

TERAPIA DE COMBINACIÓN CON 2-(4-CLOROFENIL)-N-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXOISOINDOLIN-5-IL)METIL)-2,2-DIFLUOROACETAMIDA

SOLICITUDES RELACIONADAS

[001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional estadounidense nro. 62/931,040, presentada el 5 de noviembre de 2019, cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

CAMPO

[002] En este documento se proporcionan métodos para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar la hipotensión relacionada con la administración de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-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 de la misma, en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-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 de la misma y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de la interleucina-1 β . También se describe en el presente documento la 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida para el uso en tales métodos.

ANTECEDENTES

[003] Se ha demostrado que la 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, sus sales, tautómeros, profármacos, solvatos, hidratos, cocrystal, clatratos o polimorfos farmacéuticamente aceptables tienen actividades anticancerígenas. El compuesto, los métodos de uso del mismo y las composiciones farmacéuticas que lo comprenden, se describen en las patentes estadounidenses números 9.499.514; 9.808.451; 9.968.596; 10.189.808; 10.449.187; 10.052.315; y 10.245.258; y las publicaciones estadounidenses nro. US 2018/0221361 A1; US 2019/0106405 A1; US 2019/0175573 A1; y US 2019/003018 A1.

[004] Todavía existe la necesidad de métodos eficientes para usar 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, en el tratamiento del cáncer.

BREVE RESUMEN

[005] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar la hipotensión relacionada con la administración de 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 de los mismos (colectivamente, Compuesto 1) en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden 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 . En una realización, el agonista del receptor de glucocorticoides es prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona. En una realización, el agonista del receptor de glucocorticoides es prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona. En una realización, el agonista del receptor de glucocorticoides es dexametasona. En una realización, el antagonista del receptor de IL-1 es anakinra. En una realización, el bloqueador de IL-1 β es canakinumab. En una realización, el cáncer es un cáncer hematológico. En una realización, el cáncer hematológico es leucemia. En una realización, la leucemia es leucemia mieloide aguda (LMA). En ciertas realizaciones, la LMA es LMA recurrente o resistente.

[006] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos que suprimen la inducción de interleucina-1 β (IL-1 β) relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un receptor agonista de glucocorticoides, un antagonista del receptor de IL-1 β o un bloqueador de IL-1 β . En una realización, el agonista del receptor de glucocorticoides es prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona. En una

realización, el agonista del receptor de glucocorticoides es prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona. En una realización, el agonista del receptor de glucocorticoides es dexametasona. En una realización, el antagonista del receptor de IL-1 es anakinra. En una realización, el bloqueador de IL-1 β es canakinumab. En una realización, el cáncer es un cáncer hematológico. En una realización, el cáncer hematológico es leucemia. En una realización, la leucemia es leucemia mieloide aguda (LMA). En ciertas realizaciones, la LMA es LMA recurrente o resistente.

[007] En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden, además, la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un vasopresor. En una realización, los métodos comprenden, además, la administración al paciente de un único vasopresor de dosis baja. En una realización, los métodos comprenden, además, la administración al paciente de uno o más vasopresores en dosis altas. Los ejemplos no limitantes de vasopresores incluyen epinefrina, isoproterenol, fenilefrina, norepinefrina, dobutamina, efedrina, droxidopa, dopamina y otros conocidos en la materia.

[008] En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en este documento comprenden, además, administrar al paciente un agente adicional seleccionado de inhibidores de JAK, inhibidores de FLT3, inhibidores de mTOR, inhibidores de espliceosoma, inhibidores de BET, inhibidores de SMG1, inhibidores de ERK, inhibidores de LSD1, miméticos de BH3, inhibidores de topoisomerasa e Inhibidores de RTQ.

[009] El Compuesto 1 y las composiciones farmacéuticas que comprenden el mismo usado en los métodos del presente documento, se describen en las Patentes estadounidenses nro. 9.499.514; 9.808.451; 9.968.596; 10.189.808; 10.449.187; 10.052.315; y 10.245.258; y las publicaciones estadounidenses nro. US 2018/0221361 A1; US 2019/0106405 A1; US 2019/0175573 A1; y US 2019/003018 A1, cuyas descripciones se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

[010] En ciertas realizaciones del presente documento, se proporcionan composiciones farmacéuticas, formas de dosificación de una sola unidad y kits que comprenden el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β , adecuados para usar en el tratamiento, prevención, mejora y/o

manejo de la hipotensión. En ciertas realizaciones del presente documento, se proporcionan composiciones farmacéuticas, formas de dosificación de unidad única y kits que comprenden el Compuesto 1 y un glucocorticoide adecuado para usar en los métodos que suprimen la inducción de interleucina-1 β (IL-1 β) relacionada con el Compuesto 1. En una realización, el agonista del receptor de glucocorticoides es prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona. En una realización, el agonista del receptor de glucocorticoides es prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona. En una realización, el agonista del receptor de glucocorticoides es dexametasona. En ciertas realizaciones, dichas composiciones incluyen el Compuesto 1 y dexametasona opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, el antagonista del receptor de IL-1 es anakinra. En ciertas realizaciones, dichas composiciones incluyen el Compuesto 1 y anakinra, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización, el bloqueador de IL-1 β es canakinumab. En ciertas realizaciones, dichas composiciones incluyen el Compuesto 1 y canakinumab, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[011] También se proporciona en el presente documento 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) para usar en un método para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar la hipotensión en un cáncer paciente, 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 .

[012] También se proporciona en el presente documento 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) para usar en un método para suprimir la inducción de interleucina-1 β 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 .

[013] Estos y otros aspectos del tema descrito en este documento se harán evidentes con referencia a la siguiente descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[014] Las Figuras 1A-1C demuestran la modulación de IL-1 por el Compuesto 1 en líneas celulares de LMA *in vitro* y células mononucleares de médula ósea de LMA primaria *ex vivo*. La Figura 1A ilustra el efecto del tratamiento con el Compuesto 1 o lipopolisacárido (LPS) sobre proteínas diana en células ML-2: se muestran GSPT1, IL-1 β y caspasa 3 escindida en células ML-2 después del tratamiento con el Compuesto 1 o 1,0 μ g/ml de LPS para 6, 24 y 48 horas. La Figura 1B ilustra los niveles de IL-1 β , IL-1 β , IL-1RA e IL-18 (pg/ml) en el sobrenadante de cultivo de células ML-2 tratado con el Compuesto 1, medido mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia. La Figura 1C muestra la IL-1 β secretada en células mononucleares de médula ósea de 9 sujetos con LMA y 2 donantes normales después del tratamiento con el Compuesto 1 durante 24 y 48 horas, según se mide mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia. El color gris indica sujetos clasificados como M0/ M1/ M2 por estado FAB. El círculo negro indica sujetos clasificados como M4/ M5. El círculo abierto indica donante normal.

[015] Las Figuras 2A-2D demuestran el efecto de la supresión genética y farmacológica de las actividades de caspasa 1 o caspasa 8 sobre los niveles de IL-1 β en la línea celular ML-2. La Figura 2A muestra los niveles de IL-1 β medidos mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia, en células ML-2 tratadas con una combinación de 1.000 nM de Compuesto 1 y 1, 10, 100 μ M pan-caspasa (Z-VAD-FMK), caspasa 8 (Z -VAD-FMK) o inhibidores de la caspasa 1 (Z-VAD-IETD o Z-YVAD). La Figura 2B proporciona niveles de GSPT1, pro-IL-1 β , caspasa 1, caspasa 8 escindida y caspasa 3 escindida en un ensayo de inmunotransferencia, en CRISPR/Cas9 *knockout* de caspasa 1 o caspasa 8 en células ML-2 luego del tratamiento con vehículo o 1 μ M de Compuesto 1 (48 horas después del tratamiento). La Figura 2C proporciona los niveles de IL-1 β en la inactivación de CRISPR/Cas9 de caspasa 1 o caspasa 8 en sobrenadante de cultivo celular ML-2 medidos mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia, 72 horas después del tratamiento. La Figura 2D demuestra los

niveles de IL-1 β secretada a las 72 horas en células ML-2 tratadas con compuestos de prueba a 1 μ M con mecanismos similares, aunque diferentes, al Compuesto 1. Los niveles de activación de caspasa 8 se cuantificaron mediante un ensayo colorimétrico de actividad de caspasa 8/FLICE y presentado como valor normalizado en comparación con el grupo de tratamiento con DMSO. La relación entre los niveles de IL-1 β secretada y la extensión de los niveles de activación de caspasa 8 se visualizaron mediante un diagrama de puntos.

[016] Las Figuras 3A-3D demuestran el efecto de los inhibidores de caspasa y los agentes inductores de la apoptosis sobre los niveles de IL-1 β en las líneas celulares MV4-11 y ML-2. La Figura 3A muestra los niveles de IL-1 β medidos mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia, en células MV411 tratadas con una combinación de Compuesto 1 1.000 nM y pancaspasa 10 μ M (Z-VAD-FMK), caspasa 8 (Z-VAD-FMK) o inhibidores de la caspasa 1 (Z-VAD-IETD o Z-YVAD). La Figura 3B proporciona los niveles de IL-1 β secretada, determinados a las 72 horas mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia; los niveles de activación de caspasa 8 cuantificados mediante un ensayo colorimétrico de actividad de caspasa 8/FLICE y presentados como valor normalizado en comparación con el grupo de tratamiento con DMSO, en células MV4-11 tratadas con un panel de compuestos a 1 μ M con mecanismos similares, aunque diferentes, al Compuesto 1. La Figura 3C demuestra el curso temporal de los niveles de activación de caspasa 8 en células ML-2 tratadas con un panel de compuestos mecánicos a 1 μ M. La Figura 3D demuestra el curso temporal de los niveles de activación de caspasa 8 en células MV4-11, tratadas con un panel de compuestos mecánicos a 1 μ M.

[017] Las Figuras 4A-4C ilustran el efecto de los compuestos sobre la inducción y apoptosis de IL-1 β en la línea celular ML-2. La Figura 4A demuestra el efecto de los compuestos de prueba en las células recolectadas a las 24, 48 y 72 horas después del tratamiento con el compuesto para el análisis de inmunotransferencia, en los niveles completos de pro-IL-1 β y GSPT1. La Figura 4B muestra los niveles de IL-1 β en el sobrenadante del cultivo celular a las 24, 48 y 72 horas después del tratamiento con el compuesto, medidos mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia. La figura 4C proporciona un gráfico de correlación del nivel de activación de caspasa 3/7, frente a la inducción de IL-1 β .

[018] La Figura 5A demuestra el efecto de los compuestos de prueba sobre la inducción de IL-1 β en líneas celulares MV4-11, medido mediante un ensayo de

electroquimioluminiscencia. La Figura 5B demuestra el efecto de los compuestos de prueba sobre la inducción de IL-1 β en líneas celulares MOLM13, medido mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia.

[019] Las Figuras 6A-6B demuestran el efecto de los compuestos de prueba sobre la apoptosis y la viabilidad en la línea celular ML-2. La Figura 6A ilustra la tasa y la profundidad de la apoptosis medida por el grado de activación de la caspasa 3/7 cada 4 horas después del tratamiento con el compuesto, durante un período de 68 horas usando el sistema de imágenes IncuCyte Zoom. La Figura 6B proporciona la viabilidad celular, medida 3 días después del tratamiento con el compuesto mediante un ensayo CellTiter-Glo.

[020] La Figura 7 demuestra el efecto de los compuestos de prueba sobre los niveles de VEGF y TNFa en líneas celulares ML-2, MV4-11 y MOLM13, medidos mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia.

[021] Las Figuras 8A-8D demuestran el efecto de la degradación de GSPT1 sobre la inducción de IL-1 β por el Compuesto 1, en un par de células MOLM13 isogénicas que expresan GSPT1 endógeno o que sobreexpresan una forma no degradable de GSPT1 G575N. La Figura 8A ilustra los niveles de pro-IL-1 β , GSPT1, HA tag, caspasa 3 escindida y GAPDH en células recolectadas para análisis de inmunotransferencia. La Figura 8B demuestra la respuesta a la dosis del agente único para el Compuesto 1, medida 3 días después del tratamiento mediante un ensayo de viabilidad CellTiter-Glo. Las barras de error son la desviación estándar de las placas de ensayo duplicadas. La figura 8C muestra los niveles intracelulares de IL-1 β , medidos mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia. La figura 8D muestra los niveles de IL-1 β secretada (D) medidos mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia.

[022] Las Figuras 9A-9C ilustran el efecto de la ruta de GCN2 sobre la inducción de IL-1 β por el Compuesto 1 en un par de células MOLM13 isogénicas, que expresan GCN2 de tipo salvaje o la disminución de GCN2 por CRISPR/cas9. La figura 9A ilustra varios biomarcadores en células recolectadas para el análisis de inmunotransferencia. La Figura 9B ilustra los niveles de IL-1 β en lisados celulares, medidos mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia. La Figura 9C ilustra los niveles de IL-1 β en el sobrenadante, medidos mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia.

[023] Las Figuras 10A-10C demuestran el efecto de la dexametasona sobre la inducción de IL-1 β mediada por el Compuesto 1, la apoptosis y la pérdida de viabilidad. La Figura 10A muestra los niveles de IL-1 β en células ML-2, MV4-11, MOLM13 y KG1 luego del tratamiento con una titulación del Compuesto 1 (0, 100, 1.000 nM) en combinación con dexametasona (0, 100, 1.000 nM) durante 48 horas, medido por un ensayo de electroquimioluminiscencia en sobrenadante de cultivo celular. La Figura 10B muestra los niveles de caspasa 3/7 escindida cada 6 horas durante un período de 72 horas, en células ML-2 tratadas con 333 nM del Compuesto 1 en combinación con 0, 12, 111, 1.000 nM de dexametasona, medidos mediante un ensayo IncuCyte. El triángulo, el círculo cerrado, el cuadrado gris y el círculo abierto representan 0, 12, 111, 1.000 nM de dexametasona respectivamente. La Figura 10C muestra la viabilidad celular medida mediante un ensayo CellTiter-Glo, para células ML-2 tratadas con 0-1 μ M de Compuesto 1 en combinación con una titulación de dexametasona (0-1 μ M) durante 72 horas. Las barras de error son la desviación estándar de las placas de ensayo duplicadas.

[024] La Figura 11 proporciona una representación esquemática de un mecanismo de inducción de IL-1 β por el Compuesto 1.

[025] La Figura 12 muestra que la IL-1b inducida por el Compuesto 1 puede ser suprimida por prednisona, prednisolona, metilprednisolona, cortisol, cortisona, triamcinolona, betametasona y dexametasona en la línea celular ML-2.

[026] La Figura 13 muestra que la IL-1b inducida por el Compuesto 1 puede ser suprimida por prednisona, prednisolona, metilprednisolona, cortisol, cortisona, triamcinolona, betametasona y dexametasona en la línea celular MOLM13.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

[027] Generalmente, la nomenclatura utilizada en este documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica y farmacología descritos en este documento, son muy conocidos y comúnmente empleados en la materia. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen generalmente el mismo significado que entienden comúnmente los expertos en la materia, a la que pertenece esta divulgación. En general, la enseñanza técnica de una realización se puede combinar con la descrita en otras realizaciones proporcionadas en este documento.

