

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar la hipotensión relacionada con 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il) metil)-2,2-difluoroacetamida, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo de la misma (Compuesto 1) en un paciente con cáncer, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β .
2. Un método para suprimir la inducción de interleucina-1 β relacionada con 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo de la misma (Compuesto 1) en un paciente con cáncer, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de la interleucina-1 o un bloqueador de la interleucina-1 β .
3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el agonista del receptor de glucocorticoides es prednisona, prednisolona, metilpredisona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona.
4. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el agonista del receptor de glucocorticoides es dexametasona.
5. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el antagonista del receptor de interleucina-1 es anakinra.
6. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el bloqueador de la interleucina-1 β es canakinumab.
7. El método de la reivindicación 2, en donde la inducción de interleucina-1 β se suprime en aproximadamente un 10 % o más.
8. El método de la reivindicación 2, en donde la inducción de interleucina-1 β se suprime en aproximadamente un 10 % a un 90 %.

9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el cáncer es leucemia.
10. El método de la reivindicación 9, en donde la leucemia es leucemia mieloide aguda.
11. El método de la reivindicación 10, en donde la leucemia mieloide aguda es una leucemia mieloide aguda resistente o recurrente.
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg.
13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,3 mg; 0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg; 3 mg; 3,6 mg; 4,5 mg; 5,4 mg u 8,1 mg por día.
14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el Compuesto 1 se administra los días 1 a 5 de un ciclo de tratamiento de 28 días.
15. El método de la reivindicación 14, en donde el ciclo de tratamiento comprende un período de descanso de 23 días.
16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el Compuesto 1 se administra en los días 1 a 5 de un ciclo de tratamiento de 42 días.
17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el Compuesto 1 se administra los días 1 a 3 de un ciclo de tratamiento de 28 días.
18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el Compuesto 1 se administra los días 1 a 5 y los días 15 a 19 de un ciclo de tratamiento de 28 días.
19. El método cualquiera de las reivindicaciones 14-18, en donde el ciclo de tratamiento se repite al menos una vez.
20. El método de la reivindicación 19, en donde el ciclo de tratamiento se repite de 2 a 4 veces.
21. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el método comprende administrar uno o más suplementos de calcio, calcitriol o vitamina D.

22. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde el método comprende administrar uno o más suplementos de calcio, calcitriol o vitamina D antes del Compuesto 1.

23. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde el método comprende administrar uno o más suplementos de calcio, calcitriol o vitamina D al menos 3 días antes del Compuesto 1 en el día 1 del ciclo.

24. El método cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en donde el paciente no tiene un trastorno que interrumpa la homeostasis normal del calcio o impida la suplementación con calcio.

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, que comprende, además, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente activo adicional o una terapia de atención de apoyo.

26. El método de la reivindicación 25, en donde el otro agente activo adicional se selecciona de un factor de crecimiento hematopoyético, una citocina, un agente anticancerígeno, un antibiótico, un inhibidor de cox-2, un agente inmunomodulador, un agente inmunosupresor, un corticosteroide o un agente mutante farmacológicamente activo o derivado del mismo y un anticuerpo terapéutico que se une específicamente a un antígeno canceroso.

27. Un compuesto para usar en un método de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de la hipotensión en un paciente con cáncer relacionado con el compuesto, en donde el compuesto es 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo del mismo (Compuesto 1), y en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β .

28. Un compuesto para usar en un método para suprimir la inducción de interleucina-1 β en un paciente con cáncer relacionado con el compuesto, en donde el compuesto es 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, sal farmacéuticamente aceptable, tautómero,

profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo de los mismos (Compuesto 1), y en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β .

29. El compuesto para uso de la reivindicación 27 o 28, en donde el agonista del receptor de glucocorticoides es prednisona, prednisolona, metilpredisona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona.

30. El compuesto para uso de la reivindicación 27 o 28, en donde el agonista del receptor de glucocorticoides es dexametasona.

31. El compuesto para uso de la reivindicación 27 o 28, en donde el antagonista del receptor de interleucina-1 es anakinra.

32. El compuesto para uso de la reivindicación 27 o 28, en donde el bloqueador de interleucina-1 β es canakinumab.

33. El compuesto para uso de la reivindicación 28, en donde la inducción de interleucina-1 β se suprime en aproximadamente un 10 % o más.

34. El compuesto para uso de la reivindicación 28, en donde la inducción de interleucina-1 β se suprime en aproximadamente un 10 % a un 90 %.

35. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 27-34, en donde el cáncer es leucemia.

36. El compuesto para uso de la reivindicación 35, en donde la leucemia es leucemia mieloide aguda.

37. El compuesto para uso de la reivindicación 36, en donde la leucemia mieloide aguda es una leucemia mieloide aguda resistente o recurrente.

38. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 37, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg.

39. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 27-38, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,3 mg; 0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg; 3 mg; 3,6 mg; 4,5 mg; 5,4 mg u 8,1 mg por día.

40. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 27-39, en donde el Compuesto 1 se administra en los días 1 a 5 de un ciclo de tratamiento de 28 días.
41. El compuesto para uso de la reivindicación 40, en donde el ciclo de tratamiento comprende un período de descanso de 23 días.
42. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 27-41, en donde el Compuesto 1 se administra en los días 1 a 5 de un ciclo de tratamiento de 42 días.
43. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 27-41, en donde el Compuesto 1 se administra en los días 1 a 3 de un ciclo de tratamiento de 28 días.
44. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 27-43, en donde el Compuesto 1 se administra los días 1 a 5 y los días 15 a 19 de un ciclo de tratamiento de 28 días.
45. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 40-44, en donde el ciclo de tratamiento se repite al menos una vez.
46. El compuesto para uso de la reivindicación 45, en donde el ciclo de tratamiento se repite de 2 a 4 veces.
47. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 27-46, en donde el método comprende administrar uno o más suplementos de calcio, calcitriol o vitamina D.
48. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 27-47, en donde el método comprende administrar uno o más suplementos de calcio, calcitriol o vitamina D antes del Compuesto 1.
49. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 27-48, en donde el método comprende administrar uno o más suplementos de calcio, calcitriol o vitamina D al menos 3 días antes del Compuesto 1 en el día 1 del ciclo.
50. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 46 a 48, en donde el paciente no tiene un trastorno que altere la homeostasis normal del calcio o que impida la suplementación con calcio.
51. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 27-50, que comprende, además, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente activo adicional o una terapia de atención de apoyo.
52. El compuesto para uso de la reivindicación 51, en donde el otro agente activo adicional se selecciona de un factor de crecimiento hematopoyético, una citocina, un agente

anticancerígeno, un antibiótico, un inhibidor de la cox-2, un agente inmunomodulador, un agente inmunosupresor, un corticosteroide o un mutante farmacológicamente activo o derivado del mismo y un anticuerpo terapéutico que se une específicamente a un antígeno canceroso.