnica radioterapiei conformale (CRT) pentru a furniza o histogramă a volumului dozei (DVH) prescrisă unui subiect cu cancer. Într-o variantă de realizare, abordarea terapeutică multimodală utilizează tehnica radioterapiei cu intensitate modulată (IMRT) pentru a furniza radiații către celulele canceroase. Într-o variantă de realizare, abordarea terapeutică multimodală folosește tehnici care compensează mișcarea tumorilor la subiect în timpul tratamentului (de exemplu, în cazul în care dozele de radiații trebuie administrate unei tumori toracice care se mișcă pe măsură ce pacientul respiră). De exemplu, abordarea terapeutică multimodală utilizează tehnici de scanare cu tomografie computerizată cu patru dimensiuni (4D CT) pentru a regla câmpul de radiație livrat pentru a compensa mișcarea tumorii pe parcursul ciclului de respirație.

Orice tip de radiație adecvat, inclusiv radiația gamma care este fracționată, IMRT (radioterapie cu intensitate modulată), cuțitul gamma, terapia cu protoni și brahiterapia pot fi utilizate cu abordarea terapeutică multimodală. Radioterapia și un compus conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pot fi utilizate în tratarea tumorilor cerebrale, cum ar fi glioblastomul sau boala care s-a metastazat la creier din cauza cancerului pulmonar. Abordarea terapeutică multimodală poate fi utilizată în tratarea cancerului pulmonar, cancerului pancreatic, cancerului rectal, cancerului mamar, sarcomului, cancerului de prostată, tumorilor maligne ginecologice și limfomului. Cuțitul gamma este utilizat frecvent pentru tratarea metastazelor cerebrale. Într-o variantă de realizare, abordarea terapeutică multimodală include utilizarea terapiei cu protoni pentru tratarea cancerului, inclusiv a tumorilor cerebrale, a cancerului de prostată și a oricărei organe vitale proximale tumorale unde este foarte important să se minimizeze toxicitatea pentru țesutul normal din apropiere.

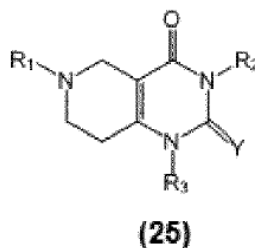
Într-o variantă de realizare, abordarea terapeutică multimodală include o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în tratarea unui subiect cu cancer care are nevoie de un astfel de tratament în combinație cu terapia cu celule adoptive (de exemplu, CAR-T (JCAR 14, 15, 16, 17, KTE-C19 sau CTL019); alte celule T (AFM13); sau NK (CDNO-109 sau NK-92)) fie simultan, fie în combinație.

Într-o variantă de realizare, abordarea terapeutică multimodală elimină boala reziduală minimă fără a adăuga toxicitate rezultată din tratamentul cu un compus conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-o variantă de realizare, abordarea terapeutică multimodală îmbunătățește prognosticul și/sau reduce efectele secundare adverse asociate cu o stare sau afecțiune a bolii la un subiect supus tratamentului.

X. DERIVAȚI ȘI ANALOGI SUPLIMENTARI ȘI SĂRURI ALE COMPUSULUI (1) ȘI COMPUȘI ÎNRUDIȚI

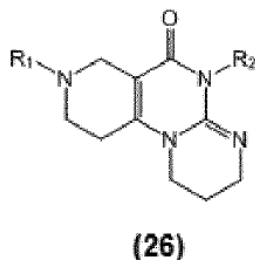
Într-un aspect, dezvăluit aici sunt analogi și săruri conexe ale compusului **(1)** și procedee de obținere a aceluiași. Persoanele calificate în domeniu vor înțelege că aceleași principii generale și concepte descrise mai sus coroborate cu compușii **(1)**, **(10)** și sărurile acestora, inclusiv principiile și conceptele legate de compozițiile farmaceutice, se aplică cu forță egală pentru derivați și analogi ai și săruri ale compusului **(1)** și săruri ale acestora.

Într-o variantă de realizare a dezvăluirii, analogii au structura compusului **(25)**:



în care Y reprezintă NR_4 sau O și în care R_1 , R_2 , R_3 și R_4 reprezintă independent hidrogen, alchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, carboxil, haloalchil, alchenil, cicloalchenil, alchinil, aril, aralchil, hidroxi alchil, alcoxi, ariloxi, alcoxi alchil, alcoxycarbonil, aralcoxi, aralchiltio, alcanoil, mercapto, alchiltio, ariltio, alchilsulfinil, arilsulfinil, alchilsulfonil, arilsulfonil, heteroaril, acil și radicali heterociclici. În unele variante de realizare, R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt opțional substituiți. În unele variante de realizare, unii sau toți atomii de hidrogen din R_1 , R_2 , R_3 și R_4 pot fi substituiți cu deuteriu. În alte variante de realizare, analogii au structura compusului **(25)**, în care R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt selectați independent din grupul constând din H, C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchil alchilfenil, C_{1-4} alchilfenilcetonă, C_{1-4} benzil-piperazină și C_{1-4} alchiltienil în care C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchilfenil, C_{1-4} alchilfenilcetonă și C_{1-4} benzil-piperazină sunt opțional substituite cu C_{1-4} alchil, hidroxil sau halo. Încă alte variante de realizare, analogii au structura compusului **(25)**, în care R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt selectați independent din grupul constând din H, CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{-}((2\text{-Cl})\text{-Ph})$, $\text{CH}_2\text{-(2-tienil)}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{(4-N-benzil-piperazină)}$, $\text{CH}_2\text{-(2,4-di F-Ph)}$, $\text{CH}_2\text{-(2-CH}_3\text{)-Ph}$, CH_2CHOHPh , și $(\text{CH}_2)_3\text{-CO-4F-Ph}$.

Într-o variantă de realizare a dezvoltării, analogii au structura compusului **(26)**:



în care R_1 și R_2 reprezintă independent hidrogen, alchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, carboxil, haloalchil, alchenil, cicloalchenil, alchinil, aril, aralchil, hidroxi alchil, alcoxi, ariloxi, alcoxi alchil, alcoxycarbonil, aralcoxi, aralchiltio, alcanoil, mercapto, alchiltio, ariltio, alchilsulfinil, arilsulfinil, alchilsulfonil, arilsulfonil, heteroaril, acil și radicali heterociclici. În unele variante de realizare, R_1 și R_2 sunt selectați independent din grupul constând din H, C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchil alchilfenil, C_{1-4} alchilfenilcetonă, C_{1-4} benzil-piperazină și C_{1-4} alchiltienil, în care C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchilfenil, C_{1-4} alchilfenilcetonă și C_{1-4} benzil-piperazină sunt opțional

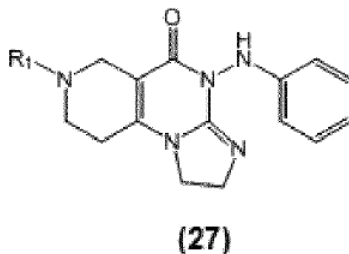
substituiți cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alcoxil, hidroxil, C₁₋₄ alchil perhalogenat sau halo. În unele variante de realizare, R₁ este selectat din grupul constând din H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-(2-tienil), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazină), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, și (CH₂)₃CO-4F-Ph. În unele variante de realizare, R₂ este selectat din grupul constând din H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-(2-tienil), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazină), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, și (CH₂)₃CO-4F-Ph.

În unele variante de realizare, R₁ este o grupare benzil opțional substituită cu unul sau mai mulți dintre următorii substituenți, singuri sau în combinație, în orto, meta și/sau pozițiile para ale inelului benzil: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, or -OC_pX_{2p+1}, unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și unde X reprezintă un halogen incluzând un atom de fluor, clor, brom sau iod, de preferință fluor, clor sau brom, mai preferabil fluor sau clor. În unele variante de realizare, R₂ este o grupare benzil substituită cu unul sau mai mulți dintre următorii substituenți, singuri sau în combinație, în orto, meta și/sau pozițiile para ale inelului benzil: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, or -OC_pX_{2p+1}, unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și unde X reprezintă un halogen.

În unele variante de realizare, R₁ este un hidrogen. În unele variante de realizare, R₁ este o arilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare benzil sau feniletil. În unele variante de realizare, arilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, perhalogenat C₁₋₄ alchil, sau halo.

În unele variante de realizare, R₂ este o arilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare benzil sau feniletil. În unele variante de realizare, arilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, perhalogenat C₁₋₄ alchil, sau halo. În unele variante de realizare, arilalchil este substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halo, -CH₃, -CF₃, și -OCH₃. În unele variante de realizare, R₂ este un heterocicloalchilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare morfolinoalchil sau piperazinilalchil. În unele variante de realizare, R₂ este un heteroarilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare isoxazolidinilmetil sau piridilmetil. În unele variante de realizare, heterocicloalchilalchil sau heteroarilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, C₁₋₄ alchil perhalogenat, sau halo. În unele variante de realizare, heterocicloalchilalchil sau heteroarilalchil este substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halo, -CH₃, -CF₃, și -OCH₃.

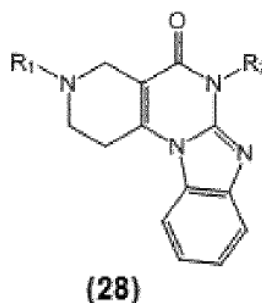
Într-o variantă de realizare a dezvoltării, analogii au structura compusului **(27)**:



În care R_1 reprezintă hidrogen, alchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, carboxil, haloalchil, alchenil, cicloalchenil, alchinil, aril, aralchil, hidroalchil, alcoxi, ariloxi, alcoxialchil, alcoxycarbonil, aralcoxi, aralchiltio, alcanoil, mercapto, alchiltio, ariltio, alchilsulfonil, arilsulfonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, heteroaril, acil și radicali heterociclici. În unele variante de realizare, R_1 este selectat independent din grupul constând din H, C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchil alchilfenil, C_{1-4} alchilfenilcetonă, C_{1-4} benzil-piperazină și C_{1-4} alchiltienil, în care C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchilfenil, C_{1-4} alchilfenilcetonă și C_{1-4} benzil-piperazină sunt opțional substituiți cu C_{1-4} alchil, C_{1-4} alcoxil, hidroxil, C_{1-4} alchil perhalogenat sau halo. În unele variante de realizare, R_1 este selectat din grupul constând din H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-tienil)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-benzil-piperazină)$, $CH_2-(2,4-di F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHOHPh$, și $(CH_2)_3CO-4F-Ph$.