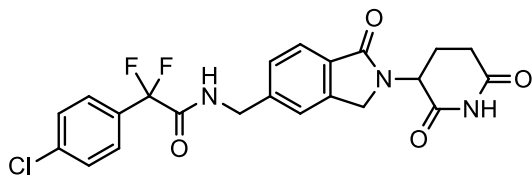
[028] El uso de la palabra “un” o “una” cuando se usa junto con el término “que comprende” en las reivindicaciones y/o la especificación puede significar “uno”, pero también es consistente con el significado de “uno o más”, “al menos uno” y “uno o más de uno”.

[029] Como se usa en este documento, los términos “que comprende” y “que incluye” se pueden usar indistintamente. Los términos “comprende” e “incluye” deben interpretarse como que especifican la presencia de las características o componentes indicados a los que se hace referencia, pero no excluyen la presencia o la adición de una o más características, componentes o grupos de los mismos. Además, los términos “que comprende” y “que incluye” pretenden incluir ejemplos abarcados por el término “que consiste en”. En consecuencia, el término “que consta de” se puede utilizar en lugar de los términos “que comprende” y “que incluye” para proporcionar realizaciones más específicas de la invención.

[030] El término “que consta de” significa que un objeto tiene al menos el 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % de las características o componentes declarados que lo componen. En otra realización, el término “que consta de” excluye del alcance de cualquier enumeración posterior cualquier otra característica o componente, excepto aquellos que no son esenciales para el efecto técnico que se desea lograr.

[031] Como se usa en este documento, los términos “o” deben interpretarse como un “o” inclusivo que significa cualquiera o cualquier combinación. Por lo tanto, “A, B o C” significa cualquiera de los siguientes: “A; B; C; A y B; A y C; B y C; A, B y C”. Una excepción a esta definición ocurrirá solo cuando una combinación de elementos, funciones, pasos o actos sean de alguna manera inherentemente excluyentes entre sí. Por ejemplo, “tratar, prevenir o manejar” o listados similares significa: “tratar; prevenir; manejar; tratar y prevenir; tratar y manejar; prevenir y manejar; tratar, prevenir y manejar”.

[032] El término “Compuesto 1” se refiere a “2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2- difluoroacetamida” que tiene la estructura:



y sus estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, profármacos, solvatos, hidratos, cocristales, clatratos o polimorfos de los mismos. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se refiere a 2(4clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida y sus tautómeros. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se refiere a un polimorfo de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, tal como la Forma A, B, C, D o E, o una mezcla de las mismas. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se refiere al polimorfo Forma C de 2(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se refiere a una forma amorfa de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. En una realización, el estereoisómero es un enantiómero.

[033] Tal como se usan en este documento, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos están de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas o la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC IUB (ver, *Biochem.* 1972, 11:942 -944), a menos que se indique lo contrario.

[034] Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término “parenteral” incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal.

[035] Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, la expresión “dosis unitaria” se refiere a una unidad físicamente discreta de una formulación apropiada para un sujeto a tratar (por ejemplo, para una dosis única); cada unidad contiene una cantidad predeterminada de un agente activo seleccionado para producir un efecto terapéutico deseado (se entiende que se puede requerir múltiples dosis para lograr un efecto deseado u óptimo), opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que se puede proporcionar en una cantidad predeterminada. La dosis unitaria puede ser, por ejemplo, un volumen de líquido (por ejemplo, un vehículo aceptable) que contiene una cantidad predeterminada de uno o más agentes terapéuticos, una cantidad predeterminada de uno o más agentes terapéuticos en forma sólida, una formulación de liberación sostenida o administración de fármacos dispositivo que contiene una cantidad predeterminada de uno o más agentes

terapéuticos, etc. Se apreciará que una dosis unitaria puede contener una variedad de componentes, además, del agente o agentes terapéuticos. Por ejemplo, pueden incluirse vehículos aceptables (por ejemplo, vehículos farmacéuticamente aceptables), diluyentes, estabilizantes, tampones, conservantes, etc., como se describe a continuación. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de una formulación de la presente divulgación será decidido por el médico tratante dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis efectivo específico para cualquier sujeto u organismo en particular, puede depender de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; actividad del compuesto activo específico empleado; composición específica empleada; edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; tiempo de administración y tasa de excreción del compuesto activo específico empleado; duración del tratamiento; fármacos y/o terapias adicionales usadas en combinación o en coincidencia con compuestos específicos empleados, y factores similares muy conocidos en las técnicas médicas.

[036] Como se usa en el presente documento, el término “forma sólida” se refiere a una forma cristalina o una forma amorfa o una mezcla de las mismas de 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.

[037] Como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, el término “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)” incluye, entre otros, sales de fracciones ácidas o básicas del Compuesto 1. Las fracciones básicas son capaces de formar una amplia variedad de sales con varios ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, por ejemplo, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, entre otros, maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, acético, fórmico, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, oleico, tánico, aspártico, esteárico, ácidos palmítico, glicólico, glutámico, glucónico, glucarónico, sacárico, isonicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico o pamoico (por ejemplo, ácidos 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato). Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, entre

otros, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico o nítrico. Los compuestos que incluyen un resto de amina pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los restos que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con varios cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales son sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, en particular, calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio o sales de hierro.

[038] Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término “solvato” significa un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal del mismo que incluye, además, una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Donde el solvente es agua, el solvato es un hidrato.

[039] Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, el término “profármaco” significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, Compuesto 1) que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables.

[040] Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo a un sujeto, por ejemplo, modificando la estabilidad de un agente activo o modificando la absorción por parte de un sujeto tras la administración. Un excipiente farmacéuticamente aceptable normalmente no tiene un efecto toxicológico adverso significativo en el paciente. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, agua, NaCl (incluidas las soluciones salinas), soluciones salinas normales, ½ solución salina normal, sacarosa, glucosa, agentes de carga, tampones, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, sabores, alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos tales como amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina y colorantes, y similares. Un experto en la materia reconocerá que otros excipientes farmacéuticos conocidos en la materia son útiles en la presente invención e incluyen

los enumerados, por ejemplo, en el *Manual de Excipientes Farmacéuticos*, Rowe RC, Shesky PJ y Quinn ME, 6ª Ed, La Prensa Farmacéutica, RPS Publishing (2009). Los términos “agente de carga” y “tampón” se utilizan de acuerdo con el significado simple y ordinario dentro de la técnica.

[041] Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término “aproximadamente”, cuando se usa en relación con dosis, cantidades o porcentaje en peso de los ingredientes de una composición o forma de dosificación, significa dosis, cantidad o porcentaje en peso que es reconocido por las personas con conocimientos básicos en la materia, para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido a partir de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificado. Específicamente, el término “aproximadamente” contempla una dosis, cantidad o porcentaje en peso dentro del 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 % de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificados.

[042] Como se usa en el presente documento, “administrar” o “administración” se refiere al acto de administrar físicamente una sustancia, tal como existe fuera del cuerpo a un sujeto. La administración incluye todas las formas conocidas en la materia, para administrar agentes terapéuticos, incluidas, entre otras, inyecciones tópicas, mucosas, intradérmicas, intravenosas, intramusculares u otros métodos de administración física descritos en el presente documento o conocidos en la materia (por ejemplo, implantación de un dispositivo de liberación, como una minibomba osmótica para un sujeto; formulaciones liposomales; bucales, sublinguales, palatinas, gingivales, nasales, vaginales, rectales, intraarteriolas, intraperitoneales, intraventriculares, intracraneales o transdérmicas).

[043] Los “agentes anticancerígenos” se refieren a antimetabolitos (por ejemplo, 5-fluorouracilo, metotrexato, fludarabina), agentes antimicrotúbulos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina; taxanos como paclitaxel, docetaxel), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán, carmustina, nitrosoureas como biscloroetilnitrosurea e hidroxiurea), agentes de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, JM-216 o satraplatino, CI-973), antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorubicina), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, idarubicina, adriamicina, daunomicina), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, etopósido, camptotecinas), agentes antiangiogénicos (por ejemplo, SUTENT®, malato de sunitinib y bevacizumab) o cualquier otro agente citotóxico

(fosfato de estramustina, prednimustina), hormonas o agonistas hormonales, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales, inhibidores de cinasas, inhibidores de puntos de control y radioterapia.

[044] Por “coadministrar” se entiende que los compuestos, composiciones o agentes descritos en el presente documento se administran al mismo tiempo, justo antes o justo después de la administración de uno o más compuestos, composiciones o agentes adicionales, incluidos, por ejemplo, un agente anticancerígeno. La coadministración pretende incluir la administración simultánea o secuencial de compuestos, composiciones o agentes individualmente o en combinación (más de un compuesto o agente). La coadministración incluye administrar dos compuestos, composiciones o agentes simultáneamente, aproximadamente simultáneamente (por ejemplo, dentro de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20 o 30 minutos entre uno y otro), o secuencialmente en cualquier orden. Por lo tanto, la coadministración puede incluir la administración de un agente activo (por ejemplo, un compuesto descrito en este documento) dentro de las 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 10; 12; 16; 20 o 24 horas de un agente activo adicional. La coadministración también se puede lograr mediante coformulación, por ejemplo, preparando una forma de dosificación única que incluya ambos agentes activos. Los agentes activos se pueden formular por separado. En tales casos, los agentes activos se mezclan y se incluyen juntos en la forma final de la unidad de dosificación. Alternativamente, la coadministración como se describe en el presente documento puede incluir la administración de dos formas de dosificación unitaria, separadas de al menos dos agentes activos separados (por ejemplo, el Compuesto 1 y un agente activo adicional descrito en el presente).

[045] Como se usa en el presente documento, el término “diariamente” significa que un compuesto terapéutico, como el Compuesto 1, se administra una o más veces al día durante un período de tiempo. El término “continuo” pretende significar que un compuesto terapéutico, como el Compuesto 1, se administra diariamente durante un período ininterrumpido de al menos 10 días a 52 semanas. El término “intermitente” o “intermitentemente”, como se usa en este documento, significa detenerse y comenzar a intervalos regulares o irregulares. Por ejemplo, la administración intermitente del Compuesto 1 es la administración de uno a seis días por semana, la administración en ciclos (por ejemplo, la administración diaria durante uno a diez días consecutivos de un ciclo de 28 días, luego un período de descanso sin administración durante el

resto del ciclo de 28 días o administración diaria durante dos a ocho semanas consecutivas, luego un período de descanso sin administración hasta por una semana), o la administración en días alternos. El término “cíclico” como se usa en el presente documento pretende significar que un compuesto terapéutico, como el Compuesto 1, se administra diariamente o de forma continua, pero con un período de descanso.

[046] Una “terapia cíclica” se refiere a un régimen o terapia que incluye un período de administración como se describe en este documento y un período de descanso como se describe en este documento.

[047] El término “período de administración”, como se usa en el presente documento, se refiere al período de tiempo en donde a un sujeto se le administra de forma continua o activa un compuesto o composición, descritos en el presente documento.

[048] El término “período de descanso”, como se usa en el presente documento, se refiere a un período de tiempo, a menudo después de un período de administración, en donde a un sujeto no se le administra un compuesto o composición descrito en el presente documento (por ejemplo, interrupción del tratamiento). En ciertas realizaciones, un “período de descanso” se refiere a un período de tiempo en donde no se administra un solo agente a un sujeto o se interrumpe el tratamiento que usa un compuesto particular. En dichas realizaciones, se puede administrar al sujeto un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente diferente al compuesto o composición administrado en el período de administración anterior).

[049] Una “cantidad eficaz” es una cantidad suficiente para lograr el efecto para el que se administra (por ejemplo, tratar una enfermedad o reducir uno o más síntomas de una enfermedad o afección). Por lo tanto, la administración de una “cantidad” de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto, se refiere a la administración de “una cantidad eficaz” para lograr el resultado terapéutico deseado. Una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto descrito en el presente documento, para los fines del presente documento, se determina por consideraciones conocidas en la materia. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto en el presente documento se refiere a la cantidad del compuesto que, cuando se administra, es suficiente para tratar uno o más de los síntomas de una enfermedad descrita en el presente documento. La administración de un compuesto descrito en el presente documento puede determinarse según factores tales como, por ejemplo, el estado de la

enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz también se refiere a cualquier efecto tóxico o perjudicial del Compuesto 1 que se ve superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

[050] Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento” se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la propagación o el empeoramiento de la enfermedad o trastorno resultante de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un paciente con dicha enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento, con o sin otro agente activo adicional, después del inicio de los síntomas de la enfermedad particular.

[051] Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos “prevenir”, “previniendo” y “prevención” se refieren a la prevención del inicio, recurrencia o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de los mismos. En determinadas realizaciones, los términos se refieren al tratamiento o administración de un compuesto proporcionado en el presente documento, con o sin otro compuesto activo adicional, antes de la aparición de los síntomas, particularmente a pacientes con riesgo de enfermedades o trastornos proporcionados en el presente documento. Los términos abarcan la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con antecedentes familiares de una enfermedad en particular son candidatos para regímenes preventivos en ciertas realizaciones. Además, los pacientes que tienen antecedentes de síntomas recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. En este sentido, el término “prevención” puede usarse indistintamente con el término “tratamiento profiláctico”.

[052] Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos “manejar”, “maneando” y “manejo” se refieren a prevenir o retrasar la progresión, propagación o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de los mismos. A menudo, los efectos beneficiosos que un paciente obtiene de un agente profiláctico y/o terapéutico no dan como resultado la cura de la enfermedad o trastorno. En este sentido, el término “manejo” engloba el tratamiento de un paciente que ha padecido la enfermedad

particular, en un intento de prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad, o alargar el tiempo durante el cual permanece en remisión.

[053] Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos “mejorar”, “mejorando” y “mejora” los síntomas de un trastorno en particular mediante la administración de un compuesto o compuestos en particular, se refieren a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria. que puede atribuirse o asociarse con la administración del compuesto o compuestos, con o sin otros compuestos activos adicionales.

[054] Como se usa en el presente documento, “terapia de inducción” se refiere al primer tratamiento administrado para una enfermedad, o el primer tratamiento administrado con la intención de inducir la remisión completa de una enfermedad, como el cáncer. Cuando se usa sola, la terapia de inducción es la que se acepta como el mejor tratamiento disponible. Por ejemplo, la terapia de inducción para la LMA comprende el tratamiento con citarabina durante 7 días, más el tratamiento con una antraciclina, como daunorrubicina o idarrubicina, durante 3 días. Si se detecta leucemia residual, los pacientes son tratados con otro ciclo de quimioterapia, denominado reinducción. Si el paciente está en remisión completa después de la terapia de inducción, entonces se administra una terapia adicional de consolidación y/o mantenimiento, para prolongar la remisión o curar potencialmente al paciente.

[055] Como se usa en el presente documento, “terapia de consolidación” se refiere al tratamiento administrado para una enfermedad después de que se logra la remisión por primera vez. Por ejemplo, la terapia de consolidación para el cáncer es el tratamiento que se administra después de que el cáncer haya desaparecido, luego de la terapia inicial. La terapia de consolidación puede incluir radioterapia, trasplante de células madre o tratamiento con medicamentos contra el cáncer. La terapia de consolidación también se conoce como terapia de intensificación y terapia posterior a la remisión.

[056] Como se usa en el presente documento, “terapia de mantenimiento” se refiere al tratamiento administrado para una enfermedad, después de lograr la remisión o la mejor respuesta, para prevenir o retrasar la recurrencia. La terapia de mantenimiento puede incluir quimioterapia, terapia hormonal o terapia dirigida.

