

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 568**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**C07D 471/14** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/025885**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14160130**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14775569 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2968294**

54 Título: **7-Bencil-10-(2-metilbencil)-2,6,7,8,9,10-hexahidroimidazo[1,2-a]pirido[4,3-d]pirimidin-5(3H)-ona para su uso en el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

**13.03.2013 US 201361779828 P**

**15.11.2013 US 201361904718 P**

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

**10.12.2019**

73 Titular/es:

**ONCOCEUTICS, INC. (100.0%)**

**3675 Market Street, Suite 200**

**Philadelphia, PA 19104, US**

72 Inventor/es:

**STOGNIEW, MARTIN;**

**ALLEN, JOSHUA, E.;**

**NALLAGANCHU, BHASKARA, RAO;**

**POTTORF, RICHARD, S. y**

**OLSON, GARY, L.**

74 Agente/Representante:

**PADIAL MARTÍNEZ, Ana Belén**

ES 2 734 568 T3

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

## DESCRIPCIÓN

7-Bencil-10-(2-metilbencil)-2,6,7,8,9,10-hexahidroimidazo[1,2-a]pirido[4,3-d]pirimidin-5(3H)-ona para su uso en el tratamiento de cáncer

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 El ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL; Apo2L) es una proteína endógena que induce selectivamente la apoptosis en células cancerosas. TRAIL es un potente inductor de apoptosis en una amplia gama de líneas celulares de cáncer humano a través del receptor de muerte proapoptótico 4 (DR4; TRAIL-R1) y el receptor de muerte 5 (DR5; TRAIL-R2) en la superficie celular a través del acoplamiento de las rutas apoptóticas extrínsecas o intrínsecas. TRAIL desempeña un papel directo en la supresión tumoral durante la vigilancia inmunitaria, pero este mecanismo antitumoral se pierde durante la progresión de la enfermedad. La capacidad de TRAIL para iniciar selectivamente la apoptosis en las células cancerosas ha llevado a realizar ensayos clínicos en curso con administración de TRAIL recombinante y anticuerpos agonistas de receptores de TRAIL de mayor duración dirigidos a cualquiera de sus dos receptores de muerte proapoptóticos.

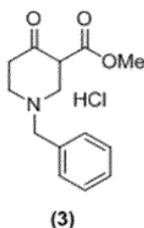
10 A pesar de su potencia, el TRAIL recombinante tiene propiedades limitantes de la eficacia, como reducida semivida en suero, estabilidad, coste y suministro. El suministro al cerebro de TRAIL recombinante o de anticuerpos agonistas de receptores de TRAIL está limitado por la incapacidad del TRAIL recombinante y de los anticuerpos agonistas de receptores de TRAIL de cruzar la barrera hematoencefálica. En consecuencia, existe una necesidad continua de composiciones y métodos contra el cáncer.

15 El documento de Patente DE 2150062 (presentado en 1971 y publicado en 1973) desvela imidazo-[1,2-a]-pirido-[4,3-d]-pirimidinas, sus sales de adición de ácido y métodos para su fabricación. El compuesto sintetizado en el Ejemplo 14 del documento de Patente DE 2150062 corresponde al compuesto (1) del presente documento. El documento de Patente US2012/0276088 desvela inducción génica de rastreo de molécula pequeña para células normales y tumorales como terapia contra el cáncer.

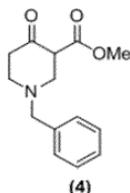
## BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

25 En un aspecto, la presente invención proporciona una sal de diclorhidrato como agente anticancerígeno, obtenida por u obtenible mediante un método que comprende las siguientes etapas:

Etapa 1: neutralizar clorhidrato de N-Bencil-3-carbometoxi-4-piperidona (compuesto (3))

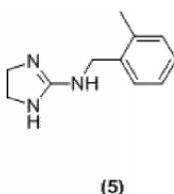


con una base para formar la base libre de N-Bencil-3-carbometoxi-4-piperidona (compuesto (4))



30

Etapa 2: hacer reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5)



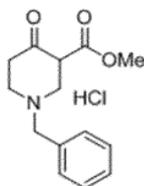
para formar un agente anticancerígeno; y

Etapa 3: formar una sal de diclorhidrato del agente anticancerígeno formado en la Etapa 2, para su uso en el tratamiento de cáncer.

En una realización, el tratamiento de cáncer comprende además administrar un agente anticancerígeno adicional.

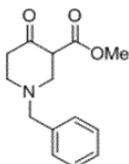
- 5 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de diclorhidrato de un agente anticancerígeno, obtenida por u obtenible mediante un método que comprende las siguientes etapas:

Etapa 1: neutralizar clorhidrato de N-Bencil-3-carbometoxi-4-piperidona (compuesto (3))



(3)

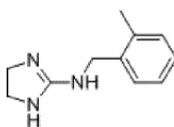
con una base para formar la base libre de N-Bencil-3-carbometoxi-4-piperidona (compuesto (4))



(4)

10

Etapa 2: hacer reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5)



(5)

para formar un agente anticancerígeno; y

- 15 Etapa 3: formar una sal de diclorhidrato del agente anticancerígeno formado en la Etapa 2, un agente anticancerígeno adicional, y

un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20 En una realización, la Etapa 1 comprende neutralizar el compuesto (3) con una base inorgánica o una base orgánica; neutralizar el compuesto (3) con una base en presencia de un alcohol o un disolvente orgánico; o neutralizar el compuesto (3) con una base en presencia de n-butanol y/o acetato de etilo, en presencia de NaHCO<sub>3</sub> y n-butanol, o en presencia de n-butanol y trietilamina (Et<sub>3</sub>N), y/o la Etapa 2 comprende calentar el compuesto (4) con el compuesto (5), por ejemplo calentar a reflujo el compuesto (4) y el compuesto (5) en presencia de un disolvente, y/o la Etapa 3 comprende tratar el agente anticancerígeno formado en la Etapa 2 con HCl en dioxano, por ejemplo con HCl 4 N en dioxano.

- 25 En una realización, la Etapa 1 comprende neutralizar el compuesto (3) en presencia de NaHCO<sub>3</sub> y n-butanol o acetato de etilo; la Etapa 2 comprende calentar a reflujo el compuesto (4) y el compuesto (5) en presencia de n-butanol; y la Etapa 3 comprende tratar el agente anticancerígeno formado en la Etapa 2 con HCl.

En una realización, el método comprende además la etapa de recrystallizar la sal de diclorhidrato del agente anticancerígeno formada en la Etapa 3.

En una realización, las Etapas 1 y 2 comprenden las siguientes etapas:

- 30 añadir el compuesto (3) (239,7 g, 0,845 mol, 1,6 eq) en porciones a 800 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado con agitación en un matraz de fondo redondo de 2 l;

añadir n-butanol (500 ml) a la mezcla resultante, agitar la mezcla durante 30 min, y a continuación transferir a un embudo de separación;

separar la fase orgánica, que contiene el compuesto (4), y transferirla a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 l equipado con agitación mecánica, entrada de N<sub>2</sub>, un termopar, un condensador y una trampa de Dean-Stark;

añadir el compuesto (5) (100 g, 0,528 mol, 1 eq) y p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (6,63 g, 0,026 mol, 5 % en moles) a los contenidos del matraz;

calentar la mezcla resultante a reflujo durante 6 horas;

separar el agua de la mezcla de reacción en la trampa de Dean-Stark, si fuera necesario;

aumentar la temperatura de reflujo de 93 °C a 118 °C; y

monitorizar el progreso de reacción por HPLC, y detener la reacción cuando el área de pico del agente anticancerígeno en HPLC permanezca constante con el tiempo de reacción,

y en el que la Etapa 3 comprende las siguientes etapas:

sin aislamiento del agente anticancerígeno, lavar la mezcla de reacción con 500 ml de agua y diluirla con metil terc-butil éter (MTBE) (800 ml);

lavar la fase orgánica con agua (500 ml x 2) y transferirla a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 l equipado con agitación mecánica, entrada de N<sub>2</sub>, un termopar, un condensador y una trampa de Dean-Stark;

mientras se agita la mezcla de reacción, añadir gota a gota una solución de HCl 1 N en dioxano-MTBE (HCl 4 N en dioxano: 300 ml, 1,2 mol, 2,27 eq; MTBE: 1200 ml) hasta que no precipite más sólido de la mezcla de reacción tras la adición de HCl;

calentar la mezcla de reacción a reflujo a 60-65 °C durante 2 horas;

separar el agua en la trampa de Dean-Stark, si fuera necesario;

tras enfriar a temperatura ambiente, filtrar el precipitado sólido a través de un embudo de vidrio sinterizado y lavarlo con n-butanol-MTBE (1:2, 600 ml) y MTBE (600 ml), respectivamente; y

secar el sólido en un horno de vacío a 65 °C durante una noche (16 horas) para proporcionar 200 g de sólido de color amarillo.

En una realización, la sal de diclorhidrato del agente anticancerígeno formado en la Etapa 3 se purifica como sigue a continuación:

añadir el sólido de color amarillo (200 g) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 l equipado con agitación mecánica, entrada de N<sub>2</sub>, un termopar y un condensador, seguido de etanol (1000 ml);

calentar la mezcla a reflujo a 78 °C durante 2 horas;

tras enfriar a temperatura ambiente, filtrar el sólido a través de un embudo de vidrio sinterizado y lavarlo con etanol (200 ml x 3); y

secar el sólido húmedo en un horno de vacío a 85 °C durante 3 días hasta que se cumpla la especificación de disolvente residual;

mediante lo cual se obtienen 120 g de la sal de diclorhidrato del agente anticancerígeno en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de un 49 %, con un 99,7 % de pureza por HPLC.

La presente invención también proporciona la composición farmacéutica para su uso como medicamento y para su uso en el tratamiento de cáncer.

#### 40 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

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

En los dibujos:

La Figura 1 ilustra una relación dosis-respuesta que muestra los efectos de diversas concentraciones del compuesto (1) sobre la viabilidad de células tumorales y normales; y

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

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los términos científicos y técnicos utilizados en el presente documento pretenden tener los significados comúnmente entendidos por los expertos en la técnica. Dichos términos se encuentran definidos y se usan en contexto en varias referencias estándar, que incluyen J. Sambrook y D. W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 3ª ed., 2001; F. M. Ausubel, Ed., *Short Protocols in Molecular Biology*, Current Protocols; 5ª ed., 2002; B. Alberts et al., *Molecular Biology of the Cell*, 4ª ed., Garland, 2002; D. L. Nelson y M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4ª ed., W.H. Freeman & Company, 2004; Engelke, D. R., *RNA Interference (RNAi): Nuts and Bolts of RNAi Technology*, DNA Press LLC, Eagleville, Pa., 2003; Herdewijn, P. (Ed.), *Oligonucleotide Synthesis: Methods and Applications*, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2004; A. Nagy, M. Gertsenstein, K. Vintersten, R. Behringer, *Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual*, 3ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 15 dic 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Turksen (Ed.), *Embryonic stem cells:*

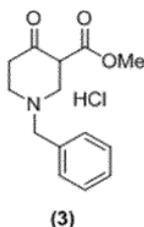
methods and protocols en Methods Mol Biol. 2002;185, Humana Press; Current Protocols in Stem Cell Biology, ISBN: 9780470151808, así como la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 20120276088.

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

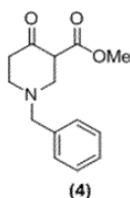
5 **I. COMPOSICIONES**

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de diclorhidrato de un agente anticancerígeno, obtenida por u obtenible mediante un método que comprende las siguientes etapas:

Etapla 1: neutralizar clorhidrato de N-Bencil-3-carbometoxi-4-piperidona (compuesto (3))

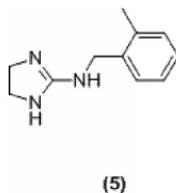


10 con una base para formar la base libre de N-Bencil-3-carbometoxi-4-piperidona (compuesto (4))



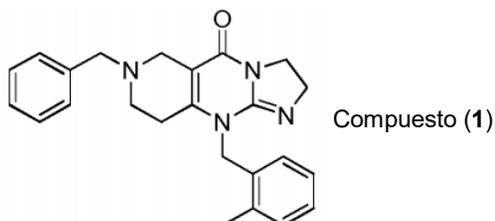
;

Etapla 2: hacer reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5)



15 para formar un agente anticancerígeno; y  
Etapa 3: formar una sal de diclorhidrato del agente anticancerígeno formado en la Etapa 2, un agente anticancerígeno adicional, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

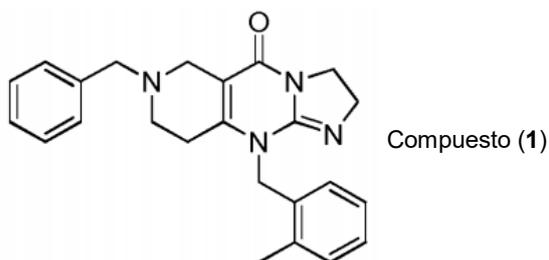


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un modo de realización, la composición farmacéutica comprende el compuesto (1) o una monosal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un modo de realización, la composición farmacéutica comprende el compuesto (1) o una disal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un modo de realización, la composición farmacéutica comprende el compuesto (1) o una monosal o multisal (por ejemplo, disal o trisal) farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionada del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, hidrogenosulfato, sulfatos, fosfatos, fumaratos, succinatos, oxalatos y lactatos, bisulfatos, hidroxilo, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, malato, maleato, fumarato sulfonato, metilsulfonato, formiato y

carboxilato. En un modo de realización, la composición farmacéutica comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionada del grupo que consiste en p-tolueno-sulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, oxalato, succinato, tartrato, citrato, fumarato y maleato. En un modo de realización, la composición farmacéutica comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo que consiste en amonio, sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, litio y/o con contraiones tales como metilamino, dimetilamino, dietilamino y trietilamino. En un modo de realización, la composición farmacéutica comprende el compuesto (1), una disal clorhidrato del mismo (por ejemplo, sal diclorhidrato) o una disal bromhidrato del mismo (por ejemplo, sal dibromhidrato).