În unele variante de realizare, R_1 este o grupare benzil opțional substituită cu unul sau mai mulți dintre următorii substituenți, singuri sau în combinație, în orto, meta și/sau pozițiile para ale inelului benzil: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, or $-OC_pX_{2p+1}$, unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și unde X reprezintă un halogen incluzând un atom de fluor, clor, brom sau iod, de preferință fluor, clor sau brom, mai preferabil fluor sau clor. În unele variante de realizare, R_1 este un hidrogen. În unele variante de realizare, R_1 este o arilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare benzil sau fenilet. În unele variante de realizare, arilalchil este substituit cu C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchil alcoxil, hidroxil, perhalogenat C_{1-4} alchil, sau halo.

Într-o variantă de realizare a dezvoltării, analogii au structura compusului **(28)**:



În care R_1 și R_2 reprezintă independent hidrogen, alchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, carboxil, haloalchil, alchenil, cicloalchenil, alchinil, aril, aralchil, hidroxi alchil, alcoxi, ariloxi, alcoxi alchil, alcoxycarbonil, aralcoxi, aralchiltio, alcanoil, mercapto, alchiltio, ariltio, alchilsulfonil, arilsulfonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, heteroaril, acil și radicali heterociclici. În unele variante de realizare, R_1 și R_2 sunt selectați independent din grupul constând din H, C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchil alchilfenil, C_{1-4} alchilfenilcetonă, C_{1-4} benzil-piperazină și C_{1-4} alchiltienil, în care C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchilfenil, C_{1-4} alchilfenilcetonă și C_{1-4} benzil-piperazină sunt opțional substituiți cu C_{1-4} alchil, C_{1-4} alcoxil, hidroxil, C_{1-4} alchil perhalogenat sau halo. În unele variante de realizare, R_1 este selectat din grupul constând din H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-tienil)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2-(2,4-di F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHOHPh$, $CH_2CH_2(4-N-benzil-piperazină)$ și $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. În unele variante de realizare, R_2 este selectat din grupul constând din H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-tienil)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-benzil-piperazină)$, $CH_2-(2,4-di F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHOHPh$, și $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. În unele variante de realizare, când R_1 reprezintă CH_2Ph , R_2 nu reprezintă $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$.

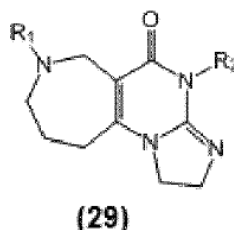
În unele variante de realizare, R_1 este o grupare benzil opțional substituită cu unul sau mai mulți dintre următorii substituenți, singuri sau în combinație, în orto, meta și/sau pozițiile para ale inelului benzil: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, or $-OC_pX_{2p+1}$, unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și unde X reprezintă un halogen incluzând un atom de fluor, clor, brom sau iod, de preferință fluor, clor sau brom, mai preferabil fluor sau clor. În unele variante de realizare, R_2 este o grupare benzil substituită cu unul sau mai mulți dintre următorii substituenți, singuri sau în combinație, în orto, meta și/sau pozițiile para ale inelului benzil: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, or $-OC_pX_{2p+1}$, unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și unde X reprezintă un halogen.

În unele variante de realizare, R_1 este un hidrogen. În unele variante de realizare, R_1 este o arilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare benzil sau fenilet. În unele

variante de realizare, arilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, perhalogenat C₁₋₄ alchil, sau halo.

În unele variante de realizare, R₂ este o arilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare benzil sau fenilet. În unele variante de realizare, arilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, perhalogenat C₁₋₄ alchil, sau halo. În unele variante de realizare, arilalchil este substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halo, -CH₃, -CF₃, și -OCH₃. În unele variante de realizare, R₂ este un heterocicloalchilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare morfolinoalchil sau piperazinilalchil. În unele variante de realizare, R₂ este un heteroarilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare isoxazolidinilmetil sau piridilmetil. În unele variante de realizare, heterocicloalchilalchil sau heteroarilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, C₁₋₄ alchil perhalogenat, sau halo. În unele variante de realizare, heterocicloalchilalchil sau heteroarilalchil este substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halo, -CH₃, -CF₃, și -OCH₃.

Într-o variantă de realizare a dezvoltării, analogii au structura compusului **(29)**:



în care R₁ și R₂ reprezintă independent hidrogen, alchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, carboxil, haloalchil, alchenil, cicloalchenil, alchinil, aril, aralchil, hidroxi alchil, alcoxi, ariloxi, alcoxi alchil, alcoxycarbonil, aralcoxi, aralchiltio, alcanoil, mercapto, alchiltio, ariltio, alchilsulfonil, arilsulfonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, heteroaril, acil și radicali heterociclici. În unele variante de realizare, R₁ și R₂ sunt selectați independent din grupul constând din H, C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alchilfenil, C₁₋₄ alchilfenilcetonă, C₁₋₄ benzil-piperazină și C₁₋₄ alchiltienil, în care C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchilfenil, C₁₋₄ alchilfenilcetonă și C₁₋₄ benzil-piperazină sunt opțional substituiți cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alcoxil, hidroxil, C₁₋₄ alchil perhalogenat sau halo. În unele variante de realizare, R₁ este selectat din grupul constând din H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-(2-tienil), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazină), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, și (CH₂)₃CO-4F-Ph. În unele variante de realizare, R₂ este selectat din grupul constând din H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-(2-tienil), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazină), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, și

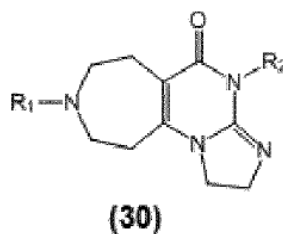
(CH₂)₃CO-4F-Ph. În unele variante de realizare, când R₁ reprezintă CH₂Ph, R₂ nu reprezintă CH₂-((2-CH₃)-Ph.

În unele variante de realizare, R₁ este o grupare benzil opțional substituită cu unul sau mai mulți dintre următorii substituenți, singuri sau în combinație, în orto, meta și/sau pozițiile para ale inelului benzil: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, or -OC_pX_{2p+1}, unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și unde X reprezintă un halogen incluzând un atom de fluor, clor, brom sau iod, de preferință fluor, clor sau brom, mai preferabil fluor sau clor. În unele variante de realizare, R₂ este o grupare benzil substituită cu unul sau mai mulți dintre următorii substituenți, singuri sau în combinație, în orto, meta și/sau pozițiile para ale inelului benzil: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, or -OC_pX_{2p+1}, unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și unde X reprezintă un halogen.

În unele variante de realizare, R₁ este un hidrogen. În unele variante de realizare, R₁ este o arilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare benzil sau fenilet. În unele variante de realizare, arilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, perhalogenat C₁₋₄ alchil, sau halo.

În unele variante de realizare, R₂ este o arilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare benzil sau fenilet. În unele variante de realizare, arilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, perhalogenat C₁₋₄ alchil, sau halo. În unele variante de realizare, arilalchil este substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halo, -CH₃, -CF₃, și -OCH₃. În unele variante de realizare, R₂ este un heterocicloalchilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare morfolinoalchil sau piperazinilalchil. În unele variante de realizare, R₂ este un heteroarilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare isoxazolidinilmetil sau piridilmetil. În unele variante de realizare, heterocicloalchilalchil sau heteroarilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, C₁₋₄ alchil perhalogenat, sau halo. În unele variante de realizare, heterocicloalchilalchil sau heteroarilalchil este substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halo, -CH₃, -CF₃, și -OCH₃.

Într-o variantă de realizare a dezvoltării, analogii au structura compusului **(30)**:



În care R_1 și R_2 reprezintă independent hidrogen, alchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, carboxil, haloalchil, alchenil, cicloalchenil, alchinil, aril, aralchil, hidroxiialchil, alcoxi, ariloxi, alcoxialchil, alcoxycarbonil, aralcoxi, aralchiltio, alcanoil, mercapto, alchiltio, ariltio, alchilsulfonil, arilsulfonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, heteroaril, acil și radicali heterociclici. În unele variante de realizare, R_1 și R_2 sunt selectați independent din grupul constând din H, C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchil alchilfenil, C_{1-4} alchilfenilcetonă, C_{1-4} benzil-piperazină și C_{1-4} alchiltienil, în care C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchilfenil, C_{1-4} alchilfenilcetonă și C_{1-4} benzil-piperazină sunt opțional substituiți cu C_{1-4} alchil, C_{1-4} alcoxil, hidroxil, C_{1-4} alchil perhalogenat sau halo. În unele variante de realizare, R_1 este selectat din grupul constând din H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-tienil)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-benzil-piperazină)$, $CH_2-(2,4-di F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHOHPh$, și $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. În unele variante de realizare, R_2 este selectat din grupul constând din H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-tienil)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-benzil-piperazină)$, $CH_2-(2,4-di F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHOHPh$, și $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. În unele variante de realizare, când R_1 reprezintă CH_2Ph , R_2 nu reprezintă $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$.

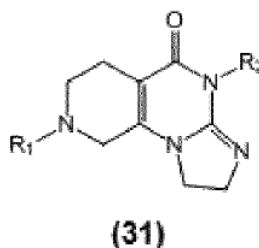
În unele variante de realizare, R_1 este o grupare benzil opțional substituită cu unul sau mai mulți dintre următorii substituenți, singuri sau în combinație, în orto, meta și/sau pozițiile para ale inelului benzil: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, or $-OC_pX_{2p+1}$, unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și unde X reprezintă un halogen incluzând un atom de fluor, clor, brom sau iod, de preferință fluor, clor sau brom, mai preferabil fluor sau clor. În unele variante de realizare, R_2 este o grupare benzil substituită cu unul sau mai mulți dintre următorii substituenți, singuri sau în combinație, în orto, meta și/sau pozițiile para ale inelului benzil: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, or $-OC_pX_{2p+1}$, unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și unde X reprezintă un halogen.

În unele variante de realizare, R_1 este un hidrogen. În unele variante de realizare, R_1 este o arilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare benzil sau feniletil. În unele

variante de realizare, arilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, perhalogenat C₁₋₄ alchil, sau halo.

În unele variante de realizare, R₂ este o arilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare benzil sau fenilet. În unele variante de realizare, arilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, perhalogenat C₁₋₄ alchil, sau halo. În unele variante de realizare, arilalchil este substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halo, -CH₃, -CF₃, și -OCH₃. În unele variante de realizare, R₂ este un heterocicloalchilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare morfolinoalchil sau piperazinilalchil. În unele variante de realizare, R₂ este un heteroarilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare isoxazolidinilmetil sau piridilmetil. În unele variante de realizare, heterocicloalchilalchil sau heteroarilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, C₁₋₄ alchil perhalogenat, sau halo. În unele variante de realizare, heterocicloalchilalchil sau heteroarilalchil este substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halo, -CH₃, -CF₃, și -OCH₃.