[057] Los términos “sujeto”, “paciente”, “sujeto que lo necesita” y “paciente que lo necesita” se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a un organismo vivo que padece una o más de las enfermedades descritas en el presente documento, que pueden tratarse mediante la administración de una composición descrita en este documento. Los ejemplos no limitativos de organismos incluyen seres humanos, otros mamíferos, bovinos, ratas, ratones, perros, monos, cabras, ovejas, vacas, ciervos y otros animales no mamíferos. En unas realizaciones, un sujeto es humano. Un sujeto humano puede tener edades comprendidas entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 100 años. En otras realizaciones, los sujetos del presente documento se pueden caracterizar por la enfermedad que se está tratando (por ejemplo, un “sujeto de LMA”, un “sujeto de cáncer” o un “sujeto de leucemia”).

[058] Como se usa en el presente documento, el término “tumor” se refiere a todo el crecimiento y proliferación de células neoplásicas, ya sean malignas o benignas, y todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos. “Neoplásico”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier forma de crecimiento celular desregulado o no regulado, ya sea maligno o benigno, que da como resultado un crecimiento anormal del tejido. Por lo tanto, las “células neoplásicas” incluyen células malignas y benignas que tienen un crecimiento celular desregulado o no regulado.

[059] Como se usa en el presente documento, “neoplasia maligna hematológica” o “cáncer hematológico” se refiere al cáncer del sistema inmunológico y de formación de sangre del cuerpo: la médula ósea y el tejido linfático. Dichos tumores malignos incluyen leucemias, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también llamada linfoma de Hodgkin) y mieloma. En una realización, el mieloma es mieloma múltiple. En algunas realizaciones, la leucemia es, por ejemplo, leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia de células T adultas, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia de células pilosas, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos o neoplasia mieloproliferativa (NMP), leucemia mielógena crónica (LMC), síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia del virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV 1), mastocitosis o leucemia linfoblástica aguda de células B. En algunas realizaciones, el linfoma es, por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma inmunoblástico de células B, linfoma de células pequeñas no escindidas, leucemia/linfoma del virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), leucemia/linfoma en adultos Linfoma de células T,

linfoma de células T periféricas (LCTP), linfoma cutáneo de células T (LCCT), linfoma de células del manto (LCM), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma relacionado con el SIDA, linfoma folicular, linfoma linfocítico pequeño, linfoma de células B grandes ricas en histiocitos/células T, linfoma transformado, linfoma de células B grandes mediastínico (tímico) primario, linfoma de zona marginal esplénico, transformación de Richter, linfoma de zona marginal ganglionar o linfoma de células B grandes positivo para ALK. En una realización, la malignidad hematológica es un linfoma indolente que incluye, por ejemplo, LDCBG, linfoma folicular o linfoma de la zona marginal. En una realización, la malignidad hematológica es LMA. En otra realización, la malignidad hematológica es SMD.

[060] El término “leucemia” se refiere a las neoplasias malignas de los tejidos formadores de sangre. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recurrente, resistente o refractario al menos a una terapia contra el cáncer.

[061] En una realización, el sujeto tiene leucemia mielógena o mieloide aguda (LMA), que incluye, por ejemplo, los siguientes subtipos de LMA. El término “leucemia mielógena o mieloide aguda” se refiere a afecciones hematológicas caracterizadas por la proliferación y acumulación de células mieloides primariamente indiferenciadas o mínimamente diferenciadas en la médula ósea, e incluye subtipos categorizados por el sistema de clasificación FAB (francés, estadounidense, británico) o la OMS. Como se describe en este documento, la LMA incluye los siguientes subtipos según la clasificación FAB: M0 (LMA mínimamente diferenciada); M1 (LMA con maduración mínima); M2 (LMA con maduración); M3 (leucemia promielocítica aguda); M4 (leucemia mielomonocítica aguda); M4 (eos leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia); M5 (leucemia monocítica aguda); M6 (leucemia eritroide aguda); y M7 (leucemia megacarioblástica aguda). Como se describe en este documento, la LMA incluye los siguientes subtipos según la clasificación de la OMS: LMA con anomalías genéticas recurrentes (LMA con translocación entre los cromosomas 8 y 21); LMA con translocación o inversión en el cromosoma 16; LMA con translocación entre los cromosomas 9 y 11; LPA (M3) con translocación entre los cromosomas 15 y 17; LMA con translocación entre los cromosomas 6 y 9; LMA con translocación o inversión en el cromosoma 3); LMA (megacarioblástico) con una

translocación entre los cromosomas 1 y 22; LMA con cambios relacionados con mielodisplasia; LMA relacionada con quimioterapia o radiación previas (LMA relacionada con agentes alquilantes; LMA relacionada con inhibidores de la topoisomerasa II); LMA no categorizada de otra manera (LMA que no entra en las categorías anteriores, es decir, LMA mínimamente diferenciada (M0); LMA con maduración mínima (M1); LMA con maduración (M2); Leucemia mielomonocítica aguda (M4); Leucemia monocítica aguda (M5); Leucemia eritroide aguda (M6); Leucemia megacarioblástica aguda (M7); Leucemia basofílica aguda; Panmielosis aguda con fibrosis); Sarcoma mieloide (también conocido como sarcoma granulocítico, cloroma o mieloblastoma extramedular); y Leucemias agudas indiferenciadas y bifenotípicas (también conocidas como leucemias agudas de fenotipo mixto). (consulte <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>, consultado por última vez el 25 de mayo de 2017).

[062] En una realización, el sujeto tiene síndrome mielodisplásico (SMD), que incluye, por ejemplo, los siguientes subtipos de SMD. El término “síndrome mielodisplásico” se refiere a condiciones hematológicas caracterizadas por anomalías en la producción de uno o más de los componentes celulares de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos (distintos de los linfocitos) y plaquetas (o sus células progenitoras, megacariocitos)). La hematopoyesis ineficaz en la médula ósea (MO) y las citopenias en sangre periférica en los SMD se manifiestan clínicamente como anemia, neutropenia y/o trombocitopenia de frecuencia y gravedad variables. La anemia es el hallazgo de laboratorio más frecuente y, a menudo, progresa a dependencia de transfusiones de glóbulos rojos (TGR). Otras características clínicas de presentación menos comunes relacionadas con las citopenias son un mayor riesgo de infección y/o hemorragia y una propensión a progresar a leucemia mieloide aguda (LMA) (Catenacci, et al. *Sangre Rev* 2005;19:301-319).

[063] SMD incluye los siguientes trastornos: anemia resistente (AR); AR con sideroblastos anillados (ARSA); AR con exceso de blastos (AREB); citopenia resistente con displasia multilinaje (RCMD), citopenia resistente con displasia unilinaje (RCUD); síndrome mielodisplásico clasificable (SMD-I), síndrome mielodisplásico asociado con una anomalía cromosómica del(5q) aislada, neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). El SMD como se usa en este documento también incluye SMD de muy bajo riesgo, bajo riesgo, riesgo intermedio, alto riesgo y muy alto riesgo. En

algunas realizaciones, la SMD es una SMD primaria o *de novo*. En otras realizaciones, la SMD es secundaria.

[064] Como se usa en el presente documento, “leucemia promielocítica” o “leucemia promielocítica aguda” se refiere a una neoplasia maligna de la médula ósea, en donde existe una deficiencia de células sanguíneas maduras en la línea de células mieloides y un exceso de células inmaduras denominadas promielocitos. Suele estar marcado por un intercambio de regiones de los cromosomas 15 y 17.

[065] Como se usa en el presente documento, “leucemia linfocítica aguda (LLA)”, también conocida como “leucemia linfoblástica aguda” se refiere a una enfermedad maligna causada por el crecimiento y desarrollo anormales de glóbulos blancos no granulares tempranos o linfocitos.

[066] Como se usa en el presente documento, “leucemia de células T” se refiere a una enfermedad en donde ciertas células del sistema linfoide, denominadas linfocitos T o células T, son malignas. Las células T son glóbulos blancos que normalmente pueden atacar células infectadas por virus, células extrañas y células cancerosas y producir sustancias que regulan la respuesta inmunitaria.

[067] El término “recurrente” se refiere a una situación en donde los pacientes que han tenido una remisión de la leucemia después de la terapia tienen un retorno de las células leucémicas en la médula y una disminución de las células sanguíneas normales.

[068] El término “refractario o resistente” se refiere a una circunstancia en donde los pacientes, incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células leucémicas residuales en la médula.

[069] Como se usa en este documento, el término “hipotensión” se refiere a una presión sanguínea anormalmente baja. Como apreciarán los expertos en la materia, la presión sanguínea caracterizada como “hipotensiva” puede variar de un individuo a otro. Sin embargo, la hipotensión generalmente se define como una presión sistólica inferior a 90 mmHg y/o una presión diastólica inferior a 50 mmHg. En ciertas realizaciones, la hipotensión se clasifica como se describe en la Tabla I (Lee *et al.* *Sangre* 2014; 124 (2): 188-195):

Tabla I: Clasificación de la hipotensión

Presión arterial sistólica <	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4

90 mm Hg				
Calificación Específica del Estudio	Asintomático, intervención no indicada	Responde a líquidos intravenosos (IV) y/o terapia con anticitocinas (por ejemplo, anakinra, esteroides)	Necesita vasopresor(es) intravenoso(s)	Potencialmente mortal

[070] El término “resistencia a los medicamentos” se refiere a la condición en donde una enfermedad no responde al tratamiento de cierto fármaco o fármacos. La resistencia a los medicamentos puede ser intrínseca, lo que significa que la enfermedad nunca ha respondido al medicamento o medicamentos en particular, o puede ser adquirida, lo que significa que la enfermedad deja de responder a un medicamento o medicamentos, en particular a los que la enfermedad había respondido previamente. En determinadas realizaciones, la resistencia al fármaco es intrínseca. En determinadas realizaciones se adquiere la resistencia al fármaco.

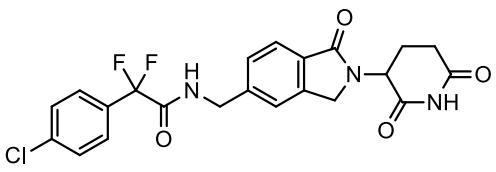
[071] Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, por separado o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad o trastorno. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de enfermedad o trastorno, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

[072] Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, una “cantidad profilácticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, por separado o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término “cantidad profilácticamente eficaz” puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

[073] A continuación, se proporcionan realizaciones en el presente documento que incluyen todas las combinaciones posibles de las realizaciones particulares expuestas en el presente documento.

Compuesto 1

[074] El compuesto adecuado para usar en los métodos y formulaciones proporcionados en el presente documento es el Compuesto 1: 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metilo)-2,2-difluoroacetamida que tiene la estructura:



o sus estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros, isotopólogos, sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, solvatos, hidratos, cocristales, clatratos o polimorfos de los mismos. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se refiere a 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.

[075] El Compuesto 1 se puede preparar de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos proporcionados en este documento o como se describe en la Patente estadounidense nro. 9.499.514, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. El compuesto también se puede sintetizar de acuerdo con otros métodos evidentes para los expertos en la materia, basados en las enseñanzas del presente documento.

[076] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 es un sólido. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 es un hidrato. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 está solvatado. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 es anhidro.

[077] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 es amorfo. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 es cristalino. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 está en una forma cristalina descrita en la Publicación estadounidense nro. 2017-0197934 presentada el 6 de enero de 2017, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. Las formas sólidas ejemplares se describen en las páginas nro. 86-101.

[078] Las formas sólidas del Compuesto 1 se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en la divulgación de la Publicación estadounidense nro. 2017-0197934 presentada el 6 de enero de 2017. Consulte las páginas núms. 86-101. Las formas sólidas

también se pueden preparar de acuerdo con otros métodos evidentes para los expertos en la materia.

[079] En una realización, el Compuesto 1 es polimorfo Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E o una forma amorfa de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. Los polimorfos de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida se describen brevemente en el presente documento.

Agonistas de los receptores de glucocorticoides

[080] En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, se administra un agonista del receptor de glucocorticoide de acuerdo con las dosis y los programas de dosificación conocidos en la materia, por ejemplo, como se informa en el prospecto del glucocorticoide respectivo. La frecuencia y/o la dosis de administración de un agonista del receptor de glucocorticoides, puede modificarse en función de la evaluación del paciente. En una realización, el agonista del receptor de glucocorticoides es prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona. En una realización, el agonista del receptor de glucocorticoides es prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona. En una realización, el agonista del receptor de glucocorticoides es dexametasona.

[081] En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, la dexametasona se administra de acuerdo con las dosis y los programas de dosificación conocidos en la materia, por ejemplo, como se informa en el prospecto del fosfato sódico de dexametasona. Por ejemplo, consulte los prospectos de FOSFATO SÓDICO DE DEXAMETASONA - solución inyectable de fosfato sódico de dexametasona, Fresenius Kabi USA, LLC, y DECADRON® (TABLETAS DE DEXAMETASONA, USP), Merck & Co, Inc. La frecuencia y/o la dosis de la administración de dexametasona puede modificarse según la evaluación del paciente.

[082] En ciertas realizaciones, la dexametasona se administra en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg por día como una inyección intravenosa, intramuscular, intraarticular, intralesional o de tejidos blandos. En ciertas realizaciones, la

dexametasona se administra en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg por día como una inyección intravenosa, intramuscular, intraarticular, intralesional o de tejidos blandos. En ciertas realizaciones, la dexametasona se administra en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg por día como una inyección intravenosa, intramuscular, intraarticular, intralesional o de tejido blando. En ciertas realizaciones, la dexametasona se administra en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 9 mg por día como una inyección intravenosa, intramuscular, intraarticular, intralesional o de tejidos blandos. En ciertas realizaciones, la dexametasona se administra en una cantidad de aproximadamente 10 mg por día como inyección intravenosa.

[083] En determinadas realizaciones, la dexametasona se administra por vía intravenosa en una dosis de aproximadamente 10 mg cada 12 horas.

[084] En determinadas realizaciones, la dexametasona se administra por vía oral en una dosis de aproximadamente 0,75 a 20 mg por día. En determinadas realizaciones, la dexametasona se administra por vía oral en una dosis de aproximadamente 0,75 a 15 mg por día. En determinadas realizaciones, la dexametasona se administra por vía oral en una dosis de aproximadamente 0,75 a 10 mg por día. En determinadas realizaciones, la dexametasona se administra por vía oral en una dosis de aproximadamente 0,75 a 9 mg por día. En ciertas realizaciones, la dexametasona se administra por vía peroral en una dosis de aproximadamente 10 mg por día.

[085] En determinadas realizaciones, la dexametasona se administra como un comprimido oral en una dosis de aproximadamente 0,75 a 20 mg por día. En determinadas realizaciones, la dexametasona se administra como un comprimido oral en una dosis de aproximadamente 0,75 a 15 mg por día. En determinadas realizaciones, la dexametasona se administra como un comprimido oral en una dosis de aproximadamente 0,75 a 10 mg por día. En determinadas realizaciones, la dexametasona se administra como un comprimido oral en una dosis de aproximadamente 0,75 a 9 mg por día. En determinadas realizaciones, la dexametasona se administra como un comprimido oral en una dosis de aproximadamente 10 mg al día.

[086] En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, la prednisolona se administra de acuerdo con las dosis y los programas de dosificación conocidos en la materia, por ejemplo, como se informa en el prospecto de la prednisolona. La frecuencia

y/o la dosis de administración de prednisolona pueden modificarse según la evaluación del paciente. En ciertas realizaciones, la prednisolona se administra por vía oral como una tableta o una solución oral. En determinadas realizaciones, la prednisolona se administra como un comprimido oral en una cantidad de aproximadamente 10 a 60 mg por día. En ciertas realizaciones, la prednisolona se administra como solución oral, en una cantidad de aproximadamente 5 a 60 mg por día.