En un modo de realización una composición farmacéutica incluye una disal (por ejemplo, una sal diclorhidrato) del compuesto (1).

Las sales (por ejemplo, disales o trisales) del compuesto (1) se pueden preparar a partir del compuesto (1):



que se puede obtener comercialmente o sintetizar utilizando una metodología de síntesis química estándar conocida por un experto en la técnica.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención incluye al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, incluidos, pero no limitados a, los que se encuentran en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7ª edición, editado por Raymond C. Rowe et al., American Pharmaceutical Association, Washington, EE. UU. y Pharmaceutical Press, Londres; y ediciones anteriores.

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

En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de la presente invención se formula como una formulación intravenosa.

En el presente documento también se desvela una formulación intravenosa que comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de compuesto (1) disuelto en un disolvente. En un modo de realización, el disolvente comprende agua. En uno de dichos modos de realización, la formulación intravenosa comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (1) disuelto en agua a una concentración de 25 mg/ml. En algunos modos de realización, la formulación intravenosa incluye una concentración mayor o menor de compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 10 % de compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye aproximadamente un 5 % del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos modos de realización, la formulación intravenosa tiene un pH de aproximadamente 3. En un modo de realización, el pH de la formulación intravenosa se ajusta a pH 3 con un tampón fosfato. En algunos modos de realización, la formulación intravenosa incluye dextrosa o cloruro de sodio.

En el presente documento también se desvela una formulación intravenosa que incluye el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml y pH 3 forma una solución estable. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto (1) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml y pH < 5 y forma una solución estable. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más antioxidantes. En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye una mezcla de sal monoclóridato y diclorhidrato del compuesto (1). En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una solución al 1 % que tiene el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una concentración de aproximadamente 10 mg/ml. En uno de dichos modos de realización, la formulación intravenosa es una solución que tiene un pH de aproximadamente 3,3. En un modo de realización, el pH es inferior a 4,0.

En el presente documento también se desvela una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que comprende aproximadamente un 0,1-99 % de una sal del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En uno de dichos modos de realización, la composición farmacéutica incluye además un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un modo de realización, un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado incluye un aceite. En un modo de realización, un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado incluye un agua estéril. En un modo de realización, un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado incluye un vehículo acuoso.

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

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

En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 10 % (o de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml) del compuesto (1) o una disal del compuesto (1). En un modo de realización, la formulación intravenosa incluye aproximadamente un 5 % (o aproximadamente 50 mg/ml) del compuesto (1) o una disal del compuesto (1).

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

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

En el presente documento también se desvela una composición farmacéutica que incluye el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos otro producto terapéutico. En uno de dichos modos de realización, el al menos otro producto terapéutico se selecciona del grupo que consiste en análogos de hormonas y antihormonas, inhibidores de aromatasas, agonistas y antagonistas de LHRH, inhibidores de factores de crecimiento, anticuerpos contra factores de crecimiento, anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento, inhibidores de

tirosina cinasa; antimetabolitos; antibióticos antitumorales; derivados de platino; alquilantes; antimetabólicos; inhibidores de tubulina; inhibidores de PARP, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de serina / treonina cinasa, inhibidores de tirosina cinasa, inhibidores de la interacción proteína-proteína, inhibidores de RAF, inhibidores de MEK, inhibidores de ERK, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de receptores de ErbB, análogos de rapamicina, inhibidores de BTK, inhibidores de CRM1 (por ejemplo, KPT185), moduladores de P53 (por ejemplo, nutlinas), antiangiogénicos (por ejemplo, axitinib, aflibercept, sorafenib y regorafenib), amifostina, anagrelid, clodronat, filgrastina, interferón, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazona, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfímero, 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxicidina, 2-metoxioestradiol, 2C4,3-aletina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxiamptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleucina, alitretinoína, alovectina-7, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aranosa, arglabin, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastina, AZD-2014, azacitidina, azaepotilona B, azonafida, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrato de bircicodar, BCX-1777, BKM-120, bleocina, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, ácido bleomicínico, bleomicina A, bleomicina B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostalicina, busulfán, BYL-719, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxifalatoplatino, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflatonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotrianiseno, cilengitide, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, inhibidores de COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP-37, anticuerpos monoclonales contra CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicina, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorubicina, desoxirubicina, desoxicofornicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, dorandazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotida, efaproxiral, eflornitina, inhibidores de EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitricina, epotilona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH3, etinilicidina, etiniloestradiol, exatecán, mesilato de exatecán, exemestano, exisulind, fenretinida, figitumumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, inmunógeno G17DT, GMK, GPX-100, vacunas peptídicas de gp100, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herceptina, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiurea, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibrutinib, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), inmunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-2b pegilado, interleucina-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatin, irofulvenol, isohomohalicóndrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatino, leflunomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexidronam, LGD-1550, linezolid, tetafina de lutecio, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecán, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, mecloroetamina, inhibidores de MEK, MEK-162, metiltestosterona, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodróico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf en gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, 06-bencilguanina, oblimersen, omeprazol, oncófago, oncoVEXGM-CSF, ormiplatino, ortataxel, anticuerpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos 4-1BB, oxantrazol, estrógeno, panitumumab, patupilona, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticuerpos contra PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel estabilizado con albúmina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosina, perillalcohol, pertuzumab, inhibidores de PI3K, inhibidores de PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatino, pivaloiloximetilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, análogos de rebeccamicina, inhibidores de receptores tirosina cinasa (RTK), regorafenib, revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-MAb, rinfabato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecán, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicina, SAHA, sargramostima, satraplatino, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustina, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, escualamina, ácido suberanilohidroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporfina, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, testosterona propionato, tesmilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, teralux, terarubicina, timalfasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, tricirribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocidina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, WX-UK1, WX-554, vectibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosuquidar y combinaciones de los mismos.

En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más análogos de hormonas y/o antihormonas que se seleccionan del grupo que consiste en tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciprotona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxioprogesterona, octreotida y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más agonistas y/o antagonistas de LHRH seleccionados del grupo que consiste en acetato de goserelina, acetato de luprolida, pamoato de triptorelina y combinaciones de los mismos y en el que los antagonistas de LHRH se seleccionan del grupo que consiste en Degarelix, Cetrorelix, Abarelix, Ozarelix, Degarelix y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más inhibidores de factores de crecimiento seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), factor de crecimiento epidérmico humano (HER) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más inhibidores del factor de crecimiento epidérmico humano seleccionados del grupo que consiste en HER2, HER3 y HER4. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más inhibidores de tirosina cinasa seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib, trastuzumab y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más inhibidores de aromatasa seleccionados del grupo que consiste en anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más antimetabolitos que son antifolatos seleccionados del grupo que consiste en metotrexato, raltitrexed y análogos de pirimidina. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más antimetabolitos que son análogos de pirimidina seleccionados del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, capecitabina y gemcitabina. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más antimetabolitos que son análogos de purina y/o adenosina seleccionados del grupo que consiste en mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina, fludarabina y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más antibióticos antitumorales seleccionados del grupo que consiste en antraciclina, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más derivados de platino seleccionados del grupo que consiste en cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más alquilantes seleccionados del grupo que consiste en estramustina, mecloretamina, melfalán, clorambucilo, busulfán, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende nitrosoureas seleccionadas del grupo que consiste en carmustina, lomustina, tiotepa y combinaciones de las mismas. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende antimetabólicos seleccionados del grupo que consiste en alcaloides de Vinca y taxanos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más taxanos seleccionados del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más alcaloides de Vinca seleccionados del grupo que consiste en vinblastina, vindesina, vinorelbina, vincristina y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más inhibidores de topoisomerasa que son epipodofilotoxinas. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más epipodofilotoxinas seleccionadas del grupo que consiste en etopósido y etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantrona y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más inhibidores de serina / treonina cinasa seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de PDK 1, inhibidores de B-Raf, inhibidores de mTOR, inhibidores de mTORC1, inhibidores de PI3K, inhibidores dobles de mTOR/PI3K, inhibidores de STK 33, inhibidores de AKT, inhibidores de PLK 1, inhibidores de CDK, inhibidores de Aurora cinasa y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más inhibidores de tirosina cinasa que son inhibidores de PTK2/FAK. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más inhibidores de la interacción proteína-proteína seleccionados del grupo que consiste en IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más análogos de rapamicina seleccionados del grupo que consiste en everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más productos terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastina, interferón, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazona, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato, porfímero y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el al menos otro producto terapéutico comprende uno o más productos terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxicitidina, 2-metoxioestradiol, 2C4,3-aletina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxycamptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleucina, alitretinoína, alovectina-7, alretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aramosa, arglabin, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastina, AZD-2014, azacitidina, azaepotilona B, azonafida, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrato de biricodar, BCX-1777, BKM-120, bleocina, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-

7787, BIBW 2992 (afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, ácido bleomicínico, bleomicina A, bleomicina B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostalicina, busulfán, BYL-719, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxifalatoplatino, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceftalonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cematodina, CH4987655/RO-4987655, clorotrianiseno, cilengítide, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, inhibidores de COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP-37, anticuerpos monoclonales contra CTLA-4, CP-461, CP-247, cianomorfolinodoxorubicina, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorubicina, desoxirubicina, desoxicoformicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotretotida, efaproxiral, eflornitina, inhibidores de EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitrucina, eptilona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etinilcítidina, etiniloestradiol, exatecán, mesilato de exatecán, exemestano, exisulind, fenretinida, figitumumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, inmunógeno G17DT, GMK, GPX-100, vacunas peptídicas de gp100, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herceptina, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxurea, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibrutinib, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), inmunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-2b pegilado, interleucina-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, ioproplatino, irofulveno, isohomohalicondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatino, leflunomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexidronam, LGD-1550, linezolid, texafirina de lutecio, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecán, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, meclorotamina, inhibidores de MEK, MEK-162, metiltestosterona, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodróico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf en gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, 06-bencilguanina, oblimersen, omeprazol, oncófago, oncoVEXGM-CSF, ormiplatino, ortataxel, anticuerpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos 4-1BB, oxantrazol, estrógeno, panitumumab, patupilona, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticuerpos contra PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel estabilizado con albúmina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosina, perillalcohol, pertuzumab, inhibidores de PI3K, inhibidores de PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatino, pivaloiloximetilbutirato, pioxantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, análogos de rebeccamicina, inhibidores de receptores tirosina cinasa (RTK), revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-MAb, rinfabato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecán, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicina, SAHA, sargramostima, satraplatino, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustina, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, escualamina, ácido suberanilohidroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporfina, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, testosterona propionato, tesmilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacicabina, talidomida, teralux, terarubicina, timalfasina, timentacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, tricirribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocídina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, WX-UK1, WX-554, vectibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosuquidar y combinaciones de los mismos.

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

En un modo de realización, el al menos un agente anticancerígeno adicional incluye, sin limitación, uno o más de acivicina, aclarubicina, acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, alitretinoína, alopurinol, altretamina, ambomicina, ametantrona, amifostina, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramina, trióxido de arsénico, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bevacizumab, bicalutamida, bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, bleomicina, brequinar, bropirimina, busulfán, cactinomicina, calusterona, capecitabina, caracemida, carbetimer, carboplatino, carmustina, carubicina, carzelesina, cedefingol, celecoxib, cloramubucilo, cirolemicina, cisplatino, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, decitabina, dexormaplatino, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, droloxifeno, dromostanolona, duazomicina, edatrexato, eflornitina, elsamitrucina, enloplatino, enpromato, epiropidina, epirubicina, erbulozol, esorubicina, estramustina, etanidazol, etopósido, etoprina, fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flucitabina, fosquidona,

5 fostriecina, fulvestrant, gemcitabina, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleucina II (IL-2, incluyendo  
interleucina recombinante II o rIL2), interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-nl, interferón alfa-n3,  
interferón beta-la, interferón gamma-lb, iproplatin, irinotecán, lanreotida, letrozol, leuprolida, liarozol, lometrexol,  
lomustina, losoxantrona, masoprocol, maitansina, clorhidrato de mecloretamina, megestrol, acetato de melengestrol,  
10 melfalán, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metoprina, meturedepa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina,  
mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, mitoxantrona, ácido micofenólico, nelarabina, nocodazol,  
nogalamicina, ormnaplato, oxisurano, paclitaxel, pegaspargasa, peliomicina, pentamustina, peplomicina,  
perfosfamida, pipobromano, pipsulfán, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfímero,  
porfiromicina, prednimustina, procarbazona, puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, semustina,  
15 simtrazena, esparfosato, esparsomicina, espirogermanio, espiromustina, espiroplatino, estreptonigrina,  
estreptozocina, sulofenur, talisomicina, tamoxifeno, tecogalán, tegafur, teloxantrona, temoporfina, tenipósido,  
teroxirona, testolactona, tiampirina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, topotecán, toremifeno, trestolona,  
tricitribina, trimetrexato, triptorelina, tubulozol, mostaza de uracilo, uredepa, vapreotida, verteporfina, vinblastina,  
sulfato de vincristina, vindesina, vinepidina, vinylicinato, vinleurosina, vinorelbina, vinrosidina, vinzolidina, vorozol,  
20 zeniplatino, zinostatina, zoledronato, zorubicina y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de antineoplásicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en Goodman and Gilman's  
The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12<sup>a</sup> ed., editado por Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman,  
McGraw Hill Professional, 2010.