Într-o variantă de realizare a dezvoltării, analogii au structura compusului **(31)**:



în care R₁ și R₂ reprezintă independent hidrogen, alchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, carboxil, haloalchil, alchenil, cicloalchenil, alchinil, aril, aralchil, hidroxialchil, alcoxi, ariloxi, alcoxialchil, alcoxycarbonil, aralcoxi, aralchiltio, alcanoil, mercapto, alchiltio, ariltio, alchilsulfonil, arilsulfonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, heteroaril, acil și radicali heterociclici. În unele variante de realizare, R₁ și R₂ sunt selectați independent din grupul constând din H, C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alchilfenil, C₁₋₄ alchilfenilcetonă, C₁₋₄ benzil-piperazină și C₁₋₄ alchiltienil, în care C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchilfenil, C₁₋₄ alchilfenilcetonă și C₁₋₄ benzil-piperazină sunt opțional substituiți cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alcoxil, hidroxil, C₁₋₄ alchil perhalogenat sau halo. În unele variante de realizare, R₁ este selectat din grupul constând din H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-(2-tienil), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazină), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, și (CH₂)₃CO-4F-Ph. În unele variante de realizare, R₂ este selectat din grupul constând din H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-(2-tienil), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-benzil-piperazină), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, și

(CH₂)₃CO-4F-Ph. În unele variante de realizare, când R₁ reprezintă CH₂Ph, R₂ nu reprezintă CH₂-((2-CH₃)-Ph.

În unele variante de realizare, R₁ este o grupare benzil opțional substituită cu unul sau mai mulți dintre următorii substituenți, singuri sau în combinație, în orto, meta și/sau pozițiile para ale inelului benzil: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, or -OC_pX_{2p+1}, unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și unde X reprezintă un halogen incluzând un atom de fluor, clor, brom sau iod, de preferință fluor, clor sau brom, mai preferabil fluor sau clor. În unele variante de realizare, R₂ este o grupare benzil substituită cu unul sau mai mulți dintre următorii substituenți, singuri sau în combinație, în orto, meta și/sau pozițiile para ale inelului benzil: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, or -OC_pX_{2p+1}, unde p este un număr întreg de la 2 la 20 și unde X reprezintă un halogen.

În unele variante de realizare, R₁ este un hidrogen. În unele variante de realizare, R₁ este o arilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare benzil sau fenilet. În unele variante de realizare, arilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, perhalogenat C₁₋₄ alchil, sau halo.

În unele variante de realizare, R₂ este o arilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare benzil sau fenilet. În unele variante de realizare, arilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, perhalogenat C₁₋₄ alchil, sau halo. În unele variante de realizare, arilalchil este substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halo, -CH₃, -CF₃, și -OCH₃. În unele variante de realizare, R₂ este un heterocicloalchilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare morfolinoalchil sau piperazinilalchil. În unele variante de realizare, R₂ este un heteroarilalchil substituit sau nesubstituit, cum ar fi o grupare isoxazolidinilmetil sau piridilmetil. În unele variante de realizare, heterocicloalchilalchil sau heteroarilalchil este substituit cu C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alchil alcoxil, hidroxil, C₁₋₄ alchil perhalogenat, sau halo. În unele variante de realizare, heterocicloalchilalchil sau heteroarilalchil este substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halo, -CH₃, -CF₃, și -OCH₃.

XI. EXEMPLE

Ar trebui să se înțeleagă că descrierea și exemplele specifice furnizate mai jos sunt destinate doar în scop ilustrativ și nu sunt destinate să limiteze domeniul de aplicare al prezentei dezvăluiri. Următoarele exemple sunt destinate să ilustreze variantele de realizare dezvăluite și nu trebuie interpretate ca fiind limitări la acestea. Compușii suplimentari, cu

excepția celor descriși mai jos, pot fi preparați folosind următoarele scheme de reacție descrise mai sus sau variații adecvate sau modificări ale acestora.

Exemplul 1. Sinteza 2-clorobenzilamino-2-imidazolinei hidriodură

La o soluție agitată de 2-metiltio-2-imidazolină hidriodură (244 mg, 1,00 mMol) în dioxan uscat (2,0 ml) s-a adăugat 2-clorbenzilamină (141 mg, 1,0 mMol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 90 min la 70°C sub o atmosferă de argon. Soluția a fost răcită la temperatura camerei, filtrată pe o pâlnie sinterizată, spălată cu dioxan rece (2 ml) și uscată sub vid. Compusul solid alb $4 \cdot \text{HI}$ ($R_2=2\text{-clorobenzil}$) a fost obținut (242 mg, 72%) și utilizat fără purificare suplimentară.

Exemplul 2. Sinteza 2-clorobenzilamino-2-imidazolinei

La o soluție agitată de 2-clorbenzilamino-2-imidazolină hidriodură (242 mg, 0,72 mMol) în apă (3 ml), s-a adăugat 1,0 N hidroxid de sodiu (2 ml) la 7°C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 min la 7°C sub argon. După aceea s-a adăugat clorură de metilen (5 ml) și amestecul s-a agitat încă 5 min. Amestecul de reacție a fost extras cu clorură de metilen (2 x 2,5 ml), Stratul organic a fost uscat peste anhidru Na_2SO_4 , se filtrează și se evaporă. Baza liberă rezultată (150 mg, 100%) a fost obținută sub formă de lichid vâscos și a fost utilizată pentru următoarea reacție fără nicio altă purificare. MS(ESI) 210(M+H).

Exemplul 3. Sinteza carboxilatului de Metil-1-benzil 4-oxo-3-piperidină (compus (6)).

La un clorhidrat de metil-1-benzil 4-oxo-3-piperidină carboxilat agitat (5,7 g, 20 mMol) în acetat de etil (50 ml), s-a adăugat trietilamină (6 ml) la 7°C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 min la 7°C sub atmosferă de argon. Amestecul de reacție a fost extras cu acetat de etil (2 X 50 ml) spălat cu apă (50 ml). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru Na_2SO_4 , filtrat și evaporat. Reziduul rezultat de bază liberă (5, $R_1=\text{benzil}$), sub forma unui ulei vâscos a fost utilizat în reacția următoare fără purificare MS suplimentare MS(ESI) 248(M+H)

Exemplul 4. Sinteza ONC902 (Compus (14))

La o soluție de 2-clorbenzilamino-2-imidazolină (150 mg, 0,72 mMol), metil 1-benzil 4-oxo-3-piperidină carboxilat (5, $R_1=\text{benzil}$) (195 mg, 0,79 mMol) în 1-butanol (2 ml) s-a adăugat PPTS (10 mg) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 48 de ore. După aceea, amestecul de reacție a fost refluxat la 125°C până la 130°C timp de 2 ore. Solvenții s-au îndepărtat sub vid, s-au extras cu acetat de etil (10 ml), s-au spălat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (2 X 10 ml) și apă (10 ml). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru Na_2SO_4 , filtrat și evaporat. Baza liberă brută a fost purificată prin HPP

RP (10% -40% acetonitril/apă) pentru a da sare ONC902 TFA sub formă de solid alb (228 mg, randament 50%) MS(ESI) 407 (M+H).

Același proces a fost utilizat începând cu benzilamine diferite pentru a prepara diferiți analogi, *de exemplu*, ONC903, 904, 905, 906, 912, 210, 211, 212, 213, 214, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225 și 226.

Exemplul 5. Sinteza ONC907 (Compus (19))

La o suspensie de hidrură de sodiu 60% (3,5 g, 88 mMol) în toluen uscat (50 ml), s-a adăugat prin picurare carbonat de dimetil (4,32 g, 48,0 mMol) în 0,5 ore la temperatura camerei sub o atmosferă de azot. După adăugarea a câteva picături de metanol, o soluție de 1-terț-butoxicarbonil-4-piperidonă (4,8 g, 24 mMol) dizolvată în toluen uscat (20 ml) a fost adăugată în picături la amestecul de reacție în timp ce se agita la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 3 ore la aceeași temperatură și apoi răcit la 0°C (baie de gheață) și ajustat la pH 6-6,5 cu acid acetic. Amestecul rece rezultat a fost diluat cu apă (10 ml) și ajustat la pH 8 cu soluție de hidroxid de sodiu 5%. Stratul de toluen a fost separat și stratul apos a fost extras cu toluen (20 ml). Stratul organic combinat a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat sub presiune redusă. Compusul a fost uscat în vid pentru a da carboxilat de metil-1-terț-butoxicarbonil-4-oxo-3-piperidină (5,0 g, 80%). Compusul obținut a fost dus la următoarea reacție fără nicio altă purificare.

S-a adăugat 2-metibenzilamino-2-imidazolină (190 mg, 1 mMol), carboxilat de metil 1-terț-butoxicarbonil-4-oxo-3-piperidină (315 mg, 1,1 mMol) în 1-butanol (2 ml) PPTS (10,0 mg) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 48 de ore. După aceea, amestecul de reacție a fost refluxat la 125°C până la 130°C timp de 2 ore. Solvenții s-au îndepărtat sub vid, s-au extras cu acetat de etil (10 ml), s-au spălat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (2x10 ml) și apă (10 ml). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru Na₂SO₄, filtrat și evaporat. Baza liberă brută a fost clivată cu acid trifluoroacetic 10% în diclormetan, purificată prin RP HPLC (10% -40% acetonitril/apă) pentru a da ONC907 (262 mg, 50%) sare TFA sub formă de solid alb MS(ESI) 297 (M+H).

Exemplul 6. Sinteza ONC909 (Compus (21))

Un amestec de ONC907 (100 mg, 0,2 mMol), bromură de feniletil (55,0 mg, 0,28 mMol) și carbonat de potasiu (150 mg, 1,0 mMol) în N, N-dimetilformamidă (3 ml) a fost încălzit la 70°C timp de 12 ore. Solvenții s-au îndepărtat sub vid, s-au extras cu acetat de etil (10 ml), s-au spălat cu apă (5 ml). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru Na₂SO₄,

filtrat și evaporat. Baza liberă brută a fost purificată prin HPP RP (10% -40% acetonitril/apă) pentru a da ONC909 (62 mg, 50%) sare TFA sub formă de solid alb MS(ESI) 401 (M+H).