[087] En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, la prednisona se administra de acuerdo con las dosis y los programas de dosificación conocidos en la materia, por ejemplo, como se informa en el prospecto de la prednisona. La frecuencia y/o la dosis de administración de prednisona pueden modificarse según la evaluación del paciente. En ciertas realizaciones, la prednisona se administra por vía oral como una tableta o una solución oral. En ciertas realizaciones, la prednisona se administra como una tableta o solución oral en una cantidad de aproximadamente 5 a 60 mg por día.

[088] En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, la metilprednisolona se administra de acuerdo con las dosis y los programas de dosificación conocidos en la materia, por ejemplo, como se informa en el prospecto de la metilprednisolona. La frecuencia y/o la dosis de administración de metilprednisolona pueden modificarse según la evaluación del paciente. En ciertas realizaciones, la metilprednisolona se administra por inyección intravenosa, por infusión intravenosa, por inyección intramuscular o por vía oral. En determinadas realizaciones, la metilprednisolona se administra en una cantidad de aproximadamente 5 a 50 mg o de 10 a 40 mg. En ciertas realizaciones, la metilprednisolona se administra en una cantidad de aproximadamente 5 a 50 mg por día o de 10 a 40 mg por día.

[089] En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, la hidrocortisona se administra de acuerdo con las dosis y los programas de dosificación conocidos en la materia, por ejemplo, como se informa en el prospecto de la hidrocortisona. Por ejemplo, consulte el prospecto de SOLU-CORTEF®. La frecuencia y/o la dosis de administración de hidrocortisona pueden modificarse según la evaluación del paciente. En ciertas realizaciones, la hidrocortisona se administra por inyección intravenosa, por infusión intravenosa, por inyección intramuscular o por vía oral. En determinadas realizaciones, la hidrocortisona se administra en una cantidad de aproximadamente 100 a 500 mg. En ciertas

realizaciones, la dosis puede repetirse a intervalos de 2, 4 o 6 horas. En ciertas realizaciones, la hidrocortisona se administra en una cantidad de aproximadamente 800 mg durante una semana seguida de 320 mg en días alternos durante un mes.

[090] En determinadas realizaciones, la dosis inicial de hidrocortisona en pacientes pediátricos es de 0,56 a 8 mg/kg/día en tres o cuatro dosis divididas (20 a 240 mg/m² bsa/día).

[091] En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, la triamcinolona se administra de acuerdo con las dosis y los programas de dosificación conocidos en la materia, por ejemplo, como se informa en el prospecto de la triamcinolona. Por ejemplo, consulte el prospecto de la INYECCIÓN KENALOG®-40. La frecuencia y/o la dosis de administración de triamcinolona pueden modificarse según la evaluación del paciente. En ciertas realizaciones, la triamcinolona se administra por inyección intravenosa o por inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, la triamcinolona se administra en una cantidad de aproximadamente 2,5 a 100 mg. En ciertas realizaciones, la triamcinolona se administra en una cantidad de aproximadamente 20 mg o menos por día. En ciertas realizaciones, la triamcinolona se administra en una cantidad de aproximadamente 40 mg a 80 mg por día. En ciertas realizaciones, la triamcinolona se administra en una cantidad de aproximadamente 40 mg a 100 mg por día. En ciertas realizaciones, la triamcinolona se administra en una cantidad de aproximadamente 60 mg por día.

[092] En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, la betametasona se administra de acuerdo con las dosis y los programas de dosificación conocidos en la materia. Por ejemplo, ver prospectos de CELESTONE® SOLUSPAN®. La frecuencia y/o la dosis de administración de betametasona pueden modificarse según la evaluación del paciente.

[093] En determinadas realizaciones, la betametasona se administra por vía parenteral en una cantidad de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 9,0 mg por día. En ciertas realizaciones, la betametasona se administra como una inyección intramuscular en una cantidad de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 9,0 mg por día.

[094] En determinadas realizaciones, la betametasona se administra en dosis diarias de 30 mg durante una semana seguida de 12 mg, en días alternos durante 1 mes.

[095] En ciertas realizaciones, la betametasona se administra en pacientes pediátricos en

una dosis inicial de 0,02 a 0,3 mg/kg/día, administrada en tres o cuatro dosis divididas (0,6 a 9 mg/m² bsa/día).

Antagonistas del receptor de IL-1

[096] En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, se administra un antagonista del receptor de IL-1β de acuerdo con las dosis y los programas de dosificación conocidos en la materia, por ejemplo, como se informa en el prospecto de anakinra. La frecuencia y/o la dosis de administración de un antagonista del receptor de IL-1β puede modificarse en función de la evaluación del paciente. En una realización, el antagonista del receptor de IL-1β es anakinra, por ejemplo, KINERET® (Amgen).

[097] En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, anakinra se administra de acuerdo con las dosis y los programas de dosificación conocidos en la materia, por ejemplo, como se informa en el prospecto de anakinra. Por ejemplo, consulte los prospectos del paquete para la inyección de KINERET® (anakinra), para uso subcutáneo (Amgen). La frecuencia y/o la dosis de administración de anakinra pueden modificarse según la evaluación del paciente.

[098] En ciertas realizaciones, la anakinra se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg por día como inyección subcutánea. En algunas realizaciones, la anakinra se administra diariamente en una cantidad de aproximadamente 100 mg como inyección subcutánea. En otras realizaciones, la anakinra se administra en días alternos en una cantidad de aproximadamente 100 mg como inyección subcutánea.

Bloqueadores de IL-1β

[099] En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, se administra un bloqueador de IL-1β de acuerdo con las dosis y los programas de dosificación conocidos en la materia, por ejemplo, como se informa en el prospecto de canakinumab. La frecuencia y/o la dosis de administración de un bloqueador de IL-1β pueden modificarse según la evaluación del paciente. En una realización, el bloqueador de IL-1β es canakinumab, por ejemplo, ILARIS® (Novartis).

[0100] En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, canakinumab se administra de acuerdo con las dosis y los programas de dosificación conocidos en la materia, por ejemplo, como se informa en el prospecto de canakinumab. Por ejemplo,

consulte los prospectos de ILARIS® (canakinumab) para inyección, para uso subcutáneo (Novartis). La frecuencia y/o la dosis de administración de canakinumab pueden modificarse según la evaluación del paciente.

En determinadas realizaciones, canakinumab se administra en una cantidad de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg cada 4 semanas como inyección subcutánea. En algunas realizaciones, canakinumab se administra en una cantidad de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg cada 8 semanas como inyección subcutánea.

Métodos

[0101] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden 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 . En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden 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 . En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para tratar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden 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 . En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para prevenir la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden 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 . En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para controlar la

hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden 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 . En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto I para el uso en métodos para mejorar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden 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 . En una realización, el agonista del receptor de glucocorticoides es prednisona, prednisolona, metilpredisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona. En una realización, el agonista del receptor de glucocorticoides es prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona. En una realización, el antagonista del receptor de IL-1 es anakinra. En una realización, el bloqueador de IL-1 β es canakinumab.

[0102] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para tratar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para prevenir la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad

terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de manejo de la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1, para usar en métodos para mejorar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona. En una realización del presente documento, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En una realización del presente documento, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto I para el

uso en métodos para tratar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto I para el uso en métodos para tratar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para prevenir la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para prevenir la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para controlar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para controlar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para mejorar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los

métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En una realización, el cáncer es un cáncer hematológico. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para mejorar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En una realización, el cáncer es un cáncer hematológico. En una realización, el cáncer hematológico es leucemia. En una realización, la leucemia es leucemia mieloide aguda (LMA). En ciertas realizaciones, la LMA es LMA recurrente o resistente.

[0103] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para tratar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto I para usar en métodos para prevenir la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de manejo de la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente

eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1, para usar en métodos para mejorar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización, el cáncer es un cáncer hematológico. En una realización, el cáncer hematológico es leucemia. En una realización, la leucemia es leucemia mieloide aguda (LMA). En ciertas realizaciones, la LMA es LMA recurrente o resistente.

[0104] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de canakinumab. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de canakinumab. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para tratar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de canakinumab. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto I para usar en métodos para prevenir la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de canakinumab. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de manejo de la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de canakinumab. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para mejorar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos

comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de canakinumab.

[0105] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, gestionar y/o mejorar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra y una cantidad terapéuticamente eficaz de vasopresor. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra y una cantidad terapéuticamente eficaz de vasopresor. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para tratar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra y una cantidad eficaz de vasopresor. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto I para el uso en métodos para prevenir la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra y una cantidad eficaz de vasopresor. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para controlar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra y una cantidad terapéuticamente eficaz del vasopresor. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para mejorar la hipotensión relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra y una cantidad eficaz de vasopresor. En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar al paciente un único vasopresor de dosis baja. En una realización, los métodos proporcionados en el

presente documento comprenden la administración al paciente de uno o más vasopresores en dosis altas. Los ejemplos no limitantes de vasopresores incluyen epinefrina, isoproterenol, fenilefrina, norepinefrina, dobutamina, efedrina, droxidopa, dopamina y otros conocidos en la materia. En la Tabla II se proporcionan dosis altas ejemplares de vasopresores:

Tabla II: Vasopresores de Alta Dosis (Todas las Dosis son Requeridas por ≥ 3 horas)

Vasopresor	Dosis
Monoterapia con norepinefrina	≥ 20 mcg/min
Monoterapia con dopamina	≥ 10 μ g/kg/min
Monoterapia con fenilefrina	≥ 200 mcg/min
Monoterapia con epinefrina	≥ 10 μ g/min
Si toma vasopresina	Equivalente de vasopresina + norepinefrina de ≥ 10 μ g/min*
Si toma vasopresores combinados (no vasopresina)	Equivalente de norepinefrina de ≥ 20 μ g/min*

* Ecuación equivalente del vasopresor del ensayo VASST: dosis equivalente de norepinefrina = [norepinefrina (μ g/min)/2] + [dopamina (μ g/kg/min)/2] + [epinefrina (μ g/min)] + [fenilefrina (μ g/min)) /10]. Lee *et al. Sangre* 2014;124(2): 188-195.

[0106] En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden tratar, prevenir, controlar y/o mejorar la hipotensión, que es hipotensión de grado 2. En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden tratar, prevenir, controlar y/o mejorar la hipotensión que es hipotensión de grado ≥ 3 .

[0107] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, gestionar y/o mejorar la hipotensión de grado 2 relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de la hipotensión de grado 2 relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1

para el uso en métodos para tratar la hipotensión de grado 2 relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto I para el uso en métodos para prevenir la hipotensión de grado 2 relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de manejo de la hipotensión de grado 2 relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para mejorar la hipotensión de grado 2 relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En determinadas realizaciones, los métodos comprenden, además, la administración de dexametasona.

[0108] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, gestionar y/o mejorar la hipotensión de grado ≥ 3 relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, una cantidad eficaz de anakinra y una cantidad terapéuticamente eficaz de vasopresor. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar la hipotensión de grado ≥ 3 relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto 1, una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra y una cantidad terapéuticamente eficaz de vasopresor. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para tratar la hipotensión de grado ≥ 3 relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra y una cantidad terapéuticamente eficaz de vasopresor. En una realización del presente documento,

se proporciona el Compuesto I para el uso en métodos para prevenir la hipotensión de grado ≥ 3 relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra y una cantidad terapéuticamente eficaz de vasopresor. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para controlar la hipotensión de grado ≥ 3 relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra y una cantidad terapéuticamente eficaz de vasopresor. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para mejorar la hipotensión de grado ≥ 3 relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra y una cantidad terapéuticamente eficaz de vasopresor. En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar al paciente un único vasopresor de dosis baja. En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración al paciente de uno o más vasopresores en dosis altas. En una realización, el vasopresor se selecciona de epinefrina, isoproterenol, fenilefrina, norepinefrina, dobutamina, efedrina, droxidopa, dopamina y otros conocidos en la materia.

[0109] En una realización, el cáncer es un cáncer hematológico. En una realización, el cáncer hematológico es leucemia. En una realización, la leucemia es leucemia mieloide aguda (LMA). En ciertas realizaciones, la LMA es LMA recurrente o resistente.

[0110] Se sabe que el compuesto 1 promueve la ubiquitinación y la degradación de la transición de fase 1 de G1 a S (GSPT 1), un factor de terminación de la traducción de proteínas, lo que da como resultado la activación de la respuesta integrada al estrés (RIE), la inhibición de la descomposición mediada por tonterías y la inducción de la apoptosis. Sin desear limitarse a ninguna teoría, la degradación de GSPT-1 por el Compuesto 1 induce la activación de la vía de control general no desrepresible 2 (GCN2) que conduce a la regulación al alza de la pro-interleucina-1 β (pro-IL-1 β) y la activación de la caspasa 8. La caspasa 8 activada procesa la pro-

IL-1 β , independientemente de la caspasa 1, lo que da como resultado la liberación de interleucina-1 β (IL-1 β) y la respuesta inflamatoria subsiguiente, incluida la hipotensión.

[0111] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos que suprimen la inducción de interleucina-1 β (IL-1 β) mediada por el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden 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 . En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos que suprimen la inducción de interleucina-1 β (IL-1 β) mediada por el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden 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 . En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto I para el uso en métodos que suprimen la inducción de interleucina-1 β (IL-1 β) mediada por el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor de glucocorticoides. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos que suprimen la inducción de interleucina-1 β (IL-1 β) mediada por el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de la interleucina-1. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto I para el uso en métodos que suprimen la inducción de interleucina-1 β (IL-1 β) mediada por el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un bloqueador de interleucina-1 β . En una realización, el agonista del receptor de glucocorticoides es prednisona, prednisolona, metilpredisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona. En una realización, el agonista del receptor de glucocorticoides es prednisona, prednisolona, metilpredisona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona. En una

realización, el antagonista del receptor de IL 1 es anakinra. En una realización, el bloqueador de IL-1 β es canakinumab.

[0112] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos que suprimen la inducción de interleucina-1 β (IL-1 β) mediada por el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos que suprimen la inducción de interleucina-1 β (IL-1 β) mediada por el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona. En otra realización, en el presente documento se proporcionan métodos que suprimen la inducción de interleucina-1 β (IL-1 β) mediada por el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En otra realización, en el presente documento se proporcionan métodos que suprimen la inducción de interleucina-1 β (IL-1 β) mediada por el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En otra realización, en el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos que suprimen la inducción de interleucina-1 β (IL-1 β) mediada por el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o

betametasona. En una realización del presente documento, se proporcionan métodos que suprimen la inducción de interleucina-1 β (IL-1 β) mediada por el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos que suprimen la inducción de interleucina-1 β (IL-1 β) mediada por el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporcionan métodos que suprimen la inducción de interleucina-1 β (IL-1 β) mediada por el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de canakinumab. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos que suprimen la inducción de interleucina-1 β (IL-1 β) mediada por el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de canakinumab. En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento suprimen la inducción de IL-1 β mediada por el Compuesto 1 en aproximadamente un 10 % o más. En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento suprimen la inducción de IL-1 β mediada por el Compuesto 1 en aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 90 % o más. En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento suprimen la inducción de IL-1 β mediada por el Compuesto 1 en aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %. En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento suprimen la inducción de IL-1 β mediada por el Compuesto 1 sin alterar la velocidad ni la profundidad de la destrucción de células cancerosas por el Compuesto 1. En una realización, el cáncer es un cáncer hematológico. En una realización, el cáncer hematológico es leucemia. En una realización, la leucemia es LMA. En ciertas realizaciones, la LMA es LMA recurrente o resistente.