20 En el presente documento también se desvela una composición farmacéutica que incluye una sal (por ejemplo, una  
monosal o disal) del compuesto (1) y al menos otro producto terapéutico, en el que el al menos otro producto  
terapéutico comprende un antiangiogénico. En uno de dichos modos de realización, el antiangiogénico es  
bevacizumab. En un modo de realización, el antiangiogénico se selecciona del grupo que consiste en aflibercept,  
axitinib, angiostatina, endostatina, fragmento de prolactina de 16 kDa, péptidos de laminina, péptidos de fibronectina,  
25 inhibidores de la metaloproteínasa tisular (TIMP 1, 2, 3, 4), activador del plasminógeno, inhibidores (PAI-1, -2), factor  
de necrosis tumoral  $\alpha$ , (dosis alta, in vitro), TGF- $\beta$ 1, interferones (IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ ), quimiocinas ELR-CXC, IL-12; SDF-1;  
MIG; factor plaquetario 4 (PF-4); IP-10, trombospondina (TSP), SPARC, 2-metoxioestradiol, proteína relacionada  
con proliferina, suramina, sorafenib, regorafenib, talidomida, cortisona, linomida, fumagilina (AGM-1470; TNP-470),  
tamoxifeno, retinoides, CM101, dexametasona, factor inhibidor de la leucemia (LIF), inhibidor de la ruta de  
Hedgehog y combinaciones de los mismos.

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

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

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

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

Tabla 1: Clases de fármacos que han demostrado sinergia

Clases de fármacos	Ejemplos
Análogos de purina	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alopurinol, oxipurinol, clofarabina y tisopurina
Análogos de pirimidina	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo, floxuridina (FUDR), capecitabina, citarabina, 6-azauracilo (6-AU) y gemcitabina (Gemzar).
Inhibidores del proteasoma	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bortezomib, carfilzomib, cediranib, disulfiram, epigallocatequina-3-galato, salinosporamida A, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, epoxomicina y MG132.
Antiangiogénicos	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, cabozantinib, axitinib, ponatinib, regorafenib, ranibizumab, lapatinib y vandetanib.
Fármacos antineoplásicos a base de platino	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino, picoplatino, nedaplatino y triplatinato.
Inhibidores de COX-2	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, celecoxib, valdecoxib (Bextra), parecoxib (Dynastat), lumiracoxib, etoricoxib y rofecoxib.
Mostazas de nitrógeno	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclofosfamida, clorambucilo, uramustina, ifosfamida, melfalán, bendamustina y mustina.
Alquilantes	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclofosfamida, mecloretamina o mustina (HN2) (nombre comercial Mustardgen), uramustina o mostaza de uracilo, melfalán, clorambucilo, ifosfamida, bendamustina, carmustina, lomustina, estreptozocina y busulfán.
Antraciclinas	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, daunorubicina (daunomicina), daunorubicina (liposomal), doxorubicina (adriamicina), doxorubicina (liposomal), epirubicina, idarubicina, valrubicina y mitoxantrona.
Taxanos	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel (Taxol), docetaxel (Taxotere) y paclitaxel unido a albúmina (Abraxane).
Inhibidores de la síntesis de nucleótidos	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, pralatrexato, hidroxiaurea, 5-fluorodesoxiuridina y 3,4-dihidroxibencilamina.
Inhibidores de Bcr-abl	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib.
Otros	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, trióxido de arsénico, talidomida, revlimid y mitotano.
Inhibidor de la topoisomerasa	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, doxorubicina, topotecán (Hycamtin), irinotecán (CPT-11, Camptosar), exatecán, lurtotecán, ST 1481, CKD 602, ICRF-193 y genisteína.
Inhibidores de HDAC	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, vorinostat (SAHA), romidepsina (Istodax), panobinostat (LBH589), ácido valproico (como valproato de Mg), belinostat (PXD101), mocetinostat (MGCD0103), abexinostat (PCI-24781), entinostat (MS-275), SB939, resminostat (4SC-201), givinostat, quisinostat (JNJ-26481585), CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215, ME-344, sulforafano, kevetrina y ATRA.
Inhibidores multicinasas	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, sorafenib, regorafenib y vandetanib.
Tratamientos hormonales	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, toremifeno, arimidex (anastrozol), aromasina (exemestano), femara (letrozol) y fulvestrant (Faslodex).

Clases de fármacos	Ejemplos
Inhibidores de la ruta de señalización de Hedgehog	Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, vismodegib, BMS-833923, IPI-926, LDE-225, PF-04449913, LEQ 506 y TAK-441.

En algunos modos de realización, el segundo producto terapéutico anticancerígeno incluye fármacos que se dirigen a los receptores del ligando inductor de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL). En un modo de realización, el segundo producto terapéutico incluye un TRAIL recombinante o un anticuerpo agonista que activa uno o más receptores de TRAIL. En un modo de realización, el segundo producto terapéutico incluye uno o más anticuerpos o TRAIL recombinante que activan la señalización por DR4 y/o DR5. En un modo de realización, el segundo producto terapéutico incluye uno o más de mapatumumab, lexatumumab, apomab, AMG-655, LBY-135 y rhApo2L/TRAIL. En un modo de realización, el segundo producto terapéutico incluye un producto activo seleccionado del grupo que consiste en camptotecina, 5-FU, capecitabina, cisplatino, doxorubicina, irinotecán, paclitaxel, cisplatino, bortezomib, BH3I-2, rituximab, radiación, triterpenoides, sorafenib, gemcitabina, inhibidores de HDAC, carboplatino, T-101 (un derivado de gosipol), ABT-263, ABT-737 y GX-15-070 (obatoclast), vorinostat, cetuximab, panitumumab, bevacizumab, ganitumab, interferón gamma, sorafenib, antagonistas de XIAP, antagonistas de Bcl-2 y miméticos de Smac.

## II. DOSIS

En el presente documento se desvela una composición farmacéutica que comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis que varía de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg, en la que el peso, en ciertos modos de realización, se puede basar en el compuesto (1) en su forma de base libre. En un modo de realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis que varía de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 2000 mg, en la que el peso, en ciertos modos de realización, se puede basar en el compuesto (1) en su forma de base libre. En un modo de realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis que varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg, en la que el peso, en ciertos modos de realización, se puede basar en el compuesto (1) en su forma de base libre. En un modo de realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis que varía de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 2000 mg, en la que el peso, en ciertos modos de realización, se puede basar en el compuesto (1) en su forma de base libre. En un modo de realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1100 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1300 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1400 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1500 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1600 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1700 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1800 mg y de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1900 mg, de 40 mg a 2000 mg. En un modo de realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 1100 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 1300 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 1400 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 1500 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 1600 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 1700 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 1800 mg y de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 1900 mg, de 40 mg a 2000 mg. En un modo de realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un nivel de dosis seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 1100 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 1300 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 1400 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 1500 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 1600 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 1700 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 1800 mg y de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 1900 mg, de 60 mg a 2000 mg.











5 farmacéutica está en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en soluciones estériles, suspensiones, supositorios, comprimidos y cápsulas. En un modo de realización, la composición es una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que consiste en un comprimido, comprimido oblongo, cápsula, pastilla, jarabe, líquido, suspensión y elixir. En un modo de realización, la composición está en una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, cápsulas de cubierta dura, cápsulas de gelatina blanda, perlas, gránulos, agregados, polvos, geles, sólidos y semisólidos.

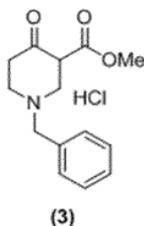
10 En algunos modos de realización, las formas adecuadas de composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen composiciones dermatológicas adaptadas para administración tópica cutánea. En algunos de dichos modos de realización, las composiciones dermatológicas incluyen un medio cosméticamente o farmacéuticamente aceptable. En algunos modos de realización, las composiciones dermatológicas para administración tópica pueden incluir ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizadores, líquidos y polvos. En algunos modos de realización, pueden ser necesarios o deseables, y por lo tanto se pueden usar, vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, aglutinantes.

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

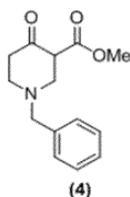
#### IV. TRATAMIENTOS

La presente invención proporciona una sal de diclorhidrato de un agente anticancerígeno, obtenida por u obtenible mediante un método que comprende las siguientes etapas:

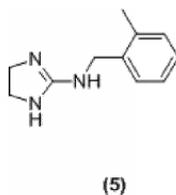
20 Etapa 1: neutralizar clorhidrato de N-Bencil-3-carbometoxi-4-piperidona (compuesto (3))



con una base para formar la base libre de N-Bencil-3-carbometoxi-4-piperidona (compuesto (4))



Etapa 2: hacer reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5)



25 para formar un agente anticancerígeno; y  
Etapa 3: formar una sal de diclorhidrato del agente anticancerígeno formado en la Etapa 2, para su uso en el tratamiento de cáncer.

En una realización, el tratamiento de cáncer comprende además administrar un agente anticancerígeno adicional.

30 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica de la invención para su uso como medicamento y para su uso en el tratamiento de cáncer.

Las composiciones y los agentes anticancerígenos obtenidos u obtenibles mediante los métodos de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento de muchas enfermedades, incluido el cáncer (por ejemplo, colorrectal, cerebral y glioblastoma). En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar enfermedades tales como melanoma ocular, tumor desmoplásico de células redondas, condrosarcoma, enfermedad leptomeníngea, linfoma difuso de linfocitos B grandes, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma corticosuprarrenal, cánceres relacionados con SIDA, linfoma relacionado con SIDA, cáncer anal o rectal, cáncer de apéndice, astrocitomas y tumor teratoideo/rabdoideo atípico. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar enfermedades tales como carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt y tumores de la médula espinal. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar enfermedades tales como tumor carcinoide, carcinoma de origen primario desconocido, tumor teratoideo/rabdoideo atípico del sistema nervioso central, enfermedad leptomeníngea, tumores embrionarios del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central, cáncer cervical, cordoma, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma y linfoma cutáneo de linfocitos T. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar enfermedades tales como tumores embrionarios del sistema nervioso central, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, familia de tumores de sarcoma de Ewing, tumor de células germinativas extracraneales, tumor de células germinativas extragonadales, cáncer de vías biliares extrahepáticas y cáncer de ojo. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar enfermedades tales como cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), tumor de células germinativas, tumor trofoblástico gestacional y glioma. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar cáncer seleccionado del grupo que consiste en leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), histiocitosis, linfoma de Hodgkin y cáncer hipofaríngeo. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar enfermedades tales como sarcoma de Kaposi y cáncer de riñón (células renales). En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar enfermedades tales como histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, cáncer de cavidad bucal y de labios, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma no Hodgkin y linfoma primario del sistema nervioso central. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar enfermedades tales como macroglobulinemia de Waldenström (linfoma linfoplasmocítico), histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer metastásico de cuello epidermoide de origen primario desconocido, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, cáncer de boca, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple y trastornos mieloproliferativos. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar cáncer. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar enfermedades tales como cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo y neuroblastoma. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar enfermedades tales como cáncer bucal, cáncer de cavidad bucal y de labios, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, tumor de células germinativas de ovario, cáncer epitelial de ovario y tumor ovárico de bajo potencial maligno. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar enfermedades como cáncer de páncreas, papilomatosis, cáncer del seno paranasal y la cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer faríngeo, tumores de parénquima pineal de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor hipofisario, blastoma pleuropulmonar, cáncer de mama y gestacional, linfoma primario del sistema nervioso central y cáncer de próstata. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer rectal, cáncer de células renales (riñón), cáncer de pelvis renal y uréter, carcinoma del tracto respiratorio que involucra el gen NUT en el cromosoma 15, retinoblastoma y rhabdomyosarcoma. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar cáncer de próstata de grado alto. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar cáncer de próstata de grado medio. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar cáncer de próstata de grado bajo. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar cáncer de próstata resistente a la castración.

En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar un trastorno cutáneo proliferativo. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de glándula salival, sarcoma, síndrome de Sézary, cáncer de piel, cáncer ocular, carcinoma de piel, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, carcinoma epidermoide, cáncer de cuello epidermoide de origen primario desconocido y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención se usan para tratar cáncer seleccionado del



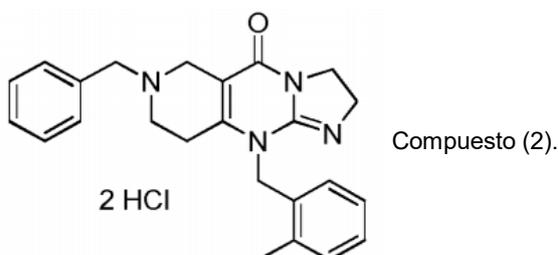
significativamente menor (por ejemplo, en o por debajo de un 50 %) a la misma concentración del compuesto (1). Además, cuando la concentración del compuesto (1) aumenta más allá de aproximadamente 5 mg/ml, la viabilidad de las células tumorales desciende por debajo de un 25 %, mientras que la viabilidad de las células normales permanece en aproximadamente un 75 %.