Același proces a fost utilizat începând cu halogenuri diferite pentru a da ONC910 și 214. Compușii 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235 și 236 au fost preparați utilizând procedeul analog din Exemplele 1 și 5 începând cu o benzilamină diferită. Apoi tratarea compusului intermediar în care R_1 este H, cu diferite halogenuri ca mai sus.

Compusul ONC911 a fost preparat din ONC910 prin tratament cu TFA.

Compusul **(72)** a fost preparat prin reacția precursorului compusului NH preparat în analogie cu Exemplul 5 și tratarea acestuia cu oxid de stiren.

Exemplul 7. Sinteza ONC908 (Compus (20))

La o soluție de 2-metilbenzilamino-2-imidazolină (190,0 mg, 1,0 mmol), carboxilat de metil 1-metil 4-oxo-3-piperidină (185,0 mg, 1,0 mMol), s-a adăugat PPTS (10,0 mg) în 1-butanol (2,0 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 48 de ore. După aceea, amestecul de reacție a fost refluxat la 125°C până la 130°C timp de 2 ore. Solvenții s-au îndepărtat sub vid, s-au extras cu acetat de etil (10 ml), s-au spălat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (2 X 10 ml) și apă (10 ml). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru Na_2SO_4 , filtrat și evaporat. Baza liberă brută a fost purificată prin HPLC 10%-40% acetonitril și apă pentru a da ONC908 (270,0 mg., 50%) sare TFA sub formă de solid alb MS(ESI) 311 (M+H).

Exemplul 8. Sinteza ONC201 (Compus (1))

La o soluție agitată de 800 ml de soluție saturată de $NaHCO_3$ într-un balon cu fund rotund de 2 l, a fost adăugat compusul (3) (239,7 g, 0,845 mol, 1,6 echiv) în porțiuni. La amestecul rezultat s-a adăugat n-butanol (500 ml) și amestecul a fost agitat timp de 30 de minute și apoi transferat într-o pâlnie de separare. Faza organică, care conține compusul **(4)**, se separă și se transferă într-un balon cu fund rotund cu trei găuri de 2 l, echipat cu agitator mecanic, admisie de N_2 , cu un termocuplu, un condensator și un aparat Dean-Stark. Compusul **(5)** (100 g, 0,528 mol, 1 echiv) și p-toluenesulfonat de piridiniu (PPTS) (6,63 g 0,026 mol, 5% mol) au fost adăugate la conținutul balonului. Amestecul rezultat a fost încălzit la reflux timp de 6 ore. Apa din amestecul de reacție a fost separată în aparatul Dean-Stark, după cum este necesar. Temperatura de reflux a crescut de la 93°C la 118°C. Progresul reacției a fost monitorizat prin HPLC. Când aria de vârf a compusului **(1)** pe HPLC a rămas constantă cu timpul de reacție, reacția a fost oprită.

Exemplul 9. Sinteza Di-Sării de ONC201 (Compus (1)·2HCl)

Fără izolarea compusului (**1**), amestecul de reacție din Exemplul 8 a fost spălat cu 500 mL de apă și diluat cu metil terț-butil eter (MTBE) (800 ml). Faza organică a fost spălată cu apă (500 ml x 2) și transferat într-un balon cu fund rotund cu trei gâturi de 3 l, echipat cu agitator mecanic, admisie de N₂, cu un termocuplu, un condensator și un aparat Dean-Stark. În timp ce se agita amestecul de reacție, s-a adăugat prin picurare HCl 1 N în soluție de dioxan-MTBE (HCl 4 N în dioxan: 300 ml, 1,2 mol, 2,27 echiv; MTBE: 1200 ml) până când nu a mai precipitat solid din amestecul de reacție la adăugare de HCl. Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux la 60-65°C timp de 2 ore. Apa a fost separată în aparatul Dean-Stark, după cum era necesar. La răcire la temperatura camerei, precipitatul solid a fost filtrat printr-o pâlnie de sticlă sinterizată și spălat cu n-butanol-MTBE (1: 2, 600 ml) și respectiv MTBE (600 ml). Solidul a fost uscat în cuptorul sub vid la 65°C peste noapte (16 ore) pentru a da 200 g solid galben.

La un balon cu fund rotund cu trei gâturi de 2 l, echipat cu agitare mecanică, intrare N₂, un termocuplu și un condensator, s-a adăugat solidul de mai sus (200 g), urmat de etanol (1000 ml). Amestecul a fost încălzit la reflux la 78°C timp de 2 ore. La răcire la temperatura camerei, solidul a fost filtrat printr-o pâlnie de sticlă sinterizată și spălat cu etanol (200 ml X 3). Solidul umed a fost uscat în cuptorul sub vid la 85°C timp de 3 zile până când solventul rezidual a îndeplinit specificațiile. 120 g de compus (**2**) s-au obținut ca un solid alb cu un randament de 49%, cu puritate HPLC 99,7%.

Exemplul 10. Activitatea analogilor Compusului (**1**)

Un număr de analogi exemplificativi ai compusului (**1**) au fost preparați pe baza sintezelor descrise aici. Pentru fiecare dintre acești compuși, s-a măsurat viabilitatea celulelor canceroase umane la 72 de ore după tratamentul cu compus. Modificarea potenței (comparativ cu ONC201) a fost determinată și este prezentată în tabelul de mai jos.

POTENȚA RELATIVĂ A ANALOGURILOR COMPUSULUI (1**)**

Nr.	Identificat or	R ₁	R ₂	Potență Relativă*
1	ONC201	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	N/A
14	ONC902	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-Cl-Ph)	B
15	ONC903	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-tienil)	C
16	ONC904	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	B

(continuare)

Nr.	Identificat or	R ₁	R ₂	Potență Relativă*
17	ONC905	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ (4-N-benzil-piperazină)	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-izoxazolidinil)	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
* În raport cu potența ONC201; A Indică o creștere a potenței de > 2 ori a ONC201; B Indică potența care este de două ori mai mare decât ONC201; și C Indică o scădere a potenței de > 2 ori a ONC201.				

În plus, o doză unică de compus **(52)** prin administrare orală sau intraperitoneală la șoareci purtători de xenogrefe de cancer de colon uman a dus la o reducere semnificativă a volumului tumorii comparativ cu cohortele martor tratate cu vehicul. Compusul **(52)** are o fereastră terapeutică largă, deoarece este bine tolerat la doze de cel puțin 225 mg/kg la șoareci.

Exemplul 11. Regimuri de Dozare

Compusul (1) este administrat șoarecilor purtători de tumori, conform uneia dintre următoarele scheme de dozare utilizând un ciclu recurent de 7 zile.

1) Ziua 1: 200 mg/kg pe cale orală;

- 2) Ziua 1/Ziua 4: 100 mg/kg oral pe doză;
- 3) Ziua 1/Ziua 2: 100 mg/kg oral pe doză; sau
- 4) Ziua 1: 2 doze împărțite la 6 ore la 100 mg/kg oral pe doză

Eficacitatea regimurilor de dozare este evaluată și comparată.

Exemplul 12. Determinarea preliminară a interacțiunilor cu compusul (1)

S-a determinat spectrul preliminar al compusului (1) din linia celulară de carcinom de colon uman HCT116.

Pe scurt, compusul (33) (ONC911) a fost imobilizat la diferite densități de imobilizare la mărgelile de separoză. Pentru analiza prin spectrometrie de masă cantitativă, celulele carcinomului de colon uman HCT116 au fost cultivate în medii cu diferite forme de aminoacizi marcați izotopic (SILAC = marcarea izotopului stabil de aminoacizi în cultura celulară). Proteomii corespunzători se pot distinge prin diferența de masă introdusă. Experimentele de legare au fost efectuate în duplicat, cu un comutator parțial de etichete pentru a exclude artefacte de etichetare. Proteinele legate au fost complet eluate din matricile de afinitate, separate prin SDS-PAGE și supuse digestiei triptice. Peptidele recuperate au fost analizate prin LC-MS/MS pe un spectrometru de masă LTQ Orbitrap Velos (Thermo Fisher). Datele brute generate de LC-MS/MS au fost procesate de MaxQuant pentru a obține date cantitative privind abundența proteinelor.

Proteinele cuantificate au fost analizate pentru îmbogățirea proteinelor comparativ cu matricea martor și concurența proteinelor legate prin incubare cu compusul (1). Un astfel de model de legare și deplasare ar fi de așteptat de la o proteină țintă specifică.

Rezultate

În primul rând, celulele HCT116 au fost cultivate și etichetate metabolic de către SILAC. S-a realizat o codificare SILAC eficientă cu rate de încorporare a variantelor izotopice de arginină și lizină care depășesc 95%. Au fost pregătite suficiente celule pentru experimentele ulterioare. Extractele celulare au fost generate prin liza celulară mediată de detergent. În plus, nucleeele celulare rămase au fost extrase prin liză în prezența 400 mM NaCl pentru a include proteine nucleare. Extractele citosolice și nucleare au fost combinate.

Compusul linker (33) (ONC911) a fost imobilizat prin intermediul grupei sale amino în granule de separoză. S-au pregătit mărgelile cu patru densități diferite de imobilizare de 6 mM, 3 mM, 1 mM și 0,3 mM. Aceste matrice au fost utilizate pentru a îmbogăți proteinele din extracte HCT116 și pentru a investiga deplasarea proteinelor legate de 50 μ M de compus (1).

În total, au fost identificate ~ 3600 de proteine. S-a observat îmbogățirea specifică a proteinelor cu compusul imobilizat **(33) (ONC911)** pentru toate densitățile de cuplare și replicile.

Numărul de candidați a crescut odată cu densitatea de imobilizare. Tabelul 3 rezumă candidații țintă ai compusului **(1)**. La cea mai mare densitate de cuplare (6 mM) s-a observat îmbogățirea cu matricea de afinitate și deplasarea constantă pe două replicare de compusul **(1)** pentru 14 proteine. La o densitate de cuplare de 3 mM au fost identificați doi potențiali candidați țintă, ambii fiind împărțiți cu densitatea mare de cuplare. La densitățile mai mici de cuplare (1 și 0,3 mM) două și o proteină s-au comportat în mod consecvent ca ținte.

În plus, mai multe proteine au prezentat îmbogățirea prin matricea de afinitate și deplasarea de către compusul (1), dar deplasarea a fost observată doar în una dintre cele două replicare per densitate de cuplare. Astfel de proteine sunt desemnate ca „OK (cu outlier)” în Tabelul 3.

Pe scurt, compusul imobilizat **(33) (ONC911)** pare a fi funcțional și este capabil să îmbogățească în mod specific proteinele dintr-un lizat celular. În plus, s-a observat o competiție distinctă cu 50 μ M de compus **(1)**.

Tabelul 3:

ID Uniprot	Numele Proteinelor	Numele Genelor	Clasificare Țintă 0,3 mM	Clasificare Țintă 1 mM	Clasificare Țintă 3 mM	Clasificare Țintă 6 mM
Q7Z739	Proteina familiei 3 conținând domeniul YTH	YTHDF3	OK (cu outlier)	OK (cu outlier)	OK	OK
P35637	Proteina de legare a ARN-ului FUS	FUS	OK (cu outlier)		OK	OK
P52597	Ribonucleoproteină nucleară heterogenă F	HNRNPF		OK (cu outlier)	OK (cu outlier)	OK
Q96D17	Proteină 40 kDa ribonucleoproteină nucleară mică U5	SNRNP40	OK (cu outlier)		OK (cu outlier)	OK
P08621	Ribonucleoproteină nucleară mică 70 kDa U1	SNRNP70			OK (cu outlier)	OK
Q9NZR1	Tropomodulină-2	TMOD2				OK
Q01082	Lanț beta spectrin, non-eritrocitar 1	SPTBN1				OK

(continuare)

ID Uniprot	Numele Proteinelor	Numele Genelor	Clasificare Țintă 0,3 mM	Clasificare Țintă 1 mM	Clasificare Țintă 3 mM	Clasificare Țintă 6 mM
Q9Y5A9	Proteina familiei 2 conținând domeniul YTH	YTHDF2				OK
Q13813	Lanț beta spectrin, non- eritrocitar 1	SPTAN1				OK
A1L390	Membru al familiei G care conține domeniul de omologie Pleckstrin 3	PLEKHG3				OK
P09234	ribonucleoproteină nucleară mică U1	SNRPC				OK
Q86XK2	proteina doar F-box 11	FBX011				OK
015427	Transportor monocarboxilat 4	SLC16A3				OK
P09012	ribonucleoproteină nucleară mică U1	SNRPA				OK
Q9Y520	Proteină PRRC2C	PRRC2C	OK (cu outlier)	OK		
Q9GZS1	polimerază ARN direcționată către ADN 1 Subunitate RPA49	P0LR1E		OK		
P61962	Factorul asociat DDB1 și CUL4 7	DCAF7	OK			
043172	ribonucleoproteină nucleară mică Prp4 U4/U6	PRPF4	OK (cu outlier)	OK (cu outlier)	OK (cu outlier)	OK (cu outlier)
P62314	Ribonucleoproteina nucleară mică Sm D1	SNRPD1			OK (cu outlier)	OK (cu outlier)
Q13523	Omolog serină/treonină- proteină kinază PRP4	PRPF4B			OK (cu outlier)	OK (cu outlier)
P52701	Proteina de reparare a nepotrivirii ADN Msh6	MSH6				OK (cu outlier)
Q02880	ADN topoizomerază 2- alfa	TOP2B				OK (cu outlier)
P11388	Inosin-5-monofosfat dehidrogenază 2	TOP2A				OK (cu outlier)
P12268	MBNL 1	IMPDH2				OK (cu outlier)

(continuare)

ID Uniprot	Numele Proteinelor	Numele Genelor	Clasificare Țintă 0,3 mM	Clasificare Țintă 1 mM	Clasificare Țintă 3 mM	Clasificare Țintă 6 mM
Q9NR56	Proteină care conține WD repetat bogată în glutamat 1	MBNL1				OK (cu outlier)
Q9BQ67	Ribonucleoproteina nucleară mică U2 B	GRWD1				OK (cu outlier)
P08579	Interactorul mitotic și substratul PLK1	SNRPB2				OK (cu outlier)
Q8IVT2	Supraviețuirea factorului de îmbinare legat de neuronul motor 30	MISP				OK (cu outlier)
075940	Desmoplakin	SMNDC1				OK (cu outlier)
P15924	Proteina asociată cu ubiquitina asemănătoare 2	DSP				OK (cu outlier)
Q14157	Proteina 1 care conține WD repetat	WDR1				OK (cu outlier)
075083	Glicogen fosforilaza, formă hepatică	PYGL				OK (cu outlier)
P06737						OK (cu outlier)

ID Uniprot: Cel mai Bun Identificator Uniprot; Denumirea proteinelor: Denumirea proteinei conform Uniprot.

Clasificare țintă: Evaluarea proteinei respective la densitatea de cuplare indicată a compusului ONC216. „OK” indică faptul că proteina respectivă a fost îmbogățită în mod constant și a concurat în cadrul a 2 experimente de replicare independente. „OK (cu outlier)” indică îmbogățirea cu matricea de afinitate și deplasarea de către Compusul (1), dar deplasarea a fost observată doar în una dintre cele două replici.

Exemplul 13. GPCR Antagonismul Compusului (1)

ONC201 a fost evaluat într-o testare funcțională a unei celule întregi, a unei activități a receptorului cuplat cu proteina β -Arrestin G (GPCR) care măsoară în mod direct activitatea receptorului de dopamină prin detectarea interacțiunii β -Arrestin cu GPCR activat care poate servi ca reporter. Pentru fiecare receptor de dopamină (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4 și DRD5), liniile celulare care supraexprimă structurile reporterului au fost extinse din

stocurile de congelator. Celulele au fost însămânțate într-un volum total de 20 μ l în microplăci cu pereți albi, 384 de godeuri și incubate la 37°C înainte de testare, cu antagonist urmat de provocare agonistă la concentrația EC₈₀. Diluarea intermediară a stocurilor de eșantioane a fost efectuată pentru a genera o probă de 5 ori în tampon de testare. 3,5 μ l de probă 5X au fost adăugate la celule și incubate la 37°C sau temperatura camerei timp de 30 de minute. Concentrația vehiculului a fost de 1%. 5 μ l de agonist 6X EC₈₀ în tampon de testare au fost adăugate la celule și incubate la 37°C sau temperatura camerei timp de 90 sau 180 de minute înainte de citirea testului. % Antagonism a fost calculat utilizând următoarea formulă % Antagonism = 100% X (1 - (RLU medie a probei de testare - RLU medie a matorului vehicul)/(RLU medie a matorului EC₈₀ - RLU medie a matorului vehicul)).

Exemplul 14. Evaluarea interacțiunilor compuse (1) cu Efflux și proteinele transportoare

Capacitatea ONC201 de a interfera cu activitatea proteinelor transportoare este evaluată pentru a determina regimurile de dozare pentru ONC201 în combinație cu substraturi pe proteinele transportoare. Momentul sau nivelul dozei de ONC201 în combinație cu un alt agent terapeutic pot fi modificate pe baza acestor rezultate ale testului. Proteinele transportoare includ purtători de solut (SLC) OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 și MATE2-f.

Capacitatea ONC201 de a interfera cu proteinele de eflux a fost evaluată pentru a determina dacă ONC201 ar putea inhiba capacitatea acestor proteine de a emite substraturi de molecule mici. Inhibarea acestor proteine de eflux ar putea crește eficacitatea substraturilor de proteine de eflux prin combinarea cu ONC201 pentru a crește concentrațiile intracelulare sau pentru a-i modifica biodistribuția. Proteinele de eflux includ MDR1 și BCRP.

Interacțiunea ONC201 cu transportorul uman MDR1 și BCRP a fost investigată *in vitro* utilizând MDR1 și BCRP supraexprimând rinichiul canin Madin-Darby (MDCKII-MDR1 și MDCKII-BCRP) și celulele parentale (MDCKII). Permeabilitatea bidirecțională a respectivelor substraturi de probă în monostratele MDCKII-MDR1 și -BCRP și MDCKII a fost efectuată pentru a investiga dacă ONC201 este un inhibitor pentru MDR1 și BCRP. Digoxina și prazosina au fost utilizate ca substraturi de probă pentru MDR1 și, respectiv, BCRP.

Rezultatele testului de inhibare sunt rezumate în Tabelul 4 de mai jos. ONC201 este un inhibitor al MDR1 și al BCRP la 200 micromolari. Combinația ONC201 cu substraturi de MDR1 sau BCRP poate crește eficacitatea substratului prin creșterea concentrațiilor intracelulare ale substratului sau modificarea biodistribuției acestuia.

Tabelul 4:

Transportor (Substrat de Probă)	Inhibitor	Permeabilitatea Aparentă a Substratului Probei (10^{-6} cm/s) în Sistemul de Testare a Transportorului Corespunzător		Raport de Eflux	% Inhibiție (Raport de Eflux)
		A-B	B-A		
MDR1 (Digoxin)	Nici unul	1,61	25,3	15,72	0,0
	200 μ M ONC201	4,69	11,16	2,38	90,6
	10 μ M Valspodar (PC)	4,31	6,36	1,48	96,8
BCRP (Prazosin)	Nici unul	2,37	71,37	30,10	0,0
	200 μ M ONC201	9,54	60,53	6,34	81,6
	1 μ M Kol34 (PC)	24,70	34,31	1,39	98,7
AB: apical-la-basolateral; BA: bazolateral-la-apical; PC: martor pozitiv					

Exemplul 15. Evaluarea potențialului inhibitor al compusului (1) pentru enzimele P450

A fost evaluat potențialul ONC201 de a induce enzimele citocromului P450 uman (CYP), cu atenție la cele trei enzime majore inductibile care metabolizează medicamentele, adică CYP 1A2, 2B6 și 3A4, utilizând hepatocite umane platibile crioconservate.

Rezultatele experimentale ale inducerii CYP ale ONC201 sunt rezumate în Tabelul 5 de mai jos. ONC201 nu a indus P450 la un efect care a fost $\geq 20\%$ din martorii pozitivi în acest test. Prin urmare, poate fi utilizat în combinație cu alte medicamente fără schimbarea activității enzimelor CYP.

Tabelul 5: Inducerea ARNm CYP în Hepatocite Umane Crioconservate cu Diverse Tratamente

CYP	Donator	Valorile de Pliere ^a a inducerii ARNm cu Diferite Tratamente				
		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

(continuare)

CYP	Donator	Valorile de Pliere ^a a inducerii ARNm cu Diferite Tratamente				
		ONC201 2 μ M	ONC201 20 μ M	ONC201 200 μ M	NC ^b	PC ^c
	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 valorile de pliery a inducerii ARNm CYP au fost calculate utilizând o metodă standard $\Delta\Delta C_T$ cu gena 18S ca genă de referință și exprimarea genei țintă (CYP) a hepatocitelor tratate cu martor vehicul ca bază de referință. ^b NC: Martor negativ - flumazenil (25 μ M) a fost utilizat ca tratament de martor negativ ^c PC: Martor pozitiv - omeprazol (50 μ M), fenobarbital (750 μ M) și rifampicină (25 μ M) au fost utilizate ca tratament de martor pozitiv pentru CYP 1A2, 2B6 și respectiv 3A4. Datele sunt calculate din măsurători triplicate.						