[0113] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un

paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor de glucocorticoides. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor de glucocorticoides. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto I para el uso en métodos para tratar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de los receptores de glucocorticoides. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para prevenir una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de los receptores de glucocorticoides. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto I para el uso en métodos de manejo de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de los receptores de glucocorticoides. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para mejorar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de los receptores de glucocorticoides. En una realización, el glucocorticoide es prednisona, prednisolona, metilpredisona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona. En una realización, el glucocorticoide es prednisona, prednisolona, metilpredisona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona.

[0114] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un

paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de IL-1. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de IL-1. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para tratar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un Antagonista del receptor de IL-1. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto I para el uso en métodos para prevenir una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un Antagonista del receptor de IL-1. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de manejo de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un Antagonista del receptor de IL-1. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para mejorar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un Antagonista del receptor de IL-1. En una realización, el antagonista del receptor de IL-1 es anakinra.

[0115] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un bloqueador de IL-1 β . En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1

para el uso en métodos de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un bloqueador de IL-1 β . En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto I para el uso en métodos para tratar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un bloqueador de IL-1 β . En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para prevenir una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un bloqueador de IL-1 β . En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto I para el uso en métodos de manejo de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un bloqueador de IL-1 β . En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para mejorar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un bloqueador de IL-1 β . En una realización, el bloqueador de IL-1 β es canakinumab.

[0116] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona. En una realización del presente documento, se

proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para prevenir una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de manejo de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para mejorar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona. En otras realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar, prevenir, gestionar y/o mejorar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En otras realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar, prevenir, gestionar y/o mejorar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En otras realizaciones, en el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona,

hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En otras realizaciones, en el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En otras realizaciones, se proporciona en el presente documento el Compuesto I para el uso en métodos para tratar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En otras realizaciones, se proporciona en el presente documento el Compuesto I para el uso en métodos para tratar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En otras realizaciones, se proporciona en el presente documento el Compuesto 1 para el uso en métodos para prevenir una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En otras realizaciones, se proporciona en el presente documento el Compuesto 1 para el uso en métodos para prevenir una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En otras realizaciones, se proporciona en el presente documento el Compuesto 1 para el uso en métodos de manejo de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona,

metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En otras realizaciones, se proporciona en el presente documento el Compuesto 1 para el uso en métodos de manejo de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En otras realizaciones, se proporciona en el presente documento el Compuesto 1 para el uso en métodos para mejorar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En otras realizaciones, se proporciona en el presente documento el Compuesto 1 para el uso en métodos para mejorar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En una realización, el cáncer es un cáncer hematológico. En una realización, el cáncer hematológico es leucemia. En una realización, la leucemia es leucemia mieloide aguda (LMA). En ciertas realizaciones, la LMA es LMA recurrente o resistente.

[0117] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para usar métodos de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto I para usar métodos de tratamiento de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una

cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para usar métodos de prevención de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para usar métodos de manejo de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para usar métodos para mejorar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de anakinra. En una realización, el cáncer es un cáncer hematológico. En una realización, el cáncer hematológico es leucemia. En una realización, la leucemia es leucemia mieloide aguda (LMA). En ciertas realizaciones, la LMA es LMA recurrente o resistente.

[0118] En una realización del presente documento, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de canakinumab. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención, manejo y/o mejora de una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de canakinumab. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para tratar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de canakinumab. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para prevenir una respuesta inflamatoria

relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de canakinumab. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para controlar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de canakinumab. En una realización del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para mejorar una respuesta inflamatoria relacionada con el Compuesto 1 en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de canakinumab. En una realización, el cáncer es un cáncer hematológico. En una realización, el cáncer hematológico es leucemia. En una realización, la leucemia es leucemia mieloide aguda (LMA). En ciertas realizaciones, la LMA es LMA recurrente o resistente.

[0119] También se proporciona en el presente documento el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento de cualquier enfermedad proporcionada en el presente documento relacionada con el Compuesto 1, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier agonista del receptor de glucocorticoides, interleucina-1 antagonista del receptor o bloqueador de la interleucina-1 β descrito en el presente documento.

[0120] En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden, además, la administración de un agente adicional seleccionado entre inhibidores de JAK, inhibidores de FLT3, inhibidores de mTOR, inhibidores de espliceosoma, inhibidores de BET, inhibidores de SMG1, inhibidores de ERK, inhibidores de LSD1, miméticos de BH3, inhibidores de topoisomerasa e inhibidores de RTQ.

[0121] En ciertas realizaciones, los pacientes con cáncer en los métodos proporcionados en el presente documento son aquellos que han sido tratados previamente por cáncer pero que no responden a las terapias contra el cáncer, así como aquellos que no han sido tratados previamente. También se incluyen métodos para tratar pacientes independientemente de la edad del paciente, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de

edad. Además, se incluyen métodos para tratar a pacientes que se han sometido a cirugía en un intento de tratar el cáncer en cuestión, así como a aquellos que no lo han hecho. Debido a que los pacientes con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento dado a un paciente puede variar, dependiendo de su pronóstico. El médico experto podrá determinar fácilmente sin experimentación indebida agentes secundarios específicos, tipos de cirugía y tipos de terapia estándar no basada en fármacos que pueden usarse de forma eficaz para tratar a un paciente individual con cáncer.

[0122] En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido o un cáncer hematológico. En determinadas realizaciones, el cáncer es independiente de la interleucina-3 (IL-3). En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En ciertas realizaciones, el tumor sólido es metastásico. En ciertas realizaciones, el tumor sólido es resistente a fármacos.

[0123] En ciertas realizaciones, cáncer se refiere a una enfermedad de los tejidos de la piel, órganos, sangre y vasos. En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido, que incluye, entre otros, cánceres de vejiga, hueso, sangre, cerebro, mama, cuello uterino, tórax, colon, endometrio, esófago, ojo, cabeza, riñón, hígado, linfa ganglios, pulmón, boca, cuello, ovarios, páncreas, próstata, recto, estómago, testículos, garganta y útero. Los cánceres específicos incluyen, entre otros, malignidad avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebrales múltiples, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal, incluidos las fases 3 y 4, carcinoma colorrectal no resecable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda de cariotipo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células T, Linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular de bajo grado, melanoma maligno, mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejidos blandos, esclerodermia, vasculitis cutánea, células de Langerhans histiocitosis, leiomiomasarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata resistente a hormonas, sarcoma de tejido blando de alto riesgo resecado, carcinoma hepatocelular irresecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer de

trompa de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico en fase IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a las hormonas, cáncer de próstata insensible a la quimioterapia, carcinoma, incluido el carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides y carcinoma medular de tiroides, y leiomioma.

[0124] En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido, que incluye, entre otros, cánceres de piel, sistema nervioso central, tejido blando, glándula salival, ovario, riñón, pulmón, hueso, estómago, endometrio, páncreas, tracto urinario, tiroides, tracto aerodigestivo superior, mama, intestino grueso, esófago, próstata, hígado, ganglios autónomos y mesotelioma pleural maligno.

[0125] En ciertas realizaciones, el tumor sólido es carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer de ovario o glioblastoma.

[0126] En determinadas realizaciones, el tumor sólido es cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer gastrointestinal, cáncer de pulmón, tumor neuroendocrino (TNE) o carcinoma de células renales (CCR).

[0127] En ciertas realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico. En ciertas realizaciones, el cáncer hematológico es metastásico. En determinadas realizaciones, el cáncer hematológico es resistente a fármacos al menos a una terapia anticancerosa. En ciertas realizaciones, el cáncer hematológico es recurrente o resistente al menos a una terapia contra el cáncer.

[0128] En una realización, el cáncer hematológico es mieloma múltiple (MM). En una realización, el cáncer hematológico es MM recurrente/resistente (R/R). En una realización, el paciente que tiene MM R/R tiene función renal alterada.

[0129] En una realización, el cáncer hematológico es leucemia mielógena aguda (LMA). En una realización, el cáncer hematológico es leucemia linfocítica aguda (LLA). En una realización, el cáncer hematológico es leucemia de células T adultas. En una realización, el cáncer hematológico es leucemia linfocítica crónica (LLC). En una realización, el cáncer hematológico es leucemia de células pilosas. En una realización, el cáncer hematológico es mielodisplasia. En una realización, el cáncer hematológico es un trastorno mieloproliferativo o una neoplasia mieloproliferativa (NMP). En una realización, el cáncer hematológico es leucemia mielógena crónica (LMC). En una realización, el cáncer hematológico es el síndrome

mielodisplásico (SMD). En una realización, el cáncer hematológico es la leucemia del virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1). En una realización, el cáncer hematológico es mastocitosis. En una realización, el cáncer hematológico es leucemia linfoblástica aguda de células B. En una realización, el cáncer hematológico es LLC.

[0130] En una realización, el cáncer hematológico se selecciona de linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma inmunoblástico de células B, linfoma de células pequeñas no escindidas, leucemia/linfoma del virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), linfoma de células del manto (LCM), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma relacionado con el SIDA, linfoma folicular, linfoma linfocítico pequeño, linfoma de células B grandes ricas en histiocitos/células T, linfoma transformado, linfoma de células B grandes mediastínico (tímico) primario, linfoma de zona marginal esplénico, transformación de Richter, linfoma de zona marginal ganglionar y linfoma de células B grandes positivo para ALK en un sujeto. En una realización, el cáncer hematológico es LH. En una realización, el cáncer hematológico es LNH. En una realización, el cáncer hematológico es un linfoma indolente que incluye, por ejemplo, LDCBG, linfoma folicular y linfoma de la zona marginal.

[0131] En una realización, el cáncer hematológico es leucemia. En una realización, la leucemia es leucemia mieloide aguda (LMA). En una realización, la LMA es LMA recurrente o resistente. En una realización, la LMA es una LMA recién diagnosticada. En otra realización, la LMA tiene la clasificación FAB M0/1. En otra realización, la LMA tiene la clasificación FAB M2. En otra realización, la LMA tiene la clasificación FAB M3. En otra realización, la LMA tiene la clasificación FAB M4. En otra realización, la LMA tiene la clasificación FAB M5. En una realización, la LMA es LMA con al menos una anomalía genética recurrente (por ejemplo, LMA con translocación entre los cromosomas 8 y 21; LMA con translocación o inversión en el cromosoma 16; LMA con translocación entre los cromosomas 9 y 11; LPA (M3) con translocación entre los cromosomas 15 y 17; LMA con translocación entre los cromosomas 6 y 9; LMA con translocación o inversión en el cromosoma 3); LMA (megacarioblástico) con una translocación entre los cromosomas 1 y 22; LMA con cambios relacionados con mielodisplasia; LMA relacionada con quimioterapia o radiación previas (por ejemplo, LMA relacionada con agentes alquilantes o LMA relacionada con inhibidores de la topoisomerasa II); LMA no clasificada de otra manera (por ejemplo, LMA que no entra en las categorías anteriores, es decir,

LMA mínimamente diferenciada (M0); LMA con maduración mínima (M1); LMA con maduración (M2); Leucemia mielomonocítica aguda (M4); Leucemia monocítica aguda leucemia (M5), leucemia eritroide aguda (M6), leucemia megacarioblástica aguda (M7); leucemia basofílica aguda; o panmielosis aguda con fibrosis); sarcoma mieloide (también conocido como sarcoma granulocítico, cloroma o mieloblastoma extramedular); o leucemias agudas indiferenciadas y bifenotípicas (también conocidas como leucemias agudas de fenotipo mixto). En una realización, la LMA se caracteriza por un alelo mutante de IDH2. En un aspecto de esta realización, el alelo mutante de IDH2 tiene una mutación R140X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140Q. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140W. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140L. En otro aspecto de esta realización, el alelo mutante de IDH2 tiene una mutación R172X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R172X es una mutación R172K. En otro aspecto de esta realización, la mutación R172X es una mutación R172G.

[0132] En una realización, la LMA es LMA recurrente después de un TCMH alogénico. En una realización, la LMA es una segunda o posterior LMA recurrente. En una realización, la LMA es resistente al tratamiento inicial de inducción o reinducción. En ciertas realizaciones, la LMA es resistente al menos a una terapia de inducción/reinducción o consolidación. En una realización, la LMA es recurrente o resistente después del agente hipometilante (AHM). Como se usa en este documento, el fracaso de AHM se define como la progresión primaria o la falta de beneficio clínico después de un mínimo de 6 ciclos o la incapacidad de tolerar AHM debido a la toxicidad. En una realización, la LMA tiene una recurrencia dentro de 1 año del tratamiento inicial (excluyendo la LMA con un estado de riesgo favorable).

[0133] En algunas realizaciones, los métodos comprenden la administración al sujeto del Compuesto 1 y dexametasona en combinación con un agente activo adicional en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o controlar la leucemia mieloide aguda.

[0134] En una realización, el cáncer hematológico es leucemia linfocítica aguda (LLA). En algunas realizaciones, LLA incluye leucemia que se origina en las células blásticas de la médula ósea (células B), el timo (células T) y los ganglios linfáticos. La LLA se puede clasificar de acuerdo con el esquema de clasificación morfológica franco-americana-británica (FAB) como

L1: linfoblastos de apariencia madura (células T o células pre-B), L2: linfoblastos inmaduros y pleomórficos (de formas diversas) (células T o precélulas B) y L3: linfoblastos (células B; células de Burkitt). En una realización, la LLA se origina en las células blásticas de la médula ósea (células B). En una realización, la LLA se origina en el timo (células T). En una realización, la LLA se origina en los ganglios linfáticos. En una realización, la LLA es de tipo L1 caracterizada por linfoblastos de apariencia madura (células T o precélulas B). En una realización, la LLA es de tipo L2 caracterizada por linfoblastos (células T o pre-B) inmaduros y pleomórficos (de formas diversas). En una realización, la LLA es de tipo L3 caracterizada por linfoblastos (células B, células de Burkitt). En ciertas realizaciones, la LLA es leucemia de células T. En una realización, la leucemia de células T es leucemia de células T periféricas. En otra realización, la leucemia de células T es leucemia linfoblástica de células T. En otra realización, la leucemia de células T es leucemia cutánea de células T. En otra realización, la leucemia de células T es leucemia de células T adultas. En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y dexametasona. En algunas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En algunas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto el Compuesto 1 y dexametasona, en combinación con un agente activo adicional en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o controlar la LLA. En otras realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto el Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona, en combinación con un agente activo adicional en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o manejar la LLA. En otras realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto el Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o

betametasona, en combinación con un agente activo adicional en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o gestionar la LLA.

[0135] En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y anakinra. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto el Compuesto 1 y anakinra, en combinación con un agente activo adicional en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o controlar la LLA.

[0136] En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y canakinumab. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto el Compuesto 1 y canakinumab, en combinación con un agente activo adicional en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o controlar la LLA.

[0137] En una realización, el cáncer hematológico es leucemia mielógena crónica (LMC) en un sujeto. Los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y dexametasona. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto el Compuesto 1 y dexametasona, en combinación con un agente activo adicional en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o controlar la LMC. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto el Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona, en combinación con un agente activo adicional en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o manejar LMC. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto el Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona, en combinación con un agente activo adicional en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o administrar LMC. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y anakinra. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto el Compuesto 1 y anakinra, en combinación con un agente activo adicional en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o controlar la LMC. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y canakinumab. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto el Compuesto 1 y canakinumab, en combinación con un agente activo adicional en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o controlar la LMC.