- 5 La Figura 2 ilustra el ensayo de viabilidad celular en fibroblastos de pulmón fetal humano (MRC-5) después de 72 horas de tratamiento con un compuesto (1) (5  $\mu$ M) o DMSO y el período de recuperación indicado en medios completos sin fármaco después de este tratamiento. Los puntos de tiempo se dan como tiempo después de la eliminación del compuesto (1) después de 72 horas de tratamiento. Como se muestra en la Figura 2, la recuperación celular se observó con el compuesto de (1), pero no con DMSO.
- 10 En algunos modos de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento del cáncer en un sujeto. En un modo de realización, las composiciones y los agentes anticancerígenos de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento del cáncer en un sujeto humano.

En el presente documento se desvela un método de tratamiento que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento: (i) un primer producto terapéutico que incluye un compuesto que comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con (ii) un segundo producto terapéutico, en el que el primer producto terapéutico y el segundo producto terapéutico se administran de forma simultánea o secuencial. El segundo producto terapéutico puede ser cualquier producto terapéutico adecuado, incluyendo cualquiera de los agentes farmacéuticamente activos divulgados en la presente solicitud. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (1) incluye una sal de diclorhidrato que tiene la estructura del compuesto (2):

15

20



Se entiende que el compuesto (2), o una disal alternativa del mismo evidente a partir de las enseñanzas de la presente divulgación, se puede sustituir por un compuesto (1) en cualquiera de las composiciones o regímenes de dosificación descritos en el presente documento.

- 25 En algunas divulgaciones, el tratamiento comprende administrar a un sujeto con necesidad de tal tratamiento, una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas divulgaciones, el tratamiento comprende administrar una combinación farmacéutica sinérgica, ya sea simultánea o secuencialmente, a un sujeto que necesite dicho tratamiento, en el que la combinación farmacéutica sinérgica comprende (i) un primer producto terapéutico que comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un segundo producto terapéutico. En un modo de realización, el tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento, ya sea simultánea o secuencialmente, cantidades sinérgicas terapéuticamente eficaces de un primer producto terapéutico que comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un segundo producto terapéutico. En un modo de realización, el tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un primer producto terapéutico que comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una cantidad eficaz de un segundo producto terapéutico, en el que la combinación proporciona un efecto sinérgico en el tratamiento in vivo del cáncer sensible a la combinación, y en el que el primer producto terapéutico y el segundo producto terapéutico se administran de forma simultánea o secuencial. En un modo de realización, el tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un primer producto terapéutico que comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una cantidad eficaz de un segundo producto terapéutico, en el que la combinación proporciona un efecto sinérgico en el tratamiento in vivo de una enfermedad mínima residual sensible a la combinación, y en el que el primer producto terapéutico y el segundo producto terapéutico se administran de forma simultánea o secuencial.

30

35

40

45

En algunas divulgaciones, el segundo fármaco se puede administrar antes de o previamente al compuesto (1).

- En una realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma corticosuprarrenal, cánceres relacionados con SIDA, linfoma relacionado con SIDA, cáncer anal o rectal, cáncer de apéndice, astrocitomas y tumor teratoideo/rabdoideo atípico.
- 5 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt y tumores de la médula espinal.
- 10 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en tumor carcinoide, carcinoma de origen primario desconocido, tumor teratoideo/rabdoideo atípico del sistema nervioso central, tumores embrionarios del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central, cáncer cervical, cordoma, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma y linfoma cutáneo de linfocitos T.
- 15 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en tumores embrionarios del sistema nervioso central, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, familia de tumores de sarcoma de Ewing, tumor desmoplásico de células redondas, condrosarcoma, tumor de células germinativas extracraneales, tumor de células germinativas extragonadales, cáncer de vías biliares extrahepáticas y cáncer de ojo, incluyendo melanoma intraocular y
- 20 retinoblastoma.
- En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), tumor de células germinativas, tumor trofoblástico gestacional y glioma.
- 25 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), histiocitosis, linfoma de Hodgkin y cáncer hipofaríngeo.
- En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en sarcoma de Kaposi y cáncer de riñón (células renales).
- 30 En un modo de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, cáncer de labios y cavidad bucal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de pulmón microcítico, linfoma no Hodgkin y linfoma primario del sistema nervioso central.
- 35 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención se dirige a cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en macroglobulinemia de Waldenström (linfoma linfoplasmocítico), histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer metastásico de cuello epidermoide de origen primario desconocido, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, cáncer de boca, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple y trastornos mieloproliferativos.
- 40 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo y neuroblastoma.
- 45 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer bucal, cáncer de cavidad bucal y de labios, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, tumor de células germinativas de ovario, cáncer epitelial de ovario y tumor ovárico de bajo potencial maligno.
- 50 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de páncreas, papilomatosis, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor hipofisario, blastoma pleuropulmonar, cáncer de mama y gestacional, linfoma primario del sistema nervioso central y cáncer de próstata.
- 55 En un modo de realización, el tratamiento de la presente invención es útil para el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer rectal, cáncer de células renales (riñón), cáncer de pelvis

renal y uréter, carcinoma del tracto respiratorio que implica el gen NUT en el cromosoma 15, retinoblastoma y rhabdomyosarcoma.

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

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

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

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

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

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

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

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

35 En el presente documento se desvela que el primer producto terapéutico puede incluir una monosal farmacéuticamente aceptable del compuesto (1). En un modo de realización, el primer producto terapéutico incluye una disal farmacéuticamente aceptable del compuesto (1). Como se describe en el presente documento, algunos de nuestros análogos pueden ser trisales. En un modo de realización, el primer producto terapéutico incluye el compuesto (1) en forma de una monosal o disal farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, hidrogenosulfato., sulfatos, fosfatos, fumaratos, succinatos, oxalatos y lactatos, bisulfatos, hidroxilo, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, malato, maleato, fumarato sulfonato, metilsulfonato, formiato y carboxilato. En un modo de realización, el primer producto terapéutico incluye el compuesto (1) en forma de una monosal o disal farmacéuticamente aceptable seleccionada de p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, oxalato, succinato, tartrato, citrato, fumarato y maleato. En un modo de realización, el primer producto terapéutico incluye el compuesto (1) en forma de una monosal o disal farmacéuticamente aceptable que tiene un contraión seleccionado del grupo que consiste en amonio, sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, litio y/o con contraiones tales como contraiones metilamino, dimetilamino, dietilamino, trietilamino y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el primer producto terapéutico incluye el compuesto (1) en la forma de una disal clorhidrato (es decir, sal diclorhidrato) o disal bromhidrato.

40 En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un antineoplásico. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico se selecciona de, pero no se limita a, acivicina, aclarubicina, acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, alitretinoína, alopurinol, altretamina, ambomicina, ametantrona, amifostina, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, trióxido de arsénico, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bevacizumab, bicalutamida, bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, bleomicina, brequinar, bropirimina, busulfán, cactinomicina, calusterona, capecitabina, caracemida, carbetimer, carboplatino, carmustina, carubicina, carzelesina, cedefingol, celecoxib, clorambucilo, cirolemicina, cisplatino, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina,

- dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, decitabina, dexormaplatino, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, droloxifeno, dromostanolona, duazomicina, edatrexato, eflomitina, elsamitrucina, enloplatino, enpromato, epipropidina, epirubicina, erbulozol, esorubicina, estramustina, etanidazol, etopósido, etoprina, fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flucitabina, fosquidona, fostriecina, fulvestrant, gemcitabina, hidroxiourea, idarubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleucina II (IL-2, incluyendo interleucina recombinante II o rIL2), interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1a, interferón gamma-1b, ioplatino, irinotecán, lanreotida, letrozol, leuprolida, liarozol, lometrexol, lomustina, losoxantrona, masoprocol, maitansina, clorhidrato de mecloretamina, megestrol, acetato de melengestrol, melfalán, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metoprina, meturedpa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, mitoxantrona, ácido micofenólico, nelarabina, nocodazol, nogalamicina, ormaplatino, oxisurano, paclitaxel, pegaspargasa, peliomicina, pentamustina, peplomicina, perfosfamida, pipobromano, pipsulfán, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfímero, porfiromicina, prednimustina, procarbazona, puomicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, semustina, simtrazena, esparfosato, esparsomicina, espirogermanol, espiromustina, espiroplatino, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, talisomicina, tamoxifeno, tecogalán, tegafur, teloxantrona, temporfina, tenipósido, teroxirona, testolactona, tiampirina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, topotecán, toremifeno, trestolona, triciribina, trimetrexato, triptorelina, tubulozol, mostaza de uracilo, uredepa, vapreotida, verteporfina, vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, vinepidina, vinglicinato, vinleurosina, vinorelbina, vinrosidina, vinzolidina, vorozol, zeniplatino, zinostatina, zoledronato, zorubicina y combinaciones de los mismos.
- En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico se selecciona de, pero no se limita a, análogos de hormonas y antihormonas, inhibidores de aromatasa, agonistas y antagonistas de LHRH, inhibidores de factores de crecimiento, anticuerpos contra factores de crecimiento, anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento, inhibidores de tirosina cinasa; antimetabolitos; antibióticos antitumorales; derivados de platino; alquilantes; antimitóticos; inhibidores de tubulina; inhibidores de PARP, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de serina / treonina cinasa, inhibidores de tirosina cinasa, inhibidores de la interacción proteína-proteína, inhibidores de MEK, inhibidores de ERK, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de receptores de ErbB, análogos de rapamicina, amifostina, anagrelid, clodronat, filgrastina, interferón, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazona, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfímero, 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxicidina, 2-metoxioestradiol, 2C4,3-aletina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxycamptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleucina, alitretinoína, alovecina-7, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aranosá, arglabin, arzoifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastina, AZD-2014, azacitidina, azaepotilona B, azonafida, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrato de biricodar, BCX-1777, BKM-120, bleocina, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, ácido bleomicínico, bleomicina A, bleomicina B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostalicina, busulfán, BYL-719, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxifalatoplatino, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflatonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotrianiseno, cilengítide, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, inhibidores de COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP-37, anticuerpos monoclonales contra CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicina, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorubicina, desoxirubicina, desoxicoformicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotida, efaproxiral, eflornitina, inhibidores de EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitrucina, epotilona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH3, etinilcítidina, etiniloestradiol, exatecán, mesilato de exatecán, exemestano, exisulind, fenretinida, figitumumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, inmunógeno G17DT, GMK, GPX-100, vacunas peptídicas de gp100, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herceptina, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiourea, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), inmunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-2b pegilado, interleucina-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, ioplatino, irofulveno, isohomohalicondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatino, leflunomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexidronam, LGD-1550, linezolid, texafirina de lutecio, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecán, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, mecloroetamina, inhibidores de MEK, MEK-162, metiltestosterona, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGX, midostaurina, ácido minodróico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf en gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, 06-bencilguanina, oblimersen, omeprazol, oncófago, oncoVEXGM-CSF, ormaplatino, ortataxel, anticuerpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos 4-

1BB, oxantrazol, estrógeno, panitumumab, patupilona, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticuerpos contra PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel estabilizado con albúmina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosina, perililalcohol, pertuzumab, inhibidores de PI3K, inhibidores de PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatino, pivaloiloximetilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, análogos de rebeccamicina, inhibidores de receptores tirosina cinasa (RTK), regorafenib, revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-MAb, rinfabato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecán, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicina, SAHA, sargramostima, satraplatino, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustina, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, escualamina, ácido suberanilohydroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporfina, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, testosterona propionato, tesmilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, teralux, terarubicina, timalfasina, timentacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, tricirribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocidina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, WX-UK1, WX-554, vectibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosuquidar y combinaciones de los mismos.

En el presente documento se desvela que en algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico se selecciona del grupo que consiste en tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciprotona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxioprogesterona, octreotida y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico se selecciona, sin limitación, del grupo que consiste en agonistas de LHRH y antagonistas de LHRH. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un agonista de LHRH seleccionado del grupo que consiste en acetato de goserelina, acetato de luprolida, pamoato de triptorelina y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un antagonista de LHRH seleccionado del grupo que consiste en Degarelix, Cetorelix, Abarelix, Ozarelix, Degarelix y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de un factor de crecimiento. En algunos modos de realización del tratamiento, el inhibidor del factor de crecimiento se selecciona, sin limitación, del grupo que consiste en inhibidores de: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), factor de crecimiento epidérmico humano (HER), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y combinaciones de los mismos.

En el presente documento se desvela que en algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de un factor de crecimiento. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER). En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de un factor de crecimiento seleccionado del grupo que consiste en: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), factor de crecimiento epidérmico humano (HER) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER). En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) seleccionado del grupo que consiste en HER2, HER3 y HER4. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de tirosina cinasa. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de tirosina cinasa seleccionado, sin limitación, del grupo que consiste en cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib y trastuzumab, y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de aromatasa. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de aromatasa seleccionado del grupo que consiste en anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano y combinaciones de los mismos.