Potențialul inhibitor al ONC201 împotriva șapte (7) P450 citocromuri umane (CYP), adică CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4, au fost investigate *in vitro* în microsomi hepatici umani grupați (HLM) folosind opt (8) reacții de substrat marker specifice izoformei CYP. Au fost deetilarea fenacetinei O mediată de CYP1A2, hidroxilarea bupropionului mediată de CYP2B6, deetilarea N a amodiaquinei mediate de CYP2C8, hidroxilarea 4' diclofenacului mediată de CYP2C9, hidroxilarea 4' mefenitoină mediată de CYP2C19, hidroxilarea 1' bufuralol mediată de CYP2D6, hidroxilarea 1' medazolam mediată de CYP3A4 și hidroxilarea testosteron 6 β .

Izozimele CYP inhibate de ONC201 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4) cu valori IC₅₀ cuprinse între 34,9 și 428,6 μ M (de 4 până la 48 de ori peste C_{max} de 9 μ M; 40-480 de ori peste concentrația plasmatică medie la 24 de ore de 0,9 μ M) și inhibarea nu a fost semnificativ dependentă de timp (vezi Tabelul 6). Aceste rezultate indică faptul că ONC201 poate fi administrat cu majoritatea celorlalte medicamente fără probleme de siguranță legate de interacțiunile medicament-medicament.

Tabelul 6:

CYP	Marker Substrat (Conc.)	Reacție Isoform-Catată	Inhibare Directă IC ₅₀ ^a (μ M)	Inhibare Dependentă de Timp IC ₅₀ ^a (μ M)
1A2	Fenacetină (50 μ M)	O-deetilarea	428,6	>500 ^b

(continuare)

CYP	Marker Substrat (Conc.)	Reacție Isoform-Catativată	Inhibare Directă IC ₅₀ ^a (μM)	Inhibare Dependentă de Timp IC ₅₀ ^a (μM)
2B6	Bupropion (50 μM)	hidroxilare	51,3	97,7
2C8	Amodiaquină (2 μM)	N-deetilarea	34,9	31,4
2C9	Diclofenac (5 μM)	4'-hidroxilare	103,2	107,3
2C19	S-mefenitoină (20 μM)	4'-hidroxilare	85,3	82,8
2D6	Bufuralol (10 μM)	1'-hidroxilare	82,7	174,4
CYP	Marker Substrat (Conc.)	Isoform-Catativat Reacție	Inhibare Directă IC ₅₀ ^a (μM)	Inhibare Dependentă de Timp IC ₅₀ ^a (μM)
3A4	Midazolam (2,5 μM)	1'-hidroxilare	73,3	85,8
3A4	Testosteron (50 μM)	6β-hidroxilare	49,3	24,0
^a Valorile IC ₅₀ pentru Eroare! Sursa de referință nu a fost găsită. au fost determinate prin adaptarea datelor normalizate la modelul de regresie neliniară inhibitoare sigmoidală utilizând GRAPHPAD PRISM®. ^b > 500 - fără inhibiție > 50% în intervalul de concentrație testat (1,5 - 500 μM).				

Exemplul 16 Încercarea clinică umană a ONC201 orală la pacienții cu tumori solide refractare.

ONC201 induce apoptoza în celule tumorale, dar nu normale, la doze care declanșează niveluri ridicate de moarte celulară în celulele canceroase umane. Profilul de siguranță al ONC201 în studiile de siguranță GLP la șobolani și câini a fost în concordanță cu citotoxicitatea preferențială a ONC201 în tumoră față de celulele normale *in vitro*. Astfel, profilele *in vitro* și *in vivo* ale ONC201 indică o fereastră terapeutică largă, care este extrem de dorită pentru terapiile împotriva cancerului. Un program de fiecare 21 de zile a fost selectat pentru studiile clinice pe baza rezultatelor preclinice care indică PD susținută în tumori și după experimentele preliminare inițiale care sugerează că dozarea mai frecventă nu pare să crească substanțial eficacitatea *in vivo*.

Pe baza profilului convingător de eficacitate și siguranță al ONC201, precum și a angajamentului nou al căilor de semnalizare care sunt importante pentru multe tipuri de cancer, a fost întreprinsă introducerea clinică a ONC201 la pacienții cu cancer avansat.

Obiectivul principal al acestui studiu de creștere a dozei de fază I la om a fost de a determina doza recomandată de fază II (RP2D) de ONC201 administrată oral la pacienții cu cancer avansat, precum și de a evalua siguranța și tolerabilitatea medicamentului. Obiectivele secundare includeau evaluări ale farmacocineticii, farmacodinamicii și activității antitumorale preliminare a ONC201.

Pe scurt, acest studiu deschis de fază I a tratat 10 pacienți în timpul creșterii dozei cu tumori solide avansate confirmate histologic. Au fost recrutați încă 10 pacienți într-o fază de expansiune continuă pentru a spori experiența de siguranță. Pacienții au primit ONC201 pe cale orală la fiecare 3 săptămâni, la doze cuprinse între 125 și 625 mg, utilizând un design de titrare accelerată.

RP2D a fost definit ca 625 mg care a atins un C_{max} de 1,5 - 7,5 mg/ml (~ 3,9-19,4 mM). Concentrațiile plasmatice saturate la 375 mg, sugerând creșterea dozei peste 625 mg nu a fost necesară. Nu au apărut evenimente adverse de grad > 1 legate de medicament. În timpul fazei de creștere a dozei, numărul mediu de cicluri (21 de zile) a fost de 3,1. Faza de expansiune cu 10 pacienți a confirmat siguranța ONC201 la RP2D. Analiza PK a relevat un timp de înjumătățire de 9,6 ore și o ASC de 25 h.ug/l. S-a observat inducția prelungită a keratinei 18 scindate de caspază serică și inducerea TRAIL. Opt din 10 pacienți au avut o boală stabilă și un pacient cu adenocarcinom de prostată a prezentat o boală stabilă prelungită, rămânând în studiu timp de 27 de săptămâni. Un alt pacient cu cancer endometrial a suferit un răspuns mixt.

ONC201 este extrem de bine tolerat, posedă un profil PK favorabil, cu absorbție saturabilă a concentrațiilor plasmatice micromolare și prezintă semne de activitate clinică atunci când este administrat oral la 625 mg la fiecare 3 săptămâni.

PACIENȚI ȘI METODE

Etică

Studiul a fost efectuat la Spitalul Universitar Robert Wood Johnson/Institutul Rutgers Cancer din New Jersey (CINJ) în conformitate cu Declarația de la Helsinki și Conferința internațională privind armonizarea Ghidurilor de Bune Practici Clinice și a fost aprobat de comitetele de reglementare relevante și de Consiliul de Revizuire Instituțională de CINJ. Pacienții au oferit consimțământul scris și informat pentru participarea la studiu.

Populația Pacienților

Au fost eligibili pacienții cu vârsta de 18 ani sau mai mare cu tumori solide avansate care nu au avut tratament standard sau au fost rezistenți la tratamentele standard, statutul

de performanță ECOG ≥ 1 și boala evaluabilă conform criteriilor RECIST 1.1. Dacă pacienții au primit radioterapie, trebuie să aibă o leziune măsurabilă în afara zonei iradiate. Pacienții trebuiau să fi terminat toate chimioterapia citotoxică anterioară cu cel puțin 4 săptămâni, agenții alchilanți cu cel puțin 6 săptămâni, agenții vizați molecular cu cel puțin 28 de zile și radioterapia cu cel puțin 14 zile înainte de prima doză. Toate evenimentele adverse legate de tratament anterior Gradul ≤ 2 , cu excepția alopeciei și neuropatiei, trebuiau să fi fost rezolvate. Pacienții trebuiau să prezinte funcția normală a măduvei și a organelor, astfel cum au fost definiți de următorii parametri: număr absolut de neutrofile $\geq 1.500/\text{mcL}$; trombocite $\geq 100.000/\text{mcL}$; hemoglobină $\geq 9,0 \text{ mg/dL}$ fără transfuzie în 2 săptămâni anterioare; bilirubina totală în intervalul normal (pentru pacienții cu metastaze hepatice, bilirubina serică $\leq 1,5 \times \text{ULN}$); AST (SGOT)/ALT (SGPT) $\leq 2,5 \times$ limita superioară a normalului; și clearance-ul creatininei măsurat sau estimat $\geq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pentru pacienții cu niveluri ale creatininei peste normal estimat. Criteriile de excludere au inclus metastaze cerebrale simptomatice sau metastaze cerebrale asimptomatice tratate cu steroizi, tratament anterior cu bevacizumab, reacții alergice anterioare la compuși similari cu ONC201, boli intercurrente necontrolate, terapie combinată retrovirală pentru HIV, boală cardiacă activă/istoric de disfuncție cardiacă, accident vascular cerebral sau convulsii în ultimele 3 luni, afectarea funcției GI care poate altera absorbția ONC201, sarcină și tratament cu factor de creștere care stimulează colonia hematopoietică ≤ 2 săptămâni înainte de începerea tratamentului.

Proiectarea Studiului și Evaluarea Toxicității

Proiectarea a fost un studiu cu etichete deschise, de creștere a dozei, de fază I, a monoagentului ONC201 la pacienții cu tumori avansate, refractare care au epuizat sau au refuzat opțiunile standard de tratament pentru indicațiile lor respective. Capsulele (125 mg) de ONC201 au fost furnizate de Oncocetivics Inc (Philadelphia, PA). ONC201 a fost administrat oral o dată la fiecare ciclu de 21 de zile utilizând o procedură accelerată de creștere a dozei. Doza inițială orală a fost de 125 mg (10% din nivelul evenimentelor adverse care nu au fost observate la șobolani și câini). Studiul a fost realizat cu un proiect cu un singur pacient la care s-a accelerat creșterea dozei, care a proiectat pentru a se opri dacă un pacient a prezentat un eveniment advers de grad ≥ 2 care a avut cel puțin posibil legătură cu ONC201. În acest caz, ar fi fost utilizat un proiect tradițional de creștere a dozei de 3+3. Creșterea dozei ar putea continua după ce cohorta dozată anterior a finalizat un ciclu de tratament și a îndeplinit criteriile pentru a continua cu următorul nivel de doză. Înscrierea la fiecare nivel de doză ulterior a necesitat ca toți pacienții înscriși la nivelul dozei anterioare

să finalizeze administrarea Ciclului 1 și să fie evaluați 21 de zile mai târziu pentru a evalua siguranța. Nivelurile de dozare au trecut de la 125 mg la 250 mg, 375 mg, 500 mg și în cele din urmă la 625 mg.

După determinarea RP2D, a fost inițiată o fază de extindere de până la 22 de pacienți pentru a înscrie pacienți suplimentari la RP2D pentru a crește robustețea datelor de siguranță generate de studiu.

Toate toxicitățile au fost evaluate pe baza Criteriilor Comune de Terminologie pentru Evenimente Adverse versiunea 4. DLT a fost definit ca un eveniment advers legat de medicament sau un rezultat anormal de laborator care a apărut în primul ciclu de tratament care a îndeplinit oricare dintre următoarele criterii: $\geq$ Grad 3 de toxicitate non-hematologică; $\geq$ Grad 3 de greață, vărsături sau diaree care au persistat timp de > 72 de ore în ciuda tratamentului antiemetic sau antidiareic optim; Grad 3-4 de AST/ALT în combinație cu o creștere de Grad 2 în bilirubină; Grad 4 de neutropenia care durează $= 7$ zile; Grad 4 de neutropenie și febră $> 38,5^{\circ}\text{C}$; Grad 3 de neutropenie cu infecție $>$ Gradul 3; trombocitopenie de orice grad, dacă este asociată cu sângerări semnificative clinic; Grad 4 de trombocitopenie; sau Grad 4 de anemie și a fost evaluată ca neavând legătură cu boala, progresia bolii, boala intercurrentă sau medicamentele concomitente; și este determinat de anchetator ca fiind „posibil legat”, „probabil legat” sau „definitiv legat” de administrarea ONC201.

Evaluări de Siguranță

Evaluările de siguranță, inclusiv hemoleucograma completă, chimia serică și toxicitatea au fost evaluate la momentul inițial, urmate de săptămânal în primele 2 cicluri și apoi la fiecare 3 săptămâni după aceea. Monitorizarea electrocardiografului a fost efectuată chiar înainte de administrarea ONC201, urmată de 15 minute, 1 oră și 2 ore, după administrarea medicamentului. Evenimentele adverse au fost clasificate utilizând versiunea CTCAE 4.0. Răspunsurile tumorale au fost evaluate utilizând RECIST la fiecare 2 cicluri.

Analize Farmacocinetice

Probele de plasmă pentru PK au fost colectate la momentul inițial, 30 de minute, 2 ore, 4 ore, 6 ore, 24 de ore, 48 de ore și 168 de ore după prima doză de ONC201 și înainte de doze înainte de tratament în ciclurile 2-6. PK a fost analizat prin LC-MS/MS utilizând o metodă GLP validată pentru a detecta ONC201 în plasma umană. Analiza PK a fost efectuată utilizând PHOENIX® WINNONLIN® Versiunea 6.3 (PHARSIGHT®, St. Louis, Missouri).

Analize Statistice

Au fost utilizate statistici descriptive pentru analiza datelor privind siguranța și răspunsul tumorii.

Analize Farmacodinamice

Probele de sânge pentru PD au fost colectate la 6 ore, zilele 2, 3, 8 și 15 după tratamentul cu ONC201 pentru ciclul 1 și pre-doză în ziua administrării medicamentului pentru ciclul 2 și 3. Nivelurile serice ale citokeratinei 18 scindate (cCK18) au fost evaluate utilizând testul M30 și nivelurile serice ale citokeratinei totale 18 (CK18) au fost evaluate utilizând testul M65 (Perviva AB, Suedia). Evaluările altor markeri specifici tumorii au fost, de asemenea, evaluate în funcție de standardul de îngrijire.

Sensibilitate In Vitro a Tipului Tumorii

Activitatea in vitro a ONC201 a fost evaluată în 1020 de linii celulare adnotate genetic care formează colecția Genomic of Drug Sensitivity in Cancer (<http://www.cancerrxgene.org>). Valorile IC_{50} au fost determinate prin teste de viabilitate celulară la 72 de ore post-tratament așa cum au fost raportate anterior. Valorile IC_{50} estimate au fost mediate pe mai multe linii celulare pentru fiecare tip de tumoră. Tipurile de tumori au fost clasificate în trei grupuri diferite care au reprezentat terțiale ale valorilor medii IC_{50} . Aceste grupuri sunt denumite „ridicate”, „scăzute” și „medii” în Tabelul 11 pe baza clasificării lor terțiale în spectrul de sensibilitate ONC201.

REZULTATE

Caracteristicile Pacientului

În timpul fazei de creștere a dozei, 10 pacienți evaluabili au fost înrolați în acest studiu. Caracteristicile pacientului sunt enumerate în Tabelul 7. După finalizarea fazei de creștere a dozei, încă 10 pacienți au fost înrolați într-o fază de expansiune în curs (Tabelul 8).

Tabelul 7. Experiența demografică și siguranța pacientului cu ONC201 administrată la fiecare trei săptămâni în faza de creștere a dozei.

Pacient #	Tipul Tumorii	Vârstă	Sex	Greutate	ONC201 (mg)	Evenimente Adverse	
		(ani)		(Kg)		Gradul 1	Grad 2-4
1	NSCLC	80	F	47,3	125	Febră (Posibil Legată)	0
2	Adenocarcinom apendiceal	47	M	77,8	250	0	0

(continuare)

Pacient #	Tipul Tumorii	Vârstă	Sex	Greutate	ONC201 (mg)	Evenimente Adverse	
		(ani)		(Kg)		Gradul 1	Grad 2-4
3	Cancer uterin	72	F	48	375	0	0
4	Cancer renal	62	M	123	500	0	0
5	Cancer mamar	55	F	87	625	0	0
6	Adenocarcinom de prostată	69	M	92,4	625	0	0
7	Cancer pulmonar cu celule mici	70	M	55	625	0	0
8	Adenocarcinom de colon	71	M	73,5	625	0	0
9	Sarcom cu celule fusiforme	74	F	95,2	625	0	0
10	Ovarian	68	F	61	625	0	0
Medie		69,5		75,7			

Tabelul 8. Experiența demografică și siguranța pacientului în faza de expansiune cu ONC201 RP2D (625 mg la fiecare trei săptămâni).

Pacient #	Tipul Tumorii	Vârstă	Sex	Greutate	Numărul de Doze	Evenimente Adverse	
		(ani)		(Kg)		Gradul 1	Gradul 2-4
11	Cancer uterin	67	F	72,7	5*	0	0
12	Cancer uterin	56	F	47,7	5*	0	
13	Cancer ovarian	64	F	49,3	2	Vărsături (posibil legate)	0
14	Cancerul vezicii biliare	75	F	60,6	4*	0	0
15	Tumora desmoplazică cu celule mici rotunde (DSRCT)	26	M	49,3	2	0	0
16	Cancer de colon	48	M	84,5	2	0	0
17	Adenocarcinom de prostată	69	M	82,2	3*	0	0
18	Cancer ovarian	56	F	62,7	2	0	0
19	Adenocarcinom de prostată	67	M	118,2	3*	0	0
20	Cancer uterin	60	F	82,7	2*	0	0

(continuare)

Pacient #	Tipul Tumorii	Vârstă	Sex	Greutate	Numărul de Doze	Evenimente Adverse	
		(ani)		(Kg)		Gradul 1	Gradul 2-4
	Medie	62		67,7	3		
* indică faptul că pacientul rămâne în studiu.							

Metoda de Creștere a Dozelor, Determinarea RP2D și Siguranță

Cohortele de dozare sunt enumerate în Tabelul 9. 625 mg a fost cea mai mare doză atinsă și s-a stabilit că este RP2D. Singurul eveniment advers din timpul fazei de creștere a dozei care a fost posibil atribuit ONC201 a fost febra de grad scăzut la un pacient. Un pacient înscris în cohorta de doză maximă a fost înlocuit din cauza progresiei rapide a bolii în ciclul 1.

Singurul eveniment advers dintre cei 10 pacienți înrolați în faza de expansiune care a fost posibil atribuit ONC201 a fost vărsăturile la un singur pacient. Ambele evenimente adverse au fost de Gradul 1 și s-au inversat rapid. Studiile de laborator și examenele fizice nu au evidențiat nicio anomalie legată de medicamente. În mod similar, evaluările cardiovasculare nu au evidențiat efecte legate de medicamente.

Tabelul 9: Cohorte de creștere a dozei și de expansiune cu ONC201 dozat la fiecare 3 săptămâni.

e)

Cohortă	Doză de ONC201 (mg)	Numărul de Pacienți
1	125	1
2	250	1
3	375	1
4	500	1
5	625	6
Expansiune	625	10
Total		20

Farmacocinetică

Plasma colectată la puncte de timp seriale a fost utilizată pentru a analiza nivelurile de expunere sistemică la ONC201 la pacienți (Figura 5). Parametrii PK au fost determinați pentru toți pacienții și sintetizați pentru cohorta de doză maximă (Tabelul 10). În timp ce

creșterea dozei a implicat cohorte de un singur pacient, expunerea sistemică la ONC201, determinată de ASC și C_{max} , s-a saturat la o doză de 375 mg (Figura 6). Pentru cohorta de doză maximă, media C_{max} a fost de 3312 (SD 2133) ng/ml, care a avut loc în medie 1,8 ore după administrare. Media V_z a fost de 381 (SD 164) L, în concordanță cu un volum distributiv mare. ASC medie a fost de 26,3 (SD 10,8) ore.μg/ml și CL/F medie a fost de 27,19 (SD 10,95) L/ore. Media $t_{1/2}$ a fost de 9,62 (SD 1,76) ore.

Tabelul 10. Parametrii farmacocinetici ai ONC201 determinați la pacienții cărora li se administrează 625 mg de ONC201 la fiecare trei săptămâni.

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (ore)	T_{lag} (ore)	AUC_{ult} ma (h.ng/l)	λ_z (h^{-1})	$t_{1/2}$ (ore)	ASC (ore.ng /m)	V_z/F (l)	CL/F (L/ore)
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Medie	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
Medie	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.	2894	1,34	.	23777	0,073	9,49	24601	348	25,41
Medie									
Geo.	58,0	113,5	.	42,9	18,0	18,0	42,4	52,9	42,4
CV%									

În general, s-a observat că CL/F este variabilă, dar consistentă în toate grupurile de doză. Nu au existat relații aparente între medicamentul CL/F și sexul și vârsta pacientului. S-au observat tendințe remarcabile, vagi, cu greutatea pacientului și BSA. O creștere globală a CL/F a fost observată pe măsură ce greutatea și BSA au crescut. Deși s-a observat o ușoară tendință ascendentă, nu a existat o corelație puternică între CL/F și CL_{CR} .

Au fost observate corelații mai puternice cu volumul distributiv estimat (V_z) și greutatea pacientului și BSA. O creștere pronunțată a V_z a fost observată odată cu creșterea greutății pacientului. Din această tendință se prezice o creștere mai mare de 2 ori a V_z , cu o creștere a greutății de la 50 la 100 kg. O tendință similară a fost observată între V_z și BSA. Efectul greutății pacientului a fost explorat în continuare asupra parametrilor de expunere normalizați după doză. Au fost observate tendințe de scădere a expunerii odată cu creșterea greutății în ploturile de $C_{max}/doză$ și $ASC/doză$ față de greutatea pacientului. CL/F normalizat în greutate

a fost reprezentat grafic comparativ cu doza, prezentând o tendință similară cu CL/F ne-normalizată, dar cu o variabilitate semnificativ mai mică între pacienți din grupul de doze de 625 mg.

Răspunsurile Pacientului

Tabelul 11 prezintă rezultatele pacienților pentru cei 10 pacienți evaluabili înscriși în faza de creștere a dozei. Din 10 pacienți evaluabili au parcurs cel puțin 2 cicluri, 4 pacienți au finalizat cel puțin 4 cicluri, iar 1 pacient a primit 8 cicluri și rămâne în tratament. În medie, pacienții au primit 3,1 doze de ONC201. Dintre cei 10 pacienți înrolați în faza de expansiune, 6 pacienți rămân în tratament.

Tabelul 11. Răspunsuri clinice și farmacodinamice în faza de creștere a dozei.

Pacient #	Tipul Tumorii	ONC201		Cel mai Bun Răspuns General	Timp de Studiu (săptămâni)	Inducție M30 (> 50%)	Sensibilitate In Vitro a Tipului Tumorii
		Putere	Numărul de doze				
		(mg)					
1	NSCLC	125	4	SD	12	Nr	Med
2	Cancer apendiceal	250	4	SD	12	Nr	N/A
3	Cancer uterin	375	2	MR	6	Da	Med
4	Cancer renal	500	2	SD	6	Nr	Med
5	Cancer mamar	625	2	SD	6	Da	Scăzut
6	Adenocarcinom de prostată	625	9	SD	27	Da	Ridicat
7	Cancer pulmonar cu celule mici	625	2	SD	6	Da	Ridicat
8	Adenocarcinom de colon	625	4	SD	12	Da	Ridicat
9	Sarcom cu celule fusiforme	625	2	SD	6	Nr	Scăzut
10	Ovarian	625	1	PD	3	Nr	Med
*MR - răspuns mixt, SD - boală stabilă, PD - boală progresivă. Clasificarea sensibilității tipului tumorii <i>in vitro</i> este descrisă în secțiunea metodelor.							

Rezultatele clinice și de laborator au indicat faptul că medicamentul posedă activitate biologică la pacienții tratați. Pacientul nr. 3, un pacient în vârstă de 72 de ani, cu cancer endometrial cu celule clare avansate, a avut un răspuns mixt, cu mai multe noduri care scad

cu > 30%, împreună cu dezvoltarea de noi noduri. Pacientul nr. 4, un bărbat în vârstă de 62 de ani, cu cancer renal și metastaze osoase, cu dureri debilitante în claviculă, a suferit o ușurare a durerii sale claviculare. Pacientul nr. 6, un pacient în vârstă de 69 de ani cu adenocarcinom de prostată a prezentat o boală stabilă prelungită și a fost în studiu timp de 27 de săptămâni. Pacientul nr. 8, un pacient în vârstă de 71 de ani, cu cancer de colon, a avut o boală stabilă timp de 12 săptămâni, cu 4 doze de ONC201.

Farmacodinamica

Având în vedere eterogenitatea tipurilor de tumori la pacienții înscriși, nu a fost disponibil un biomarker utilizat pe scară largă pentru a testa în mod uniform toate probele de pacienți. În particular, testul seric M30 este capabil să detecteze o formă scindată de caspază de citokeratină-18 care apare în timpul apoptozei, care este utilă într-un studiu eterogen al tumorilor solide deoarece majoritatea tumorilor solide exprimă citokeratina-18. Sandwich-ul M30 ELISA a fost utilizat pe scară largă în studiile clinice ca biomarkeri ai morții celulare induse de o varietate de agenți chimioterapeutici diferiți de cancer într-un spectru de tumori solide diferite. În plus față de testul seric M30, testul ELISA sandwich M65, care a fost utilizat și în studii clinice pentru a detecta creșteri ale citokeratinei totale 18 care pot apărea cu necroză tumorală și progresia bolii, a fost utilizat pentru a diferenția apoptoza tumorii de necroză.

Așa cum era de așteptat, pacientul cu progresie clinică rapidă care a fost în studiu pentru un ciclu a prezentat creșteri în M65, dar nu și în testul M30. În contrast, pacientul care a rămas în studiu pe parcursul a 8 cicluri a prezentat creșteri în testul M30, dar nu și în cel al M65. Patru dintre pacienții înscriși în faza de creștere a dozei din studiu au avut o inducție în testul M30 după o singură doză de ONC201, cel mai adesea în ziua 21 post-tratament (Figura 7). Pentru a înțelege în continuare relevanța inducției eterogene M30 observate, sensibilitatea in vitro a tipurilor de tumori determinată într-o colecție mare de linii celulare din programul Genomic of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC) a fost comparată cu cele a pacienților din studiu (Figura 8). Interesant este că acești pacienți care au prezentat inducție în M30 au fost, de asemenea, cei 3 pacienți cu tipuri de tumori care au prezentat o sensibilitate in vitro ridicată la ONC201 (Tabelul 11).

Având în vedere inducerea în aval a TRAIL de către ONC201 în modele preclinice, nivelurile serice de TRAIL au fost, de asemenea, cuantificate folosind teste ELISA. Jumătate dintre pacienți au prezentat o creștere modestă (~20%) a serului TRAIL, care a atins cel mai mare vârf în primele 24 de ore de administrare a medicamentului.

DISCUȚIE

Acest exemplu este primul studiu al ONC201, o terapie investigativă împotriva cancerului, la oameni. Obiectivul principal al studiului a fost determinarea RP2D a ONC201 administrat oral la fiecare 3 săptămâni pacienților cu tumori solide care au epuizat toate opțiunile de tratament. Așa cum a fost anticipat de profilul preclinic benign de siguranță al ONC201, nu s-au observat toxicități legate de medicament > Gradul 1 la concentrații plasmatice micromolare care sunt eficiente în modelele preclinice la orice pacient. Datorită profilului de siguranță excelent al medicamentului, studiul a permis trecerea la nivelurile următoare ale dozei fără a necesita înscrieri suplimentare de pacienți și a fost finalizat fără devieri de la proiectarea accelerată a titrării. Acest studiu a determinat 625 mg administrate o dată la 3 săptămâni ca RP2D pe absența toxicității și pe faptul că această doză atinge concentrația plasmatică terapeutică. Acest RP2D depășește pragul de saturație observat la 375 mg și, prin urmare, nu necesită ajustare pentru suprafața corpului la niveluri țintă de sânge realizabile în mod constant. RP2D a fost confirmat într-o fază de expansiune, cu încă 10 pacienți evaluați pentru siguranță.

Profilul farmacocinetic al ONC201 indică absorbția semnificativă a medicamentului cu administrare orală care a fost rapidă, după cum se indică prin media de 1,8 ore. Important, parametrii PK, cum ar fi C_{max} și ASC în cohorta de doză maximă tratată la RP2D, au depășit cei asociați cu NOAEL în studiile de toxicologie GLP. Observația că expunerea sistemică la ONC201 saturată la 2 niveluri de doză sub RP2D sugerează o saturație de absorbție. Deoarece saturația absorbției are loc la o doză care produce concentrații plasmatice terapeutice care sunt aparent bine tolerate, aceasta poate funcționa ca o caracteristică de siguranță. Aceste observații susțin decizia de a întrerupe creșterea suplimentară a dozei de ONC201 dincolo de RP2D, oferind în același timp o marjă de siguranță în jurul dozei țintă.

Având în vedere că obiectivul principal al studiului s-a bazat pe siguranța clinică la un grup de pacienți foarte eterogeni cu cancer agresiv, este de remarcat faptul că unii pacienți au prezentat unele dovezi ale beneficiului clinic. Acestea au inclus un pacient cu cancer endometrial cu celule limpezi rezistente la tratament care a avut un răspuns mixt, 2 pacienți care au atenuat simptomele asociate cu locurile de manifestare tumorală și 2 pacienți (adenocarcinoame de prostată și colon) cu boală stabilă timp de > 2 luni. În acest studiu clinic, tratamentul a fost încheiat în urma progresiei bolii utilizând criteriile RECIST, care stipulează o creștere cu 20% a dimensiunii tumorii. Semnele activității antitumorale și absența oricăror efecte secundare semnificative în acest studiu indică faptul că ONC201

poate oferi beneficii clinice fără a impune toxicitățile tipice pe care terapiile anticanceroase le impun pacienților.

Similar cu descoperirile preclinice, măsurătorile PD cu testul M30 au arătat că efectele ONC201 au fost susținute în timp la mai mulți pacienți. Inducția serică TRAIL a fost observată la 2 pacienți; cu toate acestea, această analiză a fost limitată la detectarea TRAIL solubil în ser, deoarece biopsiile nu au fost. Profilul ONC201 PK împreună cu efectele sale PD susținute oferă o oportunitate pentru regimuri combinate cu administrare eșalonată, care minimizează riscurile de interacțiune medicament-medicament, menținând în același timp activitatea biologică sinergică. Interacțiunile sinergice dintre ONC201 și terapiile aprobate pentru cancer au fost identificate cu taxani, bevacizumab, bortezomib și sorafenib.

În concluzie, am arătat că ONC201 este foarte bine tolerat la RP2D de 625 mg și prezintă semne de activitate biologică la pacienții cu tumori solide avansate.