[0138] En una realización, el cáncer hematológico es leucemia linfocítica crónica (LLC) en un sujeto. Los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y dexametasona. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto el Compuesto 1 y dexametasona, en combinación con un agente activo adicional en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o controlar la LLC. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidroclotisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidroclotisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto el Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidroclotisona, cortisol, triamcinolona o betametasona, en combinación con un agente activo adicional en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o manejar LLC. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto el Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidroclotisona, cortisol, triamcinolona o betametasona, en combinación con un agente activo adicional en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o administrar LLC. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y anakinra. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto el Compuesto 1 y anakinra, en combinación con un agente activo adicional en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o controlar la LLC. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y canakinumab. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto el Compuesto 1 y canakinumab, en combinación con un agente activo adicional en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o controlar la LLC.

[0139] En una realización, el cáncer hematológico es el síndrome mielodisplásico (SMD). En una realización, el SMD es un SMD recurrente, resistente o refractario. En una realización, SMD es anemia resistente (AR); AR con sideroblastos anillados (ARSA); AR con exceso de blastos (AREB); citopenia resistente con displasia multilineal (CRDM), citopenia resistente con displasia unilineal (CRDU); síndrome mielodisplásico inclasificable (SMD-I), síndrome mielodisplásico asociado con una anomalía cromosómica del(5q) aislada, neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento o leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). En algunas realizaciones, el SMD es un SMD de muy bajo riesgo, de bajo riesgo, de riesgo intermedio, de alto riesgo o de muy alto riesgo. En una realización, el SMD es de muy bajo riesgo. En otra realización, el SMD es de bajo riesgo. En otra realización, el SMD es de riesgo intermedio. En otra realización, el SMD es de alto riesgo. En otra realización, el SMD es un SMD de muy alto riesgo. En una realización, el SMD es un SMD de alto riesgo recurrente o resistente. En una realización, el SMD tiene una puntuación > 3,5 puntos en el Sistema de puntuación de pronóstico internacional revisado (IPSSR) (por ejemplo, IPSS-R de riesgo intermedio (en combinación con más del 10 % de blastos en la médula ósea o riesgo citogenético IPSS-R deficiente o muy deficiente), IPSS-R de alto riesgo y IPSS-R de muy alto riesgo). En una realización, el SMD no es adecuado para otras terapias establecidas (por ejemplo, trasplante o agente hipometilante). En algunas realizaciones, la SMD es una SMD primaria o de novo. En otras realizaciones, la SMD es una SMD secundaria. En una realización, el SMD es resistente al tratamiento inicial de inducción o reinducción. En determinadas realizaciones, el SMD es resistente al menos a una terapia de inducción/reinducción o consolidación. En ciertas realizaciones, los métodos para tratar, prevenir y/o controlar el SMD en un sujeto comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y dexametasona. En ciertas realizaciones, los métodos para tratar, prevenir y/o manejar el SMD en un sujeto comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En

ciertas realizaciones, los métodos para tratar, prevenir y/o manejar el SMD en un sujeto comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En ciertas realizaciones del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención y/o manejo de SMD en un sujeto, en donde el método comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En ciertas realizaciones del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención y/o manejo de SMD en un sujeto, en donde el método comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En ciertas realizaciones del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento de SMD en un sujeto, en donde el método comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona, o betametasona. En ciertas realizaciones del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento de SMD en un sujeto, en donde el método comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En ciertas realizaciones del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para prevenir el SMD en un sujeto, en donde el método comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona, o betametasona. En ciertas realizaciones del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para prevenir el SMD en un sujeto, en donde el método comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En ciertas realizaciones del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de manejo de SMD en un sujeto, en donde el método comprende el paso de administrar al sujeto

una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona, o betametasona. En ciertas realizaciones del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de manejo de SMD en un sujeto, en donde el método comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona o betametasona. En ciertas realizaciones, los métodos para tratar, prevenir y/o manejar el SMD en un sujeto comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y anakinra. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención y/o manejo de SMD en un sujeto comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y anakinra. En ciertas realizaciones del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para tratar el SMD en un sujeto, en donde el método comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y anakinra. En ciertas realizaciones, se proporciona en el presente documento el Compuesto 1 para el uso en métodos para prevenir el SMD en un sujeto, en donde el método comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y anakinra. En ciertas realizaciones del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de manejo de SMD en un sujeto, en donde el método comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y anakinra. En determinadas realizaciones, los métodos para tratar, prevenir y/o controlar el SMD en un sujeto comprenden el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y canakinumab. En ciertas realizaciones del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos de tratamiento, prevención y/o manejo de SMD en un sujeto, en donde el método comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y canakinumab. En ciertas realizaciones del presente documento, se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para tratar el SMD en un sujeto, en donde el método comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y canakinumab. En ciertas realizaciones, se proporciona en el presente documento el Compuesto 1 para el uso en métodos para prevenir el SMD en un sujeto, en donde el método comprende el paso de

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y canakinumab. En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para el uso en métodos para controlar el SMD en un sujeto, en donde el método comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y canakinumab.

[0140] En una realización, el cáncer hematológico es una neoplasia mieloproliferativa. En una realización, la neoplasia mieloproliferativa es policitemia vera, trombocitemia primaria o esencial, mielofibrosis, leucemia mielógena crónica, leucemia neutrofílica crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia eosinofílica crónica o síndrome hipereosinofílico. En una realización, la neoplasia mieloproliferativa es policitemia vera, trombocitemia primaria o esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, mielofibrosis secundaria, mielofibrosis posterior a la policitemia vera, mielofibrosis posterior a la trombocitemia esencial, leucemia mielógena crónica, leucemia neutrofílica crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia eosinofílica crónica, o síndrome hipereosinofílico. En una realización, la neoplasia mieloproliferativa es policitemia vera. En una realización, la neoplasia mieloproliferativa es trombocitemia primaria o esencial. En una realización, la neoplasia mieloproliferativa es mielofibrosis. En una realización, la neoplasia mieloproliferativa es mielofibrosis primaria o idiopática. En una realización, la neoplasia mieloproliferativa es mielofibrosis secundaria. En una realización, la neoplasia mieloproliferativa es mielofibrosis posterior a la policitemia vera. En una realización, la neoplasia mieloproliferativa es mielofibrosis posterior a la trombocitemia esencial. En una realización, la neoplasia mieloproliferativa es leucemia mielógena crónica. En una realización, la neoplasia mieloproliferativa es leucemia neutrofílica crónica. En una realización, la neoplasia mieloproliferativa es leucemia mielomonocítica juvenil. En una realización, la neoplasia mieloproliferativa es leucemia eosinofílica crónica. En una realización, la neoplasia mieloproliferativa es un síndrome hipereosinofílico. En determinadas realizaciones, la neoplasia mieloproliferativa es independiente de la interleucina-3 (IL-3). En algunas realizaciones, la neoplasia mieloproliferativa se caracteriza por una mutación JAK, por ejemplo, una mutación V617, como V617F.

[0141] En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración intravenosa del Compuesto 1. En una realización, una

formulación del Compuesto 1 se disuelve en agua para formar una solución acuosa para la administración intravenosa, en los métodos proporcionados en el presente documento.

[0142] En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con insuficiencia renal. En ciertas realizaciones del presente documento, se proporcionan métodos para proporcionar ajustes de dosis apropiados para pacientes con insuficiencia renal debido a, entre otros, enfermedad, envejecimiento u otros factores del paciente.

[0143] En ciertas realizaciones, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 20 mg por día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 mg por día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg por día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 mg por día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 mg por día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg por día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg por día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg por día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 7 mg por día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg por día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 mg por día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg por día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 mg por día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 mg por día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 mg por día, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 10 mg por día, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 8,5 mg por día, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 8,1 mg por día, de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 10 mg por día o de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 5 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 20 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,05 a 20 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10

mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 7 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 10 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 8,5 mg

por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 8,1 mg por día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 10 mg por día o de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 5 mg por día.

[0144] En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9 o aproximadamente 10 mg por día. En algunas de tales realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,75, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6 o aproximadamente 7 mg por día. En algunas de tales realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,6, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,8, aproximadamente 2,4, aproximadamente 3, aproximadamente 3,6 mg o aproximadamente 4,5 mg por día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,1 mg por día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,2 mg por día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,5 mg por día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 1 mg por día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 2 mg por día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 3 mg por día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 4 mg por día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 4,5 mg por día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 5 mg por día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 6 mg por día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 7 mg por día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o

profilácticamente eficaz es de aproximadamente 8 mg por día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 9 mg por día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 10 mg por día.

[0145] En una realización, el rango de dosis diaria recomendada del Compuesto 1, para las condiciones descritas en el presente documento, se encuentra dentro del rango de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg por día, preferiblemente administrado como una dosis única una vez al día, o en dosis divididas a lo largo de un día. En algunas realizaciones, la dosificación oscila entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 10 mg por día. En otras realizaciones, la dosificación oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 mg por día. Las dosis específicas por día incluyen 0,1; 0,2; 0,5; 0,6; 1; 1,2; 1,5; 1,8; 2; 2,4; 2,5; 3; 3,5; 3,6; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 8,5; 9; 9,5 o 10 mg al día. En una realización, la dosis por día es de 0,1 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 0,2 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 0,5 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 0,6 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 1 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 1,2 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 1,5 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 1,8 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 2 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 2,4 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 2,5 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 3 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 3,5 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 3,6 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 4 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 4,5 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 5 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 5,5 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 6 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 6,5 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 7 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 7,5 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 8 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 8,5 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 9 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 9,5 mg por día. En una realización, la dosis por día es de 10 mg por día.

[0146] En una realización específica, la dosis inicial recomendada puede ser 0,1; 0,5; 0,6; 0,7; 1; 1,2; 1,5; 1,8; 2; 2,4; 2,5; 3; 3,5; 3,6; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5 o 7 mg por día. En otra realización, la dosificación inicial recomendada puede ser de 0,1; 0,5; 0,6; 1; 1,2; 1,8; 2; 2,4; 3; 3,6; 4; 4,5 o 5 mg al día. La dosis puede aumentarse a 7, 8, 9 o 10 mg/día.

[0147] En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 20 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 9 mg/kg/día, de 0,01 a aproximadamente 8 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 6 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg/kg/día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 20 mg/kg/día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 mg/kg/día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 9 mg/kg/día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de 0,01 a aproximadamente 8 mg/kg/día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 mg/kg/día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 6 mg/kg/día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg/día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4 mg/kg/día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 mg/kg/día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente

2 mg/kg/día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg/kg/día. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg/kg/día.

[0148] La dosis administrada también puede expresarse en unidades distintas de mg/kg/día. Por ejemplo, las dosis para administración parenteral se pueden expresar como mg/m²/día. Una persona con experiencia ordinaria en la materia sabría fácilmente cómo convertir dosis de mg/kg/día a mg/m²/día para dar la altura o el peso de un sujeto o ambos (ver, www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Por ejemplo, una dosis de 1 mg/kg/día para un ser humano de 65 kg es aproximadamente igual a 38 mg/m²/día.

[0149] En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática del compuesto en estado estacionario, que oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 500 µM, aproximadamente 0,002 a aproximadamente 200 µM, aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 µM, aproximadamente 0,01 a 50 µM, de 1 a 50 µM, de 0,02 a 25 µM, de 0,05 a 20 µM, de 0,1 a 20 µM, de 0,5 a 20 µM, o de 1 a 20 µM. En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática del compuesto en estado estacionario, que oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 500 µM, aproximadamente 0,002 a aproximadamente 200 µM, aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 µM, aproximadamente 0,01 a 50 µM, de 1 a 50 µM, de 0,02 a 25 µM, de 0,05 a 20 µM, de 0,1 a 20 µM, de 0,5 a 20 µM, o de 1 a 20 µM.

[0150] En otras realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática del compuesto en estado estacionario, que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 nM, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 nM o de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 nM. En otras realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática del compuesto en estado estacionario, que oscila entre aproximadamente 5 y aproximadamente 100 nM. En otras realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática del

compuesto en estado estacionario, que oscila entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 nM. En otras realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática del compuesto en estado estacionario, que oscila entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 nM. En otras realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática del compuesto en estado estacionario, que oscila entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50 nM. En otras realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática del compuesto en estado estacionario, que oscila entre aproximadamente 50 y aproximadamente 100 nM.

[0151] Como se usa en el presente documento, el término “concentración en plasma en estado estacionario” es la concentración alcanzada después de un período de administración de una formulación proporcionada en el presente documento. Una vez que se alcanza el estado estacionario, hay picos y valles menores en la curva dependiente del tiempo de la concentración plasmática de la forma sólida.

[0152] En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima (concentración máxima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 500 μM , aproximadamente 0,002 y aproximadamente 200 μM , aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 μM , aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 μM , de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 μM , de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 25 μM , de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 μM , de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 μM , de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 μM , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 μM . En determinadas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima (concentración máxima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 500 μM . En determinadas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima (concentración máxima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,002 y aproximadamente 200 μM . En determinadas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima (concentración máxima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,005 y

aproximadamente 100 μM . En determinadas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima (concentración máxima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 μM . En determinadas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima (concentración máxima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 μM . En determinadas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima (concentración máxima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 25 μM . En determinadas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima (concentración máxima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 20 μM . En determinadas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima (concentración máxima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 μM . En determinadas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima (concentración máxima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 μM . En determinadas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima (concentración máxima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 μM .

[0153] En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima (concentración mínima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 500 μM , aproximadamente 0,002 y aproximadamente 200 μM , aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 μM , aproximadamente 0,01 a 50 μM , de 1 a 50 μM , de 0,01 a 25 μM , de 0,01 a 20 μM , de 0,02 a 20 μM , de 0,02 a 20 μM , o de 0,01 a aproximadamente 20 μM . En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima (concentración mínima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 500 μM . En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es

suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima (concentración mínima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,002 y aproximadamente 200 μM . En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima (concentración mínima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 100 μM . En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima (concentración mínima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 μM . En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima (concentración mínima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 μM , aproximadamente entre 0,01 y aproximadamente 25 μM . En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima (concentración mínima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 μM . En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima (concentración mínima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 20 μM . En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima (concentración mínima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 20 μM . En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima (concentración mínima) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 μM .

[0154] En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrada es suficiente para proporcionar un área bajo la curva (ABC) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 100.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, desde aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 50.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, de aproximadamente 5000 a aproximadamente 25.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, o de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 10.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$. En determinadas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar un área bajo la curva (ABC) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 100.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$. En determinadas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es

suficiente para proporcionar un área bajo la curva (ABC) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 50.000 ng*h/ml. En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar un área bajo la curva (ABC) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 25.000 ng*h/ml. En determinadas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 administrado es suficiente para proporcionar un área bajo la curva (ABC) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 10 000 ng*h/ml.

[0155] En determinadas realizaciones, el paciente que se va a tratar con uno de los métodos proporcionados en el presente documento no ha sido tratado con terapia anticancerosa antes de la administración del Compuesto 1. En ciertas realizaciones, el paciente que se va a tratar con uno de los métodos proporcionados en el presente documento ha sido tratado con terapia anticancerígena antes de la administración del Compuesto 1. En ciertas realizaciones, el paciente que va a ser tratado con uno de los métodos proporcionados en el presente documento ha desarrollado resistencia al fármaco para la terapia anticancerígena.

[0156] Los métodos proporcionados en este documento abarcan el tratamiento de un paciente independientemente de la edad del paciente, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad.

[0157] El compuesto 1 se puede administrar una vez al día (QD) o dividirse en múltiples dosis diarias, como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID) y cuatro veces al día (QID). Además, la administración puede ser continua (es decir, diaria durante días consecutivos o todos los días), intermitente, por ejemplo, en ciclos (es decir, incluyendo días, semanas o meses de descanso sin medicamento). Como se usa en el presente documento, el término “diariamente” significa que un compuesto terapéutico se administra una o más veces al día, por ejemplo, durante un período de tiempo. El término “continuo” pretende significar que un compuesto terapéutico se administra diariamente durante un período ininterrumpido de al menos 10 días a 52 semanas. El término “intermitente” o “intermitentemente”, como se usa en este documento, significa detenerse y comenzar a intervalos regulares o irregulares. Por ejemplo, la administración intermitente del Compuesto 1 es la administración de uno a seis días por semana, la administración en ciclos (por ejemplo, la administración diaria durante uno a diez días consecutivos de un ciclo de 28 días, luego un período de descanso sin administración durante el

resto de los 28 días). ciclo diario; o administración diaria durante dos a ocho semanas consecutivas, luego un período de descanso sin administración hasta por una semana), o administración en días alternos. La terapia cíclica con el Compuesto 1 se analiza en otra parte del presente documento.

[0158] En algunas realizaciones, la frecuencia de administración está en el rango de una dosis diaria a una dosis mensual. En ciertas realizaciones, la administración es una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez cada dos días, dos veces por semana, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas. En una realización, el Compuesto 1 se administra una vez al día. En otra realización, el Compuesto 1 se administra dos veces al día. En otra realización más, el Compuesto 1 proporcionado en el presente documento se administra tres veces al día. En otra realización más, el Compuesto 1 proporcionado en el presente documento se administra cuatro veces al día. En otra realización más, el Compuesto 1 proporcionado en el presente documento se administra una vez cada dos días. En otra realización más, el Compuesto 1 proporcionado en el presente documento se administra dos veces por semana. En otra realización más, el Compuesto 1 proporcionado en el presente documento se administra una vez por semana. En otra realización más, el Compuesto 1 proporcionado en el presente documento se administra una vez cada dos semanas. En otra realización más, el Compuesto 1 proporcionado en el presente documento se administra una vez cada tres semanas. En otra realización más, el Compuesto 1 proporcionado en el presente documento se administra una vez cada cuatro semanas.

[0159] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se administra una vez al día desde un día hasta seis meses, desde una semana hasta tres meses, desde una semana hasta cuatro semanas, desde una semana hasta tres semanas o desde una semana hasta dos semanas. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se administra una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas. En una realización, el Compuesto 1 se administra una vez al día durante 1 día. En una realización, el Compuesto 1 se administra una vez al día durante 2 días. En una realización, el Compuesto 1 se administra una vez al día durante 3 días. En una realización, el Compuesto 1 se administra una vez al día durante 4 días. En una realización, el Compuesto 1 se administra una vez al día durante 5 días. En una realización, el Compuesto 1 se administra una vez al día durante 6 días. En una realización, el Compuesto 1 se administra una vez al día durante

una semana. En una realización, el Compuesto 1 se administra una vez al día durante un máximo de 10 días. En otra realización, el Compuesto 1 se administra una vez al día durante dos semanas. En otra realización más, el Compuesto 1 se administra una vez al día durante tres semanas. En otra realización más, el Compuesto 1 se administra una vez al día durante cuatro semanas.

Terapia de combinación

[0160] En una realización, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilpredisona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona), un antagonista del receptor de IL-1 β (por ejemplo, anakinra) o un bloqueador de interleucina-1 β (por ejemplo, canakinumab), se administran en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados de inhibidores de JAK, inhibidores de FLT3, inhibidores de mTOR, inhibidores de espliceosoma, inhibidores de BET, inhibidores de SMG1, inhibidores de ERK, inhibidores de LSD1, miméticos de BH3, topoisomerasa inhibidores e inhibidores de RTQ, y opcionalmente en combinación con radioterapia, transfusiones de sangre o cirugía a un paciente con cáncer. En una realización, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilpredisona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona), un antagonista del receptor de IL-1 β (por ejemplo, anakinra) o un bloqueador de interleucina-1 β (por ejemplo, canakinumab), se administran en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados de inhibidores de JAK, inhibidores de FLT3, inhibidores de mTOR, inhibidores de espliceosoma, inhibidores de BET, inhibidores de SMG1, inhibidores de ERK, inhibidores de LSD1, miméticos de BH3, topoisomerasa inhibidores e inhibidores de RTQ, y opcionalmente en combinación con radioterapia, transfusiones de sangre o cirugía a un paciente con cáncer. En el presente documento se describen ejemplos de agentes activos adicionales.

[0161] En una realización, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilpredisona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona), un antagonista del receptor de IL-1 β (por ejemplo, anakinra) o un bloqueador de interleucina-1 β (por ejemplo, canakinumab), se administran en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados de inhibidores de JAK, inhibidores de FLT3, inhibidores de mTOR, inhibidores de espliceosoma, inhibidores de

BET, inhibidores de SMG1, inhibidores de ERK, inhibidores de LSD1, miméticos de BH3, topoisomerasa inhibidores e inhibidores de RTQ, y opcionalmente en combinación con radioterapia, transfusiones de sangre o cirugía a un paciente con cáncer. En el presente documento se describen ejemplos de agentes activos adicionales. En una realización, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilpredisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona), un antagonista del receptor de IL-1 β (por ejemplo, anakinra) o un bloqueador de interleucina-1 β (por ejemplo, canakinumab), se administran en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados de inhibidores de JAK, inhibidores de FLT3, inhibidores de mTOR, inhibidores de espliceosoma, inhibidores de BET, inhibidores de SMG1, inhibidores de ERK, inhibidores de LSD1, miméticos de BH3, inhibidores de topoisomerasa, e inhibidores de RTQ, y opcionalmente en combinación con radioterapia, transfusiones de sangre o cirugía a un paciente con cáncer. En el presente documento se describen ejemplos de agentes activos adicionales.

[0162] Como se usa en el presente documento, el término “en combinación” incluye el uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). Sin embargo, el uso del término “en combinación” no restringe el orden en que se administran las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) a un paciente con una enfermedad o trastorno. Por ejemplo, “en combinación” puede incluir la administración como una mezcla, la administración simultánea usando formulaciones separadas y la administración consecutiva en cualquier orden. “Consecutivo” significa que ha pasado un tiempo específico entre la administración de los principios activos. Por ejemplo, “consecutivo” puede ser que hayan pasado más de 10 minutos entre la administración de los agentes activos por separado. El período de tiempo puede ser entonces más de 10 minutos, más de 30 minutos, más de 1 hora, más de 3 horas, más de 6 horas o más de 12 horas. Por ejemplo, se puede administrar una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como el Compuesto 1 proporcionado en el presente documento) antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas). horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), de forma concomitante o posterior a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45

minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración de una terapia adicional (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) al sujeto. La terapia triple también se contempla en el presente documento.

[0163] En una realización, la administración del Compuesto 1, un agonista del receptor de glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilpredisona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona), un antagonista del receptor de IL-1 (por ejemplo, anakinra) o un bloqueador de interleucina-1 β (por ejemplo, canakinumab) y uno o más agentes activos adicionales para un paciente pueden administrarse simultánea o secuencialmente por la misma vía de administración o por vías diferentes. En una realización, la administración del Compuesto 1, un agonista del receptor de glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilpredisona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona), un antagonista del receptor de IL-1 (por ejemplo, anakinra), o un bloqueador de interleucina-1 β (por ejemplo, canakinumab), y uno o más agentes activos adicionales para un paciente pueden presentarse simultánea o secuencialmente por la misma vía de administración o por vías diferentes. La idoneidad de una ruta particular de administración empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de entrar en el torrente sanguíneo) y del cáncer que se está tratando.

[0164] En una realización, la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilpredisona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona), un antagonista del receptor de interleucina-1 (por ejemplo, anakinra) o un bloqueador de interleucina-1 β (por ejemplo, canakinumab) a un paciente, puede ocurrir simultánea o secuencialmente por la misma o diferentes vías de administración. En una realización, la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilpredisona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona), un antagonista del receptor de interleucina-1 (por ejemplo, anakinra), o un bloqueador de interleucina-1 β (por ejemplo, canakinumab) a un paciente, puede ocurrir simultánea o secuencialmente por la misma o diferentes vías de administración. La idoneidad de

una ruta particular de administración empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de entrar en el torrente sanguíneo) y del cáncer que se está tratando.

[0165] La vía de administración del Compuesto 1 es independiente de la vía de administración de un agonista del receptor de glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilpredisolona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona), un antagonista del receptor de interleucina-1 (por ejemplo, anakinra), o un bloqueador de la interleucina-1 β (por ejemplo, canakinumab) y una terapia adicional. La vía de administración del Compuesto 1 es independiente de la vía de administración de un agonista del receptor de glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilpredisolona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona), un antagonista del receptor de interleucina-1 (por ejemplo, anakinra), o un bloqueador de la interleucina-1 β (por ejemplo, canakinumab), y una terapia adicional. Por lo tanto, en una realización, el Compuesto 1 se administra por vía intravenosa, un agonista del receptor de glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilpredisona, hidrocortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona), un antagonista del receptor de interleucina-1 (por ejemplo, anakinra), o un bloqueador de la interleucina-1 β (por ejemplo, canakinumab), puede administrarse por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por inhalación, vaginal, intraocular, vía local administración por catéter o endoprótesis, por vía subcutánea, intraadiposal, intraarticular, intratecal o en una forma de dosificación de liberación lenta y la terapia adicional puede administrarse por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomalmente, vía inhalación, vía vaginal, intraocularmente, vía local de administración mediante catéter o endoprótesis, por vía subcutánea, intraadiposal, intraarticular, intratecal o en una forma de dosificación de liberación lenta. En una realización, el Compuesto 1, un agonista del receptor de glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilpredisona, hidrocortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona), un antagonista del receptor de interleucina-1 (por ejemplo, anakinra) o un bloqueador de interleucina-1 β (por ejemplo, canakinumab) y una terapia adicional se administran por el mismo modo de administración, por vía IV. En otra realización,

el Compuesto 1 se administra por un modo de administración, por ejemplo, por vía IV, se administra un agonista del receptor de glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilpredisolona, hidro cortisona, cortisona, cortisol, triamcinolona, betametasona o dexametasona), por otro modo de administración, por ejemplo, por vía oral, y el agente adicional (un agente anticanceroso) se administra mediante otro modo de administración, por ejemplo, por vía oral. En otra realización, el Compuesto 1 se administra mediante un modo de administración, por ejemplo, por vía IV, un antagonista del receptor de interleucina-1 (por ejemplo, anakinra) o un bloqueador de interleucina-1 β (por ejemplo, canakinumab), se administra mediante otro modo de administración, por ejemplo, por vía subcutánea, y el agente adicional (un agente anticanceroso) se administra mediante otro modo de administración, por ejemplo, por vía oral.

[0166] En una realización, el agente activo adicional se administra por vía intravenosa o subcutánea y una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 mg. a unos 200 mg. La cantidad específica del agente activo adicional dependerá del agente específico utilizado, el tipo de enfermedad que se está tratando y/o controlando, la gravedad y la fase de la enfermedad, y la cantidad del Compuesto 1 y cualquier agente activo adicional opcional administrado simultáneamente al paciente.

[0167] Se pueden usar uno o más ingredientes o agentes activos adicionales junto con el Compuesto 1 y un glucocorticoide en los métodos y composiciones proporcionados en el presente documento. Los agentes activos adicionales pueden ser moléculas grandes (por ejemplo, proteínas) o moléculas pequeñas (por ejemplo, moléculas inorgánicas, organometálicas u orgánicas sintéticas).

[0168] Los ejemplos de agentes activos de molécula grande incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento hematopoyético, citocinas y anticuerpos monoclonales y policlonales, en particular, anticuerpos terapéuticos contra antígenos del cáncer. Los agentes activos de molécula grande típicos son moléculas biológicas, tales como proteínas recombinantes o sintéticas o de origen natural. Las proteínas que son particularmente útiles en los métodos y composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen proteínas que estimulan la supervivencia y/o proliferación de células precursoras hematopoyéticas y células poiéticas inmunológicamente

activas *in vitro* o *in vivo*. Otras proteínas útiles estimulan la división y diferenciación de progenitores eritroides comprometidos en células *in vitro* o *in vivo*. Proteínas particulares incluyen, pero no se limitan a: interleucinas, tales como IL-2 (incluyendo IL-II recombinante (“IL2r”) y canarypox IL-2), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-I a, e interferón gamma-I b; GM-CSF y GM-CSF; y EPO.

[0169] En ciertas realizaciones, GM-CSF, G-CSF, SCF o EPO se administran por vía subcutánea durante aproximadamente cinco días en un ciclo de cuatro o seis semanas, en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 y aproximadamente 750 mg/m²/día, desde aproximadamente 25 a aproximadamente 500 mg/m²/día, de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 mg/m²/día, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg/m²/día. En determinadas realizaciones, el GM-CSF puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 500 mcg/m² por vía intravenosa durante 2 horas o de aproximadamente 5 a aproximadamente 12 mcg/m²/día por vía subcutánea. En ciertas realizaciones, G-CSF se puede administrar por vía subcutánea en una cantidad de aproximadamente 1 mcg/kg/día inicialmente y se puede ajustar dependiendo del aumento de los recuentos de granulocitos totales. La dosis de mantenimiento de G-CSF puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 300 (en pacientes más pequeños) o 480 mcg por vía subcutánea. En determinadas realizaciones, la EPO se puede administrar por vía subcutánea en una cantidad de 10.000 unidades 3 veces por semana.

[0170] Las proteínas particulares que pueden usarse en los métodos y composiciones incluyen, pero no se limitan a: filgrastim, que se vende en los Estados Unidos bajo el nombre comercial NEUPOGEN® (Amgen, Thousand Oaks, CA); sargramostim, que se vende en los Estados Unidos bajo el nombre comercial LEUKINE® (Immunex, Seattle, WA); y EPO recombinante, que se vende en los Estados Unidos bajo el nombre comercial EPOGEN® (Amgen, Thousand Oaks, CA).

[0171] Las formas recombinantes y mutadas de GM-CSF se pueden preparar como se describe en las patentes estadounidenses 5.391.485; 5.393.870; y 5.229.496; todos los cuales se incorporan en el presente documento como referencia. Las formas recombinantes y mutadas de G-CSF se pueden preparar como se describe en las patentes estadounidenses 4.810.643;

4.999.291; 5.528.823; y 5.580.755; la totalidad de los cuales se incorporan en el presente documento por referencia.

[0172] También se proporcionan para el uso en combinación con el Compuesto 1 proteínas nativas, de origen natural y recombinantes, además, se incluyen mutantes y derivados (por ejemplo, formas modificadas) de proteínas de origen natural que exhiben, *in vivo*, al menos parte de la actividad farmacológica de las proteínas en las que se basan. Los ejemplos de mutantes incluyen, pero no se limitan a, proteínas que tienen uno o más residuos de aminoácidos que difieren de los residuos correspondientes en las formas naturales de las proteínas. También abarcadas por el término “mutantes” están las proteínas que carecen de restos de carbohidrato normalmente presentes en sus formas naturales (por ejemplo, formas no glicosiladas). Los ejemplos de derivados incluyen, pero no se limitan a, derivados pegilados y proteínas de fusión, tales como proteínas formadas fusionando IgG1 o IgG3 a la proteína o porción activa de la proteína de interés. Ver, por ejemplo, Penichet, ML y Morrison, SL, *J. Métodos Inmunol.* 248:91-101 (2001).

[0173] Los anticuerpos que pueden usarse en combinación con el Compuesto 1 incluyen anticuerpos monoclonales y policlonales. Los ejemplos de anticuerpos incluyen, entre otros, trastuzumab (HERCEPTIN[®]), rituximab (RITUXAN[®]), bevacizumab (AVASTIN[™]), pertuzumab (OMNITARG[™]), tositumomab (BEXXAR[®]), edrecolomab (PANOREX[®]) y G250. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se combina con, o se usa en combinación con, anticuerpos anti-TNF- α y/o anticuerpos anti-EGFR, tales como, por ejemplo, ERBITUX[®] o panitumumab.

[0174] Los agentes activos de molécula grande se pueden administrar en forma de vacunas contra el cáncer. Por ejemplo, las vacunas que secretan o provocan la secreción de citoquinas tales como IL-2, G-CSF y GM-CSF pueden usarse en los métodos y composiciones farmacéuticas proporcionados. Ver, por ejemplo, Emens, LA, *et al*, *Curr. Opinion Mol. Ther.* 3(1):77-84 (2001).

[0175] También se pueden usar agentes activos adicionales que son moléculas pequeñas para aliviar los efectos adversos asociados con la administración del Compuesto 1. Sin embargo, como algunas moléculas grandes, se cree que muchas son capaces de proporcionar un efecto sinérgico cuando se administran con (por ejemplo, antes, después o simultáneamente) el

Compuesto 1. Los ejemplos de agentes activos adicionales de molécula pequeña incluyen, pero no se limitan a, agentes anticancerosos, antibióticos, agentes inmunosupresores y esteroides.

[0176] En ciertas realizaciones, el agente adicional es un inhibidor de HSP, un inhibidor de proteasoma, un inhibidor de FLT3 o un inhibidor de mTOR. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un inhibidor de la quinasa mTOR.

[0177] Los ejemplos de agentes anticancerígenos para usar dentro de los métodos descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a: acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramycin; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastato; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib (inhibidor de COX-2); clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; clofarabina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; Ara-C; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromar; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato de sodio; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiaurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofofina; iroplatino; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; omacetaxina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de

piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riborrina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; sorafenib; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptongrina; estreptozocina; sulfenuro; talisomicina; tecogalan sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorrubicina.

[0178] Otros fármacos anticancerosos que se incluirán dentro de los métodos del presente documento incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleukina; antagonistas de LLA-TQ; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética antidorsalizante-1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastato; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; inflar; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colimicina A; colimicina B; combretastatina A4; análogo de

combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatamo; cipemicina; ocfosfato de Ara-C; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diazicuona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dihidrotaxol; dioxamicina; difenilespiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemento; emite fur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfamo; herregulina; hexametilenbisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastato; imatinib (por ejemplo, GLEEVEC[®]); imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; 4-ipomeanol; iroplacto; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamellarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspín; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirímostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+pared celular de miobacterias sk; mopidamol; mostaza agente anticancerígeno; micaperóxido B; extracto de pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-

sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; oblimersen (GENASENSE®); O⁶-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristone; ondansetrón; ondansetrón; oracin; inductor oral de citoquinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosano polisulfato de sodio; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasomas; inmunomodulador basado en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohitukina; romurtide; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; santopin; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermín; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metioduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporquina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; estaño etil etiopurpurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina;

trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas de los receptores de uroquinasa; vaporeotida; variolina B; velaresol; veramina; verdines; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitamina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorbe; y zinostatina estimalamero.

[0179] En ciertas realizaciones, el agente adicional se selecciona de uno o más inhibidores de puntos de control. En una realización, se usa un inhibidor de punto de control en combinación con el Compuesto 1 en los métodos proporcionados en el presente documento. En otra realización, se usan dos inhibidores de puntos de control en combinación con el Compuesto 1 en los métodos proporcionados en el presente documento. En otra realización más, se usan tres o más inhibidores de puntos de control en combinación con el Compuesto 1 en los métodos proporcionados en el presente documento.

[0180] Como se usa en el presente documento, el término “inhibidor de punto de control inmunitario” o “inhibidor de punto de control” se refiere a moléculas que reducen, inhiben, interfieren o modulan total o parcialmente una o más proteínas de punto de control. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, las proteínas de punto de control regulan la activación o función de las células T. Se conocen numerosas proteínas de punto de control, como CTLA-4 y sus ligandos CD80 y CD86; y PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 (Pardoll, *Reseñas de la Naturaleza Cáncer*, **2012**, 12, 252-264). Estas proteínas parecen responsables de las interacciones inhibitoras o coestimuladoras de las respuestas de las células T. Las proteínas del punto de control inmunitario parecen regular y mantener la autotolerancia y la duración y amplitud de las respuestas inmunitarias fisiológicas. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios incluyen anticuerpos o se derivan de anticuerpos.

[0181] En una realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor de CTLA-4. En una realización, el inhibidor de CTLA-4 es un anticuerpo anti-CTLA-4. Los ejemplos de anticuerpos anti-CTLA-4 incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes estadounidenses Nos: 5.811.097; 5.811.097; 5.855.887; 6.051.227; 6.207.157; 6.682.736; 6.984.720; y 7.605.238, todos los cuales se incorporan en el presente documento en su totalidad. En una realización, el anticuerpo anti-CTLA-4 es tremelimumab (también conocido como ticilimumab o CP-675,206). En otra realización, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab

(también conocido como MDX-010 o MDX-101). El ipilimumab es un anticuerpo IgG monoclonal completamente humano que se une a CTLA-4. El ipilimumab se comercializa con el nombre comercial YERVOY®.

[0182] En una realización, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de PD-1/PD-L1. Los ejemplos de inhibidores de PD-1/PD-L1 incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes estadounidenses nro. 7.488.802; 7.943.743; 8.008.449; 8.168.757; 8.217.149 y las publicaciones de solicitud de patente PCT nro. WO2003042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400 y WO2011161699, todos los cuales se incorporan en el presente documento en su totalidad.

[0183] En una realización, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de PD-1. En una realización, el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1. En una realización, el anticuerpo anti-PD-1 es BGB-A317, nivolumab (también conocido como ONO-4538, BMS-936558 o MDX1106) o pembrolizumab (también conocido como MK-3475, SCH 900475 o lambrolizumab). En una realización, el anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 anti-PD-1 humano y se comercializa con el nombre comercial OPDIVO®. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. El pembrolizumab es un anticuerpo IgG4 monoclonal humanizado y se comercializa con el nombre comercial KEYTRUDA®. En otra realización más, el anticuerpo anti-PD-1 es CT-011, un anticuerpo humanizado. El CT-011 administrado solo no ha mostrado respuesta en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en caso de recurrencia. En otra realización más, el anticuerpo anti-PD-1 es AMP-224, una proteína de fusión. En otra realización, el anticuerpo PD-1 es BGB-A317. BGB-A317 es un anticuerpo monoclonal en donde se ha diseñado específicamente la capacidad de unirse al receptor I gamma Fc, y que tiene una firma de unión única a PD-1 con alta afinidad y especificidad de objetivo superior.

[0184] En una realización, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de PD-L1. En una realización, el inhibidor de PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1. En una realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es MEDI4736 (durvalumab). En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es BMS-936559 (también conocido como MDX-1105-01). En otra realización más, el inhibidor de PD-L1 es atezolizumab (también conocido como MPDL3280A y TECENTRIQ®).

[0185] En una realización, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de PD-L2. En una realización, el inhibidor de PD-L2 es un anticuerpo anti-PD-L2. En una realización, el anticuerpo anti-PD-L2 es rHIgM12B7A.

[0186] En una realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor del gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3). En una realización, el inhibidor de LAG-3 es IMP321, una proteína de fusión de Ig soluble (Brignone *et al*, *J. Immunol*, **2007**, 179, 4202-4211). En otra realización, el inhibidor de LAG-3 es BMS-986016.

[0187] En una realización, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de B7. En una realización, el inhibidor de B7 es un inhibidor de B7-H3 o un inhibidor de B7-H4. En una realización, el inhibidor de B7-H3 es MGA271, un anticuerpo anti-B7-H3 (Loo *et al*, *Clin. Cancer Res*, **2012**, 3834).

[0188] En una realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor de TIM3 (dominio de inmunoglobulina de células T y dominio de mucina 3) (Fourcade *et al*, *J. Exp. Med*, **2010**, 207, 2175-86; Sakuishi *et al*, *J. Exp. Med*, **2010**, 207, 2187-94).

[0189] En una realización, el inhibidor del punto de control es un agonista de OX40 (CD134). En una realización, el inhibidor del punto de control es un anticuerpo anti-OX40. En una realización, el anticuerpo anti-OX40 es anti-OX-40. En otra realización, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI6469.

[0190] En una realización, el inhibidor del punto de control es un agonista de GITR. En una realización, el inhibidor del punto de control es un anticuerpo anti-GITR. En una realización, el anticuerpo anti-GITR es TRX518.

[0191] En una realización, el inhibidor del punto de control es un agonista de CD137. En una realización, el inhibidor del punto de control es un anticuerpo anti-CD137. En una realización, el anticuerpo anti-CD137 es urelumab. En otra realización, el anticuerpo anti-CD137 es PF-05082566.

[0192] En una realización, el inhibidor del punto de control es un agonista de CD40. En una realización, el inhibidor del punto de control es un anticuerpo anti-CD40. En una realización, el anticuerpo anti-CD40 es CF-870.893.

[0193] En una realización, el inhibidor del punto de control es la interleucina-15 humana recombinante (ILhr-15).

[0194] En una realización, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de IDO. En una realización, el inhibidor de IDO es INCB024360. En otra realización, el inhibidor de IDO es indoximod.

[0195] En ciertas realizaciones, las terapias de combinación proporcionadas en este documento incluyen dos o más de los inhibidores de puntos de control descritos en este documento (incluidos los inhibidores de puntos de control de la misma o diferente clase). Además, las terapias de combinación descritas en este documento se pueden usar en combinación con agentes activos adicionales como se describe en este documento cuando sea apropiado para tratar enfermedades descritas en este documento y conocidas en la materia.

[0196] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se puede usar en combinación con una o más células inmunitarias que expresan uno o más receptores de antígenos quiméricos (CAR) en su superficie (por ejemplo, una célula inmunitaria modificada). En general, los CAR comprenden un dominio extracelular de una primera proteína, por ejemplo, una proteína de unión a antígeno), un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular. En determinadas realizaciones, una vez que el dominio extracelular se une a una proteína diana, como un antígeno asociado a un tumor (AAT) o un antígeno específico de un tumor (AET), se genera una señal a través del dominio de señalización intracelular que activa la célula inmunitaria, por ejemplo, para apuntar y matar una célula que expresa la proteína objetivo.

[0197] Dominios extracelulares: Los dominios extracelulares de los CAR se unen a un antígeno de interés. En determinadas realizaciones, el dominio extracelular de CAR comprende un receptor, o una parte de un receptor, que se une a dicho antígeno. En determinadas realizaciones, el dominio extracelular comprende, o es, un anticuerpo o una parte del mismo que se une a antígeno. En realizaciones específicas, el dominio extracelular comprende, o es, un dominio Fv de cadena sencilla (scFv). El dominio Fv monocatenario puede comprender, por ejemplo, un V_L unido a V_H mediante un conector flexible, en donde dichos V_L y V_H proceden de un anticuerpo que se une a dicho antígeno.

[0198] En determinadas realizaciones, el antígeno reconocido por el dominio extracelular de un polipéptido descrito en el presente documento es un antígeno asociado a tumor (AAT) o un antígeno específico de tumor (AET). En varias realizaciones específicas, el antígeno asociado al tumor o el antígeno específico del tumor es, sin limitación, Her2, antígeno de células madre

prostáticas (PSCA), alfa-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno del cáncer-125 (CA-125), CA19-9, calretinina, MUC-1, antígeno de maduración de células B (AMCB), proteína de membrana epitelial (EMA), antígeno tumoral epitelial (ETA), tirosinasa, antígeno asociado a melanoma-24 (MAGE), CD19, CD22, CD27, CD30, CD34, CD45, CD70, CD99, CD117, EGFRvIII (factor de crecimiento epidérmico variante III), mesotelina, PAP (fosfatasa ácida prostática), prostateína, TARP (proteína de marco de lectura alternativo gamma del receptor de células T), Trp-p8, STEAPI (antígeno epitelial de la próstata transmembrana 1), cromogranina, citoqueratina, desmina, proteína ácida fibrilar glial (GFAP), proteína del líquido de la enfermedad quística macroscópica (GCDFP-15), antígeno HMB-45, proteína melan-A (antígeno del melanoma reconocido por los linfocitos T; MART-I), myo-D1, actina específica de músculo (MSA), neurofilamento, enolasa específica de neurona (NSE), fosfatasa alcalina placentaria, sinaptófisis, tiroglobulina, factor de transcripción tiroideo-1, la forma dimérica de la isoenzima piruvato quinasa tipo M2 (tumor M2-PQ), una proteína ras anormal o una proteína p53 anormal. En ciertas otras realizaciones, el AAT o AET reconocido por el dominio extracelular de un CAR es la integrina $\alpha v \beta 3$ (CD61), galactina o Ral-B.

[0199] En ciertas realizaciones, el AAT o AET reconocido por el dominio extracelular de un CAR es un antígeno de cáncer/testículo (CT), por ejemplo, BAGE, CAGE, CTAGE, FATE, GAGE, HCA661, HOM-TES-85, MAGEA, MAGEB, MAGEC, NA88, NY-ES0-1, NY-SAR-35, OY-TES-1, SPANXBI, SPA17, SSX, SYCPI o TPTE.

[0200] En ciertas otras realizaciones, el AAT o AET reconocido por el dominio extracelular de un CAR es un carbohidrato o gangliósido, por ejemplo, fuc-GMI, GM2 (antígeno oncofetal-inmunogénico-1; OFA-I-1); GD2 (OFA-I-2), GM3, GD3 y similares.

[0201] En ciertas otras realizaciones, el AAT o AET reconocido por el dominio extracelular de un CAR es alfa-actinina-4, Bage-1, BCR-ABL, proteína de fusión Bcr-Abl, beta-catenina, CA 125, CA 15-3 (CA 27,29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, Casp-8, cdc27, cdk4, cdkn2a, CEA, coa-I, proteína de fusión dek-can, EBNA, EF2, antígenos del virus Epstein Barr, ETV6 -Proteína de fusión LMA1, LHA-A2, LHA-All, hsp70-2, KIAA0205, Mart2, Mum-1, 2 y 3, neo-PAP, miosina clase I, OS-9, proteína de fusión pml-RAR α , PTPRK, K-ras, N-ras, triosafosfato isomerasa, Gage 3,4,5,6,7, GnTV, Herv-K-mel, Lage-1, NA-88, NY-Eso1/Lage-2, SP17, SSX2, TRP2 -Int2, gp100 (Pmel17), tirosinasa, TRP-1, TRP-2, MAGE-

l, MAGE-