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

tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un antimetabolito que es un análogo de purina o análogo de adenosina. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un análogo de purina o análogo de adenosina seleccionado del grupo que consiste en mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina, fludarabina y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un antibiótico antitumoral. En algunos modos de realización del tratamiento, el antibiótico antitumoral se selecciona del grupo que consiste en antraciclinas, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina y combinaciones de las mismas. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un derivado de platino. En algunos modos de realización del tratamiento, el derivado de platino se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un alquilante. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un alquilante seleccionado del grupo que consiste en estramustina, mecloretamina, melfalán, clorambucilo, busulfán, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye una nitrosourea. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye una nitrosourea seleccionada del grupo que consiste en carmustina, lomustina, tiotepa y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un antimetabólico. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un antimetabólico seleccionado del grupo que consiste en alcaloides de Vinca y taxanos. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un taxano seleccionado del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un alcaloide de Vinca seleccionado del grupo que consiste en vinblastina, vindesina, vinorelbina, vincristina y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de topoisomerasa. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de topoisomerasa que es una epipodofilotoxina. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de topoisomerasa, que es una epipodofilotoxina seleccionada del grupo que consiste en etopósido y etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantrona y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de serina / treonina cinasa. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de serina / treonina cinasa seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de PDK 1, inhibidores de B-Raf, inhibidores de mTOR, inhibidores de mTORC1, inhibidores de PI3K, inhibidores dobles de mTOR/PI3K, inhibidores de STK 33, inhibidores de AKT, inhibidores de PLK 1, inhibidores de CDK, inhibidores de Aurora cinasa y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de tirosina cinasa. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de PTK2/FAK. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de la interacción proteína-proteína. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un inhibidor de la interacción proteína-proteína seleccionado del grupo que consiste en IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un análogo de rapamicina. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico incluye un análogo de rapamicina seleccionado del grupo que consiste en everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico se selecciona del grupo que consiste en amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastina, interferón, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazona, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato, porfímero y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización del tratamiento, el segundo producto terapéutico se selecciona del grupo que consiste en 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxiciditina, 2-metoxiestradiol, 2C4,3-aletina, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, abiraterona, aldesleucina, alitretinoína, alovectina-7, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, arsanosa, arglabin, arzoxifeno, atamestano, atrasentan, auristatina PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastina, AZD-2014, azacitidina, azaepotilona B, azonafida, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235, dicitrato de biricodar, BCX-1777, BKM-120, bleocina, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, ácido bleomicínico, bleomicina A, bleomicina B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostalicina, busulfán, BYL-719, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxifalatoplatino, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflatonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotrianiseno, cilengitide, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, inhibidores de COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP-37, anticuerpos monoclonales contra CTLA-4, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicina, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorubicina, desoxirubicina, desoxicoformicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatrexat, edotretida, efaproxiral, eflornitina, inhibidores de EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurina, enzalutamida, elsamitrucina, epotilona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH3, etiniliciditina, etiniloestradiol, exatecán, mesilato de exatecán, exemestano, exisulind,

fenretinida, figitumumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fotemustina, galarubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, inmunógeno G17DT, GMK, GPX-100, vacunas peptídicas de gp100, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herceptina, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiurea, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), inmunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-2b pegilado, interleucina-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, ioprolatino, irofulveno, isohomohalicondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatino, leflunomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexidronam, LGD-1550, linezolid, texafirina de lutecio, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecán, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamida, marimastat, mecloroetamina, inhibidores de MEK, MEK-162, metiltestosterona, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodróico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexaf en gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, 06-bencilguanina, oblimersen, omeprazol, oncófago, oncoVEXGM-CSF, ormiplatino, ortataxel, anticuerpos OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos 4-1BB, oxantrazol, estrógeno, panitumumab, patupilona, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, anticuerpos contra PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel estabilizado con albúmina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosina, perillalcohol, pertuzumab, inhibidores de PI3K, inhibidores de PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatino, pivaloioximetilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, análogos de rebeccamicina, inhibidores de receptores tirosina cinasa (RTK), revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoxina, rhu-MAb, rinfabato, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazona, rubitecán, R-flurbiprofeno, RX-0201, S-9788, sabarubicina, SAHA, sargramostima, satraplatino, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustina, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, escualamina, ácido suberanolohydroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporfina, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, testosterona propionato, tesmilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacicabina, talidomida, teralux, terarubicina, timalfasina, timentacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínicico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, tricirribina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocidina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, WX-UK1, WX-554, vectibix, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosuquidar y combinaciones de los mismos.

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

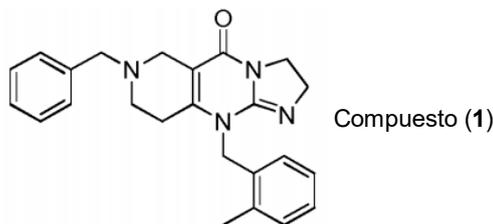
En algunos modos de realización, la composición farmacéutica se administra a un sujeto como una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en formas de liberación sostenida, formas de liberación controlada, formas de liberación retardada y formas de liberación por respuesta.

En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto una vez al día. En algunos modos de realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación poco frecuente (por ejemplo, administrada una vez por semana o con menos frecuencia). En algunos modos de realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación frecuente (por ejemplo, administrada más de una vez por semana). En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto una vez por

semana. En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto una vez cada cuatro semanas. En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto dos veces por semana. En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto una vez cada dos semanas. En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto una vez cada tres semanas. En algunos modos de realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto en un ciclo repetido de una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas o combinaciones de los mismos.

También se desvela en el presente documento un método de tratamiento, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de tal tratamiento una combinación de un primer agente terapéutico que incluye el siguiente compuesto (1) y un segundo agente terapéutico, comprendiendo el método:

(i) administrar al sujeto el primer producto terapéutico que incluye el compuesto (1):



o una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, una disal o trisal) del mismo;

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

(iii) administrar el segundo producto terapéutico al sujeto, en el que el tiempo de espera predeterminado se elige para obtener un efecto terapéutico retardado del primer producto terapéutico sin un mayor riesgo de posibles efectos tóxicos combinados del primer y segundo productos terapéuticos. En algunos modos de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado se determina en base a la tasa de aclaramiento del compuesto (1) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos modos de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado se determina mediante una evaluación cuantitativa de la función renal y los parámetros renales. En algunos modos de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado se determina mediante ensayos para la determinación de la función renal, en los que el ensayo se selecciona del grupo que consiste en el nivel en suero del compuesto (1) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; la tasa de aclaramiento del compuesto (1) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; aclaramiento urinario en 24 horas del compuesto (1) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo.

También se desvela que en un modo de realización del método desvelado de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es sustancialmente igual al tiempo requerido para el aclaramiento sistémico del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del cuerpo del sujeto. En un modo de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es sustancialmente igual al tiempo requerido para el aclaramiento renal del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del cuerpo del sujeto. En un modo de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es sustancialmente igual al tiempo requerido para el aclaramiento hepático del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del cuerpo del sujeto. En un modo de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es sustancialmente igual al tiempo requerido para el aclaramiento total del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del cuerpo del sujeto. En un modo de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 4 horas. En otros modos de realización, el tiempo de espera es de 1 día. En algunos modos de realización, el tiempo de espera es hasta que se haya superado la  $C_{máx}$  del compuesto (1). En otros modos de realización, el tiempo de espera es después de que la mayoría de los acontecimientos adversos se hayan resuelto o se estén resolviendo. En un modo de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 2 días. En un modo de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 3 días. En un modo de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 4 días. En un modo de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 5 días. En un modo de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 6 días. En un modo de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 7 días. En un modo de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 1-7 días. En un modo de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera

predeterminado es de aproximadamente 1-6 días. En un modo de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 1-5 días. En un modo de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 1-4 días. En un modo de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 1-3 días. En un modo de realización del método de tratamiento, el tiempo de espera predeterminado es de aproximadamente 1 a 2 días. En algunos modos de realización, el tiempo de espera es de hasta 3 semanas. Los precedentes son considerados "periodos de tiempo terapéuticos".

También se desvela que se invierte el orden de administración, el tiempo para la administración del compuesto (1) puede ser posterior a que se haya superado la  $C_{máx.}$  del primer fármaco administrado. En algunos modos de realización, la administración del compuesto (1) se puede realizar después de que la mayoría o sustancialmente la totalidad del primer fármaco administrado haya sido eliminado del cuerpo o los efectos de toxicidad para el primer fármaco administrado se hayan resuelto o se estén resolviendo.

También se desvela que el método de tratamiento puede comprender además monitorizar el nivel del compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo en el sujeto usando el perfil farmacocinético. En algunos de dichos modos de realización, monitorizar el nivel del compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo en el sujeto usando el perfil farmacocinético comprende crear un perfil farmacocinético del compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo para el sujeto usando concentraciones del compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo en al menos dos muestras obtenidas del sujeto en puntos temporales adecuados para crear un perfil farmacocinético. En algunos modos de realización del método, que incluyen monitorizar el nivel del compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo en el sujeto usando el perfil farmacocinético, se recogen al menos dos muestras del sujeto en el punto de atención o punto de uso mediante muestreo o automuestreo en dispositivos de análisis inmediato o en matrices adecuadas para el almacenamiento de las al menos dos muestras antes de la cuantificación en un laboratorio. En algunos modos de realización del método del tratamiento, cada uno de los dispositivos de análisis inmediato es capaz de cuantificar el compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito. En algunos modos de realización del método, que incluyen monitorizar el nivel del compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo en el sujeto, se recogen una o más muestras del sujeto en el punto de atención o punto de uso mediante un dispositivo de biopsia para análisis en los dispositivos de análisis inmediato o para almacenamiento antes de ser analizados por un laboratorio. En algunos modos de realización del método, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 3-8 horas tras la administración del compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo al sujeto. En algunos modos de realización del método, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 3-24 horas tras la administración del compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo al sujeto. En algunos modos de realización del método, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 8-24 horas tras la administración del compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo al sujeto. En algunos modos de realización del método, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 2 días tras la administración del compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo al sujeto. En algunos modos de realización del método, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 3 días tras la administración del compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo al sujeto. En algunos modos de realización del método, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 4 días tras la administración del compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo al sujeto. En algunos modos de realización del método, se toma una biopsia después de un intervalo de tiempo de 1-7 días tras la administración del compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo al sujeto.

También se desvela que en algunas realizaciones del método desvelado de tratamiento, el perfil farmacocinético incluye parámetros farmacocinéticos adecuados para guiar la dosificación del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el sujeto que se está tratando. En algunos modos de realización del método de tratamiento, la concentración máxima del primer producto terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) (" $C_{máx.}$ ") del sujeto después de su administración al sujeto varía de aproximadamente 1000 ng/dl a 1500 ng/dl para un período de tiempo terapéutico. En algunos modos de realización, la  $C_{máx.}$  es menor de 1500 ng/dl y mayor de 85 ng/dl durante un período de tiempo terapéutico.

En algunos modos de realización, la concentración máxima del primer producto terapéutico en sangre (sangre total, plasma o suero) (" $C_{máx.}$ ") del sujeto después de su administración al sujeto es una  $C_{máx.}$  de aproximadamente 1000 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1010 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1020 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1030 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1040 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1050 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1060 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1070 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1080 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1090 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1100 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1110 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1120 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1130 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1140 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1150 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de

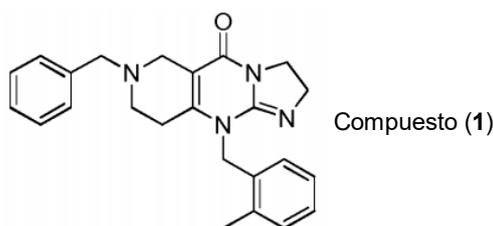




aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 945 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 955 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 965 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 975 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 985 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 995 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1005 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1015 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1025 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1035 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1045 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1055 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1065 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1075 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1085 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1095 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1105 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1115 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1125 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1135 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1145 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1155 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1165 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1175 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1185 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1195 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1205 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1215 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1225 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1235 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1245 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1255 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1265 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1275 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1285 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1295 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1305 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1315 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1325 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1335 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1345 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1355 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1365 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1375 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1385 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1395 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1405 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1415 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1425 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1435 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1445 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1455 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1465 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1475 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1485 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 1495 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl y de aproximadamente 1500 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl.

También se desvela en el presente documento un método de tratamiento, o el uso de la composición para tratar una patología, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de tal tratamiento una combinación de un primer agente terapéutico y un segundo agente terapéutico, comprendiendo el método:

(i) administrar al sujeto el primer producto terapéutico que incluye el compuesto (1):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(ii) monitorizar el nivel del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo en el sujeto usando el perfil farmacocinético; y

(iii) administrar el segundo producto terapéutico supeditado al nivel del primer producto terapéutico en el sujeto. En algunos modos de realización del método, la etapa de monitorización incluye la creación de un perfil farmacocinético del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo para el sujeto usando concentraciones del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo en al menos dos muestras obtenidas del sujeto en puntos temporales adecuados para crear un perfil farmacocinético. En algunos modos de realización del método, las al menos dos muestras se recogen en el punto de atención o punto de uso mediante muestreo o automuestreo en dispositivos de análisis inmediato o en matrices adecuadas para el almacenamiento de las al menos dos muestras antes de la cuantificación del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito por un laboratorio. En algunos modos de realización del método, cada uno de los dispositivos de análisis inmediato es capaz de cuantificar el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito. En algunos modos de realización del método, el perfil farmacocinético incluye parámetros farmacocinéticos

adecuados para guiar la dosificación del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el sujeto. En algunos modos de realización del método, las al menos dos muestras incluyen de 2 a 12 muestras. En algunos modos de realización del método, las al menos dos muestras se recogen durante un período de tiempo de hasta 8 horas, hasta 24 horas, hasta 48 horas o hasta 72 horas. En algunos modos de realización del método, los parámetros farmacocinéticos incluyen al menos un parámetro seleccionado del grupo que consiste en ABC, ABCinf, T<sub>máx.</sub>, C<sub>máx.</sub>, tiempo por encima del umbral, concentración en equilibrio, tasa de absorción, tasa de aclaramiento, tasa de distribución, T<sub>1/2</sub> terminal o parámetros extraídos del análisis farmacocinético (FC) no compartimental o FC compartimental, incluido el análisis FC compartimental basado en un modelo fisiológico. En algunos modos de realización del método, el tratamiento comprende además generar un informe que incluye el perfil farmacocinético del sujeto. En algunos modos de realización del método, el informe incluye una recomendación con respecto a la dosificación basada en el perfil farmacocinético del sujeto. En algunos modos de realización del método, una reducción en la dosificación del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está indicada para reducir el riesgo de toxicidad en base a uno o más parámetros farmacocinéticos. En algunos modos de realización del método, la reducción en la dosis del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está indicada en base al tiempo por encima del umbral, en el que el umbral es la concentración del fármaco por encima de la cual se produce toxicidad, o uno o más de ABC, ABCinf, tiempo medio de permanencia (TMP), exponenciales que definen el perfil farmacocinético, volumen de distribución en equilibrio (V<sub>eq</sub>), volumen de distribución durante la fase terminal (V<sub>z</sub>) o combinación de un grupo de variables farmacocinéticas para describir adecuadamente el perfil farmacocinético. En algunos modos de realización del método, un ajuste de dosis del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está indicado para aumentar la eficacia en base a uno o más parámetros farmacocinéticos. En algunos modos de realización del método, un aumento en la dosificación del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está indicado en base a uno o más de ABC, ABCinf, TMP, exponenciales que definen el perfil farmacocinético, volumen de distribución en equilibrio (V<sub>eq</sub>), volumen de distribución durante la fase terminal (V<sub>z</sub>) o combinación de un grupo de variables farmacocinéticas para describir adecuadamente el perfil farmacocinético. En algunos modos de realización del método, la dosis del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se ajusta dentro de un 5 % a un 25 % de un valor objetivo deseado. En algunos modos de realización del método, cada una de las al menos dos muestras se aplica al dispositivo de análisis inmediato para determinar la concentración del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito del mismo, en el que el dispositivo de análisis inmediato comprende una tira de flujo lateral que tiene un diseño y composición tal que una aplicación de una o más de las al menos dos muestras a la tira de flujo lateral causa que una fracción del fármaco en la muestra se una a un componente de la tira de flujo lateral de modo que se produzca una señal detectable proporcional a la concentración del fármaco en la muestra aplicada. En algunos modos de realización del método, las al menos dos muestras se aplican a matrices adecuadas para el almacenamiento de las al menos dos muestras antes de la cuantificación por un laboratorio. En algunos modos de realización del método, las al menos dos muestras se almacenan como gotas de sangre seca. En algunos modos de realización del método, las concentraciones de fármaco se miden por ELISA, LC MS MS, LC UV o LCMS. En algunos modos de realización del método, los parámetros farmacocinéticos incluyen al menos uno de concentración en equilibrio, absorción y T<sub>1/2</sub> terminal. En algunos modos de realización del método, al menos una de las al menos dos muestras es sangre completa.

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

Como se desvela en el presente documento, la proteína TRAIL se puede analizar en una muestra de prueba obtenida de un sujeto para detectar la expresión de TRAIL inducida por el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se pueden usar procedimientos de inmunoensayo para analizar el TRAIL en una muestra, incluidos, pero no se limitan a, ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA), ensayo de inmunofiltración enzimática (ELIFA), citometría de flujo, inmunotransferencia, inmunoprecipitación, inmunohistoquímica, inmunocitoquímica, inmunoensayo luminiscente (LIA), inmunoensayo fluorescente (FIA) y radioinmunoensayo. Se pueden usar procedimientos de ensayo para obtener resultados cualitativos y/o cuantitativos. Los detalles específicos de los procedimientos de ensayo adecuados para el ensayo tanto cualitativo como cuantitativo de una muestra se describen en referencias estándar, que incluyen de manera ilustrativa E. Harlow y D. Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling y S. Diibel, *Recombinant Antibodies*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999; H. Zola, *Monoclonal Antibodies: Preparation and Use of Monoclonal Antibodies and Engineered Antibody Derivatives, Basics: From Background to Bench*, BIOS Scientific Publishers, 2000; B. K. C. Lo, *Antibody Engineering: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Humana Press, 2003; F. M. Ausubel et al., Eds., *Short Protocols in Molecular Biology, Current Protocols*, Wiley, 2002; S. Klussman, Ed., *The Aptamer Handbook: Functional Oligonucleotides and Their Applications*, Wiley, 2006; Ormerod, M. G., *Flow Cytometry: a practical approach*, Oxford University Press, 2000; Givan, A. L., *Flow Cytometry: first principles*, Wiley, Nueva York, 2001; Gorczyca, W., *Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: morphologic-immunophenotypic correlation*, Taylor & Francis, 2006; Crowther, J. R., *The ELISA Guidebook (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press, 2000; Wild, D., *The Immunoassay Handbook*, 3rd Edition, Elsevier Science, 2005 y J. Sambrook y D. W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3ª ed., 2001.

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

5 En algunos modos de realización de la presente invención se usan ensayos para TRAIL para monitorizar a un sujeto. Así, por ejemplo, se obtiene una muestra de prueba del sujeto antes del tratamiento con una composición farmacéutica de la presente invención y en una o más ocasiones durante y/o después del tratamiento para evaluar la eficacia del tratamiento. En un ejemplo adicional, se obtiene una muestra de prueba del sujeto en varias ocasiones para evaluar el curso o progreso de la enfermedad o la curación. También se desvela que los receptores de muerte también se pueden analizar a partir de células tumorales circulantes para ver si la administración del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo aumenta la cantidad o el tipo de receptores de muerte.

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

## 20 VI. MÉTODOS TERAPÉUTICOS MULTIMODALES

En un aspecto, la presente divulgación está dirigida a métodos terapéuticos multimodales en las que la administración del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesita dicho tratamiento se complementa con la administración de otras modalidades terapéuticas. En un modo de realización, el método terapéutico multimodal de la presente divulgación comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con radioterapia o después de que se determine que la radiación no ha sido eficaz. En un modo de realización, el método terapéutico multimodal de la presente divulgación comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con radioterapia, en el que la composición farmacéutica que comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la radioterapia se administran concurrente o secuencialmente en cualquier orden. En un modo de realización, el método terapéutico multimodal comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con radioterapia en una disposición secuencial. En un modo de realización, el método terapéutico multimodal comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de forma concurrente con la radioterapia. En un modo de realización, el método terapéutico multimodal de la presente divulgación se usa para el tratamiento del cáncer. En un modo de realización, el método terapéutico multimodal incluye administrar a un sujeto con cáncer que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e irradiar las células cancerosas con un haz de radiación. En un modo de realización, el método terapéutico multimodal usa la técnica de la radioterapia conformada (TRC) para administrar un histograma de volumen de dosis (DVH) prescrito a un sujeto con cáncer. En un modo de realización, el método terapéutico multimodal usa la técnica de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para administrar radiación a las células cancerosas. En un modo de realización, el método terapéutico multimodal utiliza una técnica que compensa el movimiento de los tumores en el sujeto durante el tratamiento (por ejemplo, cuando se deben administrar dosis de radiación a un tumor torácico que se mueve cuando el paciente respira). En un modo de realización, el método terapéutico multimodal utiliza técnicas de escaneo de tomografía computarizada en cuatro dimensiones (4D CT) para ajustar el campo de radiación administrado para compensar el movimiento del tumor durante el ciclo respiratorio.

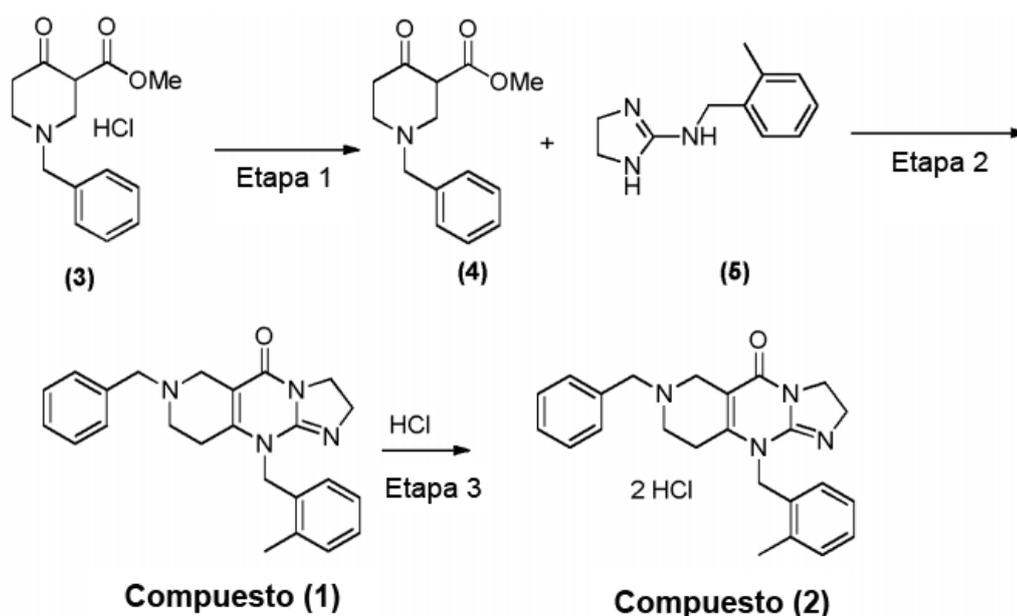
50 Con el método terapéutico multimodal de la presente divulgación se puede usar cualquier tipo adecuado de radiación, incluida la radiación gamma que se administra fraccionada, IMRT (radioterapia de intensidad modulada), bisturí de rayos gamma, tratamiento con protones y braquiterapia. La radioterapia y el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden usar para tratar tumores cerebrales tales como glioblastoma o una enfermedad que haya metastatizado en el cerebro debido al cáncer de pulmón. El método terapéutico multimodal de la presente divulgación se puede usar para el tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, 55 cáncer rectal, cáncer de mama, sarcoma, cáncer de próstata, neoplasias malignas ginecológicas y linfoma. El bisturí de rayos gamma se usa frecuentemente para tratar metástasis cerebrales. En un modo de realización, el método terapéutico multimodal de la presente divulgación incluye el uso del tratamiento con protones para tratar el cáncer, incluidos tumores cerebrales, cáncer de próstata y cualquier tumor cerca de los órganos vitales en los que es muy importante minimizar la toxicidad para el tejido normal cercano.

60 En un modo de realización, el método terapéutico multimodal de la presente divulgación elimina la enfermedad mínima residual sin añadir ninguna toxicidad resultante del compuesto de tratamiento (1) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo. En un modo de realización, el método terapéutico multimodal de la presente divulgación mejora el pronóstico y/o reduce los efectos secundarios adversos asociados con un estado o condición de enfermedad en un sujeto que está en tratamiento.

## VII. SÍNTESIS DE UNA SAL DEL COMPUESTO (1) Y ANÁLOGOS RELACIONADOS

- 5 En el presente documento se desvela que el compuesto representado por el compuesto (1) anterior se puede preparar mediante el procedimiento sintético ilustrado en el Esquema 1 a continuación.



**Esquema 1**

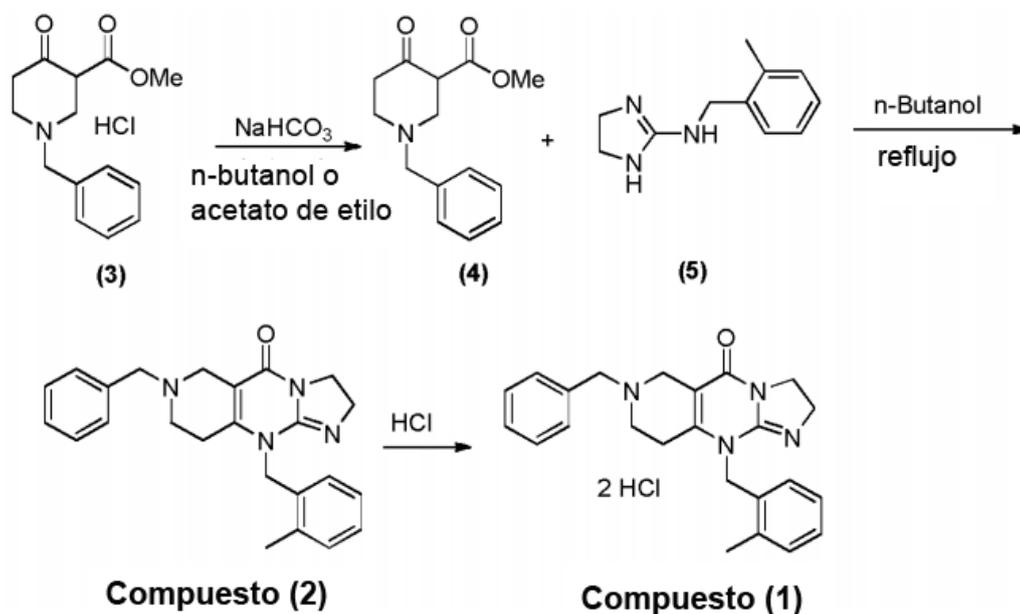
- 10 En un modo de realización, el procedimiento para preparar una sal diclorhidrato del compuesto (1) comienza con el compuesto intermedio (3), también conocido como clorhidrato de N-bencil-3-carbometoxi-4-piperidona, que está disponible comercialmente. En un modo de realización, el procedimiento sintético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

- 25 En un modo de realización, el procedimiento sintético incluye hacer reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5) (Etapa 2) para producir el compuesto intermedio (1). En un modo de realización, la reacción de la Etapa 2 incluye calentar el compuesto (4) con el compuesto (5). En un modo de realización, la reacción de la Etapa 2 incluye calentar a reflujo el compuesto (4) y el compuesto (5) en presencia de un disolvente. En un modo de realización, la reacción de la Etapa 2 incluye el uso de la trampa Dean-Stark para eliminar el agua y/o el metanol (MeOH) formado en la reacción.

- 30 En un modo de realización, el procedimiento sintético incluye la formación de una sal diclorhidrato del compuesto (1) (Etapa 3). En un modo de realización, la reacción de la Etapa 3 incluye tratar el compuesto (1) con HCl en dioxano. En un modo de realización, la reacción de la Etapa 3 incluye tratar el compuesto (3) con HCl 4 N en dioxano.

En un modo de realización, el procedimiento sintético incluye opcionalmente la recrystalización de la disal del compuesto (1).

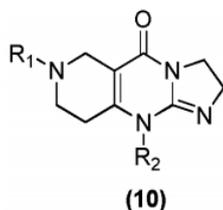
- 35 En un modo de realización preferente, el procedimiento sintético para la preparación de la sal diclorhidrato del compuesto (1) es como se ilustra en el siguiente Esquema 2.



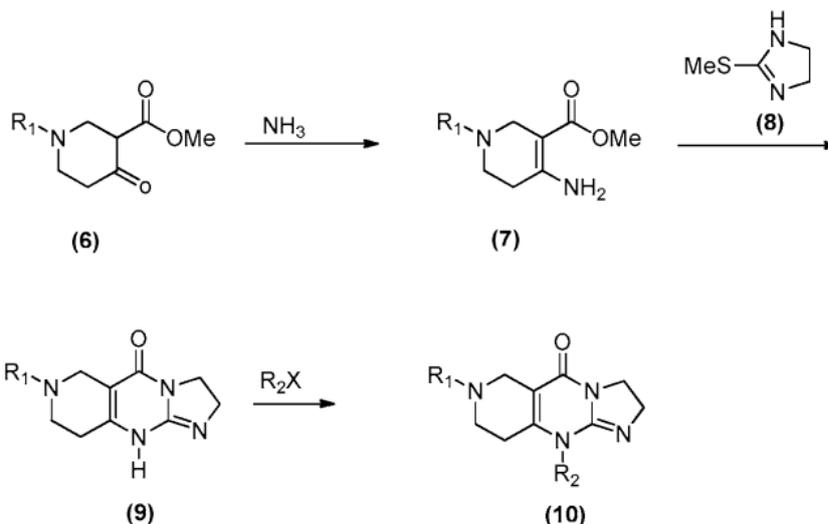
Esquema 2

## VIII. DERIVADOS Y ANÁLOGOS Y SALES DEL COMPUESTO (1) Y COMPUESTOS RELACIONADOS

5 La presente divulgación proporciona análogos y sales relacionadas del compuesto (1) y procesos para preparar los mismos. En una realización, los compuestos relacionados con el compuesto (1) tienen la estructura del compuesto (10):

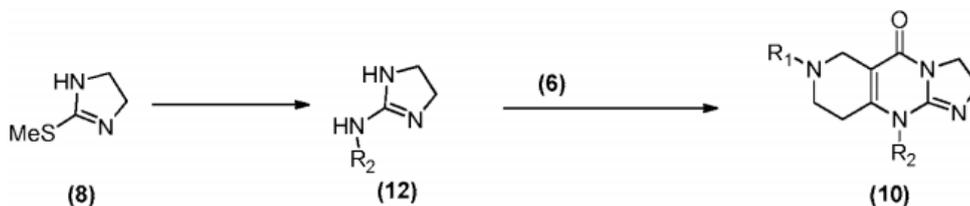


10 en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, alquinoilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcocarbonilo, aralcoxi, aralquilo, alcanoilo, mercapto, alquitolio, ariltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, acilo y radicales heterocíclicos. Como se ilustra en los Esquemas 3 y 4, el compuesto (10) se puede sintetizar comenzando con 1- $\text{R}_1$ -4-oxo-3-piperidincarboxilato de metilo (6) o haciendo reaccionar el compuesto (12) con el compuesto (6).



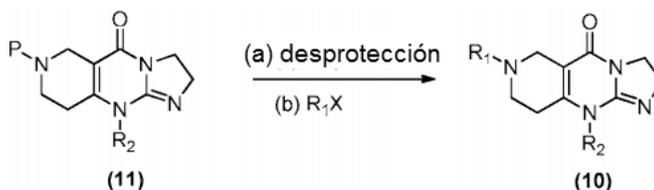
Esquema 3

El Esquema 3 ilustra la síntesis del compuesto (10) a partir del compuesto (6). En un modo de realización, como se ilustra en el Esquema 3, el compuesto (6) se convirtió en éster metílico del ácido 4-amino-3-piridincarboxílico (7) (o 4-amino-1- $\text{R}_1$ -1,2,5,6-tetrahidro-3-piridincarboxilato de metilo) mediante una reacción con amoníaco. En un modo de realización, el compuesto (7) (o éster metílico del ácido 4-amino-3-piridincarboxílico (7)) se trató con 2-(metilsulfanil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (8) para obtener el compuesto (9), que cuando se alquiló con  $\text{R}_2\text{X}$ , en el que  $\text{R}_2$  es como se definió anteriormente y X es un halógeno o un grupo saliente equivalente, produjo el compuesto (10) con diferentes valores para el sustituyente  $\text{R}_2$ .



Esquema 4

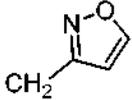
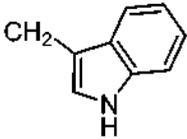
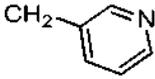
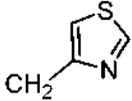
El Esquema 4 ilustra la síntesis del compuesto (10) a partir del compuesto (6) y el compuesto (12). En un modo de realización, como se ilustra en el Esquema 4, el compuesto (12) se prepara a partir del compuesto (8). En un modo de realización, el compuesto (12) se trató con el compuesto (6) para producir el compuesto (10) con diferentes valores para el sustituyente  $\text{R}_2$ .



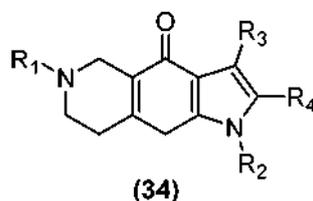
Esquema 5

El Esquema 5 ilustra la síntesis del compuesto (10) a partir del compuesto (11). En un modo de realización, como se ilustra en el Esquema 5, el compuesto (11), que tiene un grupo protector de nitrógeno (P) en el átomo de N en la posición 7 del anillo, se desprotegió primero y a continuación se alquiló con  $\text{R}_1\text{X}$ , en el que  $\text{R}_1$  es como se definió anteriormente y X es un halógeno o un grupo saliente equivalente, para producir el compuesto (10) con diferentes valores para el sustituyente  $\text{R}_1$ .

**EJEMPLOS DE COMPUESTO (10)**

N.º	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
13	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)	25	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (morfolinilo)
14	CH <sub>2</sub> Ph	H	26	H	CH <sub>2</sub> -((2-CH <sub>3</sub> )-Ph)
15	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	27	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph
16	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	28	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph
17	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> -((2-Cl)-Ph)	29	CH <sub>2</sub> -(2-isoxazol-3-ilo)	CH <sub>2</sub> Ph
18	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> -((2-isopropil)-Ph)	30	CH <sub>2</sub> -(2-indol-3-ilo)	CH <sub>2</sub> Ph
19	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> -((4-CH <sub>3</sub> )-Ph)	31	CH <sub>2</sub> -(3-piridilo)	CH <sub>2</sub> Ph
20	CH <sub>2</sub> Ph	 CH <sub>2</sub> -(2-isoxazol-3-ilo)	32	CH <sub>2</sub> -(1,3-tiazol-4-ilo)	CH <sub>2</sub> Ph
21	CH <sub>2</sub> Ph	 CH <sub>2</sub> -(2-indol-3-ilo)	33	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (morfolinilo)	CH <sub>2</sub> Ph
22	CH <sub>2</sub> Ph	 CH <sub>2</sub> -(3-piridilo)			
23	CH <sub>2</sub> Ph	 CH <sub>2</sub> -(1,3-tiazol-4-ilo)			
24	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph			

En una realización, los análogos tienen la estructura del compuesto (34):



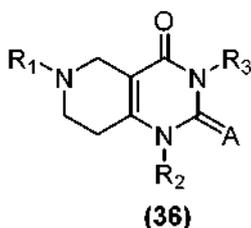
5 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> representan independientemente radicales hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxilo, haloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcocarbonilo, aralcoxi, aralquilitio, alcanóilo, mercapto, alquilitio, ariltio, alquilsulfino, arilsulfino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, acilo, y heterociclo.

En una realización, los análogos tienen la estructura del compuesto (35):



5 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> representan independientemente radicales hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, alquinilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcocarbonilo, aralcoxi, aralquiltio, alcanóilo, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, acilo, y heterociclo.

En una realización, los análogos tienen la estructura del compuesto **(36)**:



10 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan independientemente radicales hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxilo, haloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, alquinilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcocarbonilo, aralcoxi, aralquiltio, alcanóilo, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, acilo, y heterociclo; y A representa O, o NH.

15 Se debe entender que la descripción y los ejemplos específicos que se proporcionan a continuación tienen únicamente el propósito de ilustrar, y no se pretende que limite el alcance de la presente divulgación. Los Ejemplos 1 a 2 ilustran la síntesis de la sal diclorhidrato del compuesto **(1)** a partir del compuesto **(1)**. En estos ejemplos y en toda la solicitud, la sal diclorhidrato del compuesto **(1)** se denomina compuesto **(2)**. Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren las realizaciones desveladas y no que se interpreten como limitaciones de las mismas. Se pueden preparar compuestos adicionales, distintos de los descritos a continuación, utilizando los siguientes esquemas de reacción descritos anteriormente o variaciones o modificaciones apropiadas de los mismos.

#### **EJEMPLO 1: SÍNTESIS DEL COMPUESTO (1)**

20 A una solución en agitación de 800 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado en un matraz de fondo redondo de 2 litros se añadió el compuesto **(3)** (239,7 g, 0,845 mol, 1,6 equiv.) en porciones. Se añadió n-butanol (500 ml) a la mezcla resultante y la mezcla se agitó durante 30 min y, a continuación, se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica, que contiene el compuesto **(4)**, se separó y se transfirió a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 litros equipado con agitación mecánica, entrada de N<sub>2</sub>, un termopar, un condensador y una trampa Dean-Stark. Al contenido del matraz se añadieron el compuesto **(5)** (100 g, 0,528 mol, 1 equiv.) y p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (6,63 g, 0,026 mol, 5 % en moles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 horas. El agua presente en la mezcla de reacción se separó en la trampa Dean-Stark según fue necesario. Se aumentó la temperatura de reflujo de 93 °C a 118 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante HPLC. Cuando el área del pico del compuesto **(1)** en HPLC se mantuvo constante en el tiempo, se detuvo la reacción.

#### **EJEMPLO 2: SÍNTESIS DEL COMPUESTO (1)**

35 Sin necesidad de aislar el compuesto **(1)**, la mezcla de reacción del EJEMPLO 8 se lavó con 500 ml de agua y se diluyó con metil terc-butil éter (MTBE) (800 ml). La fase orgánica se lavó con agua (500 ml x 2) y se transfirió a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 litros equipado con agitación mecánica, entrada de N<sub>2</sub>, un termopar, un condensador y una trampa Dean-Stark. Mientras se agitaba la mezcla de reacción, se añadió gota a gota HCl 1 N en solución de dioxano-MTBE (HCl 4 N en dioxano: 300 ml, 1,2 mol, 2,27 equiv.; MTBE: 1200 ml) hasta que la adición de HCl no provocó un aumento de la cantidad de sólido precipitado en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 60-65 °C durante 2 horas. Se separó el agua en la trampa Dean-Stark según fue necesario. Tras enfriar a temperatura ambiente, el precipitado sólido se filtró a través de un embudo de vidrio con placa filtrante y se lavó con n-butanol-MTBE (1:2, 600 ml) y MTBE (600 ml), respectivamente. El sólido se secó en un horno de vacío a 65 °C durante la noche (16 horas) para obtener 200 g de un sólido amarillo.

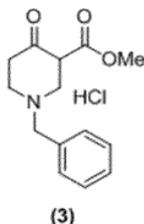
## ES 2 734 568 T3

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

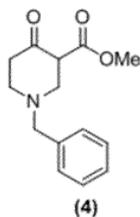
## REIVINDICACIONES

1. Una sal de diclorhidrato de un agente anticancerígeno, obtenida por u obtenible mediante un método que comprende las siguientes etapas:

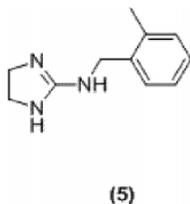
5 Etapa 1: neutralizar clorhidrato de N-Bencil-3-carbometoxi-4-piperidona (compuesto (3))



con una base para formar la base libre de N-Bencil-3-carbometoxi-4-piperidona (compuesto (4))



Etapa 2: hacer reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5)



10 para formar un agente anticancerígeno; y  
Etapa 3: formar una sal de diclorhidrato del agente anticancerígeno formado en la Etapa 2, para su uso en el tratamiento de cáncer.

15 2. La sal de diclorhidrato de un agente anticancerígeno para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que en el método

la Etapa 1 comprende neutralizar el compuesto (3) con una base inorgánica o una base orgánica; neutralizar el compuesto (3) con una base en presencia de un alcohol o un disolvente orgánico; o neutralizar el compuesto (3) con una base en presencia de n-butanol y/o acetato de etilo, en presencia de NaHCO<sub>3</sub> y n-butanol, o en presencia de n-butanol y trietilamina (Et<sub>3</sub>N), y/o

20 la Etapa 2 comprende calentar el compuesto (4) con el compuesto (5), por ejemplo calentar a reflujo el compuesto (4) y el compuesto (5) en presencia de un disolvente, y/o

la Etapa 3 comprende tratar el agente anticancerígeno formado en la Etapa 2 con HCl en dioxano, por ejemplo con HCl 4 N en dioxano.

25 3. La sal de diclorhidrato de un agente anticancerígeno para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que en el método

la Etapa 1 comprende neutralizar el compuesto (3) en presencia de NaHCO<sub>3</sub> y n-butanol o acetato de etilo;  
la Etapa 2 comprende calentar a reflujo el compuesto (4) y el compuesto (5) en presencia de n-butanol; y  
la Etapa 3 comprende tratar el agente anticancerígeno formado en la Etapa 2 con HCl.

30 4. La sal de diclorhidrato de un agente anticancerígeno para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el método comprende además la etapa de recrystalizar la sal de diclorhidrato del agente anticancerígeno formado en la Etapa 3.

5. La sal de diclorhidrato de un agente anticancerígeno para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las Etapas 1 y 2 comprenden las siguientes etapas:

- añadir el compuesto (3) (239,7 g, 0,845 mol, 1,6 eq) en porciones a 800 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado con agitación en un matraz de fondo redondo de 2 l;
- añadir n-butanol (500 ml) a la mezcla resultante, agitar la mezcla durante 30 min, y a continuación transferir a un embudo de separación;
- separar la fase orgánica, que contiene el compuesto (4), y transferirla a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 l equipado con agitación mecánica, entrada de N<sub>2</sub>, un termopar, un condensador y una trampa de Dean-Stark;
- añadir el compuesto (5) (100 g, 0,528 mol, 1 eq) y p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (6,63 g, 0,026 mol, 5 % en moles) a los contenidos del matraz;
- calentar la mezcla resultante a reflujo durante 6 horas;
- separar el agua de la mezcla de reacción en la trampa de Dean-Stark, si fuera necesario;
- aumentar la temperatura de reflujo de 93 °C a 118 °C; y
- monitorizar el progreso de reacción por HPLC, y detener la reacción cuando el área de pico del agente anticancerígeno en HPLC permanezca constante con el tiempo de reacción,

y en la que la Etapa 3 comprende las siguientes etapas:

- sin aislamiento del agente anticancerígeno, lavar la mezcla de reacción con 500 ml de agua y diluirla con metil terc-butil éter (MTBE) (800 ml);
- lavar la fase orgánica con agua (500 ml x 2) y transferirla a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 l equipado con agitación mecánica, entrada de N<sub>2</sub>, un termopar, un condensador y una trampa de Dean-Stark;
- mientras se agita la mezcla de reacción, añadir gota a gota una solución de HCl 1 N en dioxano-MTBE (HCl 4 N en dioxano: 300 ml, 1,2 mol, 2,27 eq; MTBE: 1200 ml) hasta que no precipite más sólido de la mezcla de reacción tras la adición de HCl;
- calentar la mezcla de reacción a reflujo a 60-65 °C durante 2 horas;
- separar el agua en la trampa de Dean-Stark, si fuera necesario;
- tras enfriar a temperatura ambiente, filtrar el precipitado sólido a través de un embudo de vidrio sinterizado y lavarlo con n-butanol-MTBE (1:2, 600 ml) y MTBE (600 ml), respectivamente; y
- secar el sólido en un horno de vacío a 65 °C durante una noche (16 horas) para proporcionar 200 g de sólido de color amarillo.

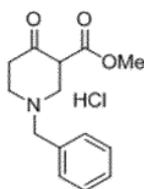
6. La sal de diclorhidrato de un agente anticancerígeno para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la sal de diclorhidrato del agente anticancerígeno formado en la Etapa 3 se purifica como sigue a continuación:

- añadir el sólido de color amarillo (200 g) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 l equipado con agitación mecánica, entrada de N<sub>2</sub>, un termopar y un condensador, seguido de etanol (1000 ml);
- calentar la mezcla a reflujo a 78 °C durante 2 horas;
- tras enfriar a temperatura ambiente, filtrar el sólido a través de un embudo de vidrio sinterizado y lavarlo con etanol (200 ml x 3); y
- secar el sólido húmedo en un horno de vacío a 85 °C durante 3 días hasta que se cumpla la especificación de disolvente residual;
- mediante lo cual se obtienen 120 g de la sal de diclorhidrato del agente anticancerígeno en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de un 49 %, con un 99,7 % de pureza por HPLC.

7. La sal de diclorhidrato de un agente anticancerígeno para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el tratamiento de cáncer comprende además administrar un agente anticancerígeno adicional.

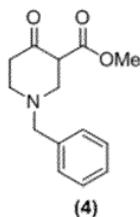
8. Una composición farmacéutica que comprende una sal de diclorhidrato de un agente anticancerígeno, obtenida por u obtenible mediante un método que comprende las siguientes etapas:

Etapa 1: neutralizar clorhidrato de N-Bencil-3-carbometoxi-4-piperidona (compuesto (3))



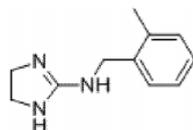
(3)

con una base para formar la base libre de N-Bencil-3-carbometoxi-4-piperidona (compuesto (4))



;

Etapa 2: hacer reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5)



para formar un agente anticancerígeno; y

5 Etapa 3: formar una sal de diclorhidrato del agente anticancerígeno formado en la Etapa 2,

un agente anticancerígeno adicional, y  
un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que en el método

10 la Etapa 1 comprende neutralizar el compuesto (3) con una base inorgánica o una base orgánica; neutralizar el compuesto (3) con una base en presencia de un alcohol o un disolvente orgánico; o neutralizar el compuesto (3) con una base en presencia de n-butanol y/o acetato de etilo, en presencia de NaHCO<sub>3</sub> y n-butanol, o en presencia de n-butanol y trietilamina (Et<sub>3</sub>N), y/o

15 la Etapa 2 comprende calentar el compuesto (4) con el compuesto (5), por ejemplo calentar a reflujo el compuesto (4) y el compuesto (5) en presencia de un disolvente, y/o

la Etapa 3 comprende tratar el agente anticancerígeno formado en la Etapa 2 con HCl en dioxano, por ejemplo con HCl 4 N en dioxano.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que en el método

20 la Etapa 1 comprende neutralizar el compuesto (3) en presencia de NaHCO<sub>3</sub> y n-butanol o acetato de etilo; la Etapa 2 comprende calentar a reflujo el compuesto (4) y el compuesto (5) en presencia de n-butanol; y la Etapa 3 comprende tratar el agente anticancerígeno formado en la Etapa 2 con HCl.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el método comprende además la etapa de recristalizar la sal de diclorhidrato del agente anticancerígeno formado en la Etapa 3.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que las Etapas 1 y 2 comprenden las siguientes etapas:

25 añadir el compuesto (3) (239,7 g, 0,845 mol, 1,6 eq) en porciones a 800 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado con agitación en un matraz de fondo redondo de 2 l;

añadir n-butanol (500 ml) a la mezcla resultante, agitar la mezcla durante 30 min, y a continuación transferir a un embudo de separación;

30 separar la fase orgánica, que contiene el compuesto (4), y transferirla a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 l equipado con agitación mecánica, entrada de N<sub>2</sub>, un termopar, un condensador y una trampa de Dean-Stark;

añadir el compuesto (5) (100 g, 0,528 mol, 1 eq) y p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (6,63 g, 0,026 mol, 5 % en moles) a los contenidos del matraz;

calentar la mezcla resultante a reflujo durante 6 horas;

35 separar el agua de la mezcla de reacción en la trampa de Dean-Stark, si fuera necesario;

aumentar la temperatura de reflujo de 93 °C a 118 °C; y

monitorizar el progreso de reacción por HPLC, y detener la reacción cuando el área de pico del agente anticancerígeno en HPLC permanezca constante con el tiempo de reacción,

40 y en la que la Etapa 3 comprende las siguientes etapas:

- sin aislamiento del agente anticancerígeno, lavar la mezcla de reacción con 500 ml de agua y diluirla con metil terc-butil éter (MTBE) (800 ml);  
lavar la fase orgánica con agua (500 ml x 2) y transferirla a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 l equipado con agitación mecánica, entrada de N<sub>2</sub>, un termopar, un condensador y una trampa de Dean-Stark;  
5 mientras se agita la mezcla de reacción, añadir gota a gota una solución de HCl 1 N en dioxano-MTBE (HCl 4 N en dioxano: 300 ml, 1,2 mol, 2,27 eq; MTBE: 1200 ml) hasta que no precipite más sólido de la mezcla de reacción tras la adición de HCl;  
calentar la mezcla de reacción a reflujo a 60-65 °C durante 2 horas;  
separar el agua en la trampa de Dean-Stark, si fuera necesario;  
10 tras enfriar a temperatura ambiente, filtrar el precipitado sólido a través de un embudo de vidrio sinterizado y lavarlo con n-butanol-MTBE (1:2, 600 ml) y MTBE (600 ml), respectivamente; y  
secar el sólido en un horno de vacío a 65 °C durante una noche (16 horas) para proporcionar 200 g de sólido de color amarillo.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la sal de diclorhidrato del agente anticancerígeno formado en la Etapa 3 se purifica como sigue a continuación:  
15 añadir el sólido de color amarillo (200 g) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 l equipado con agitación mecánica, entrada de N<sub>2</sub>, un termopar y un condensador, seguido de etanol (1000 ml);  
calentar la mezcla a reflujo a 78 °C durante 2 horas;  
tras enfriar a temperatura ambiente, filtrar el sólido a través de un embudo de vidrio sinterizado y lavarlo con  
20 etanol (200 ml x 3); y  
secar el sólido húmedo en un horno de vacío a 85 °C durante 3 días hasta que se cumpla la especificación de disolvente residual;  
mediante lo cual se obtienen 120 g de la sal de diclorhidrato del agente anticancerígeno en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de un 49 %, con un 99,7 % de pureza por HPLC.
- 25 14. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 8-13, para su uso como un medicamento.
15. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 8-13, para su uso en el tratamiento de cáncer.

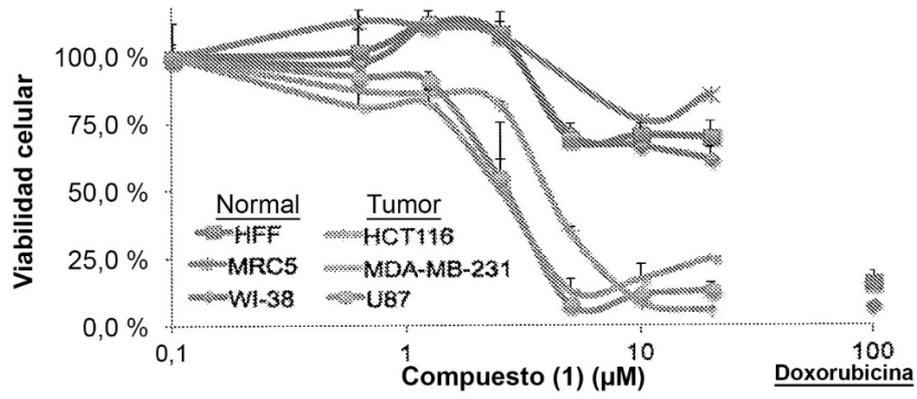


Figura 1

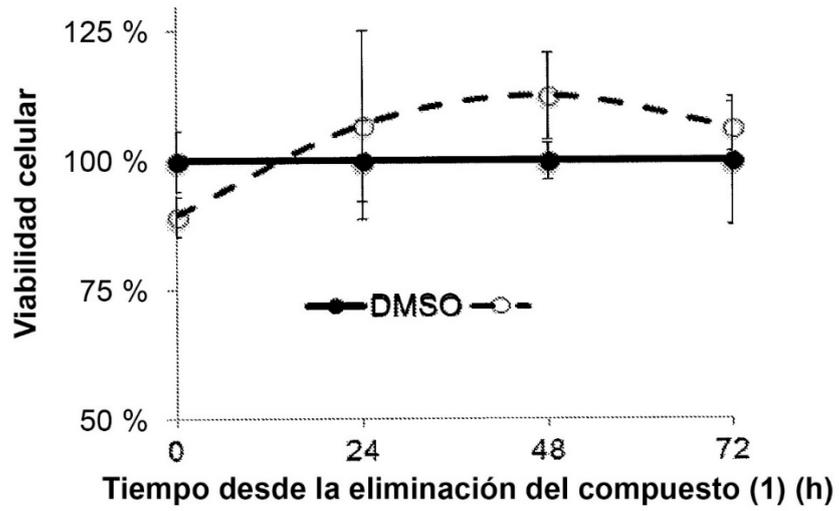


Figura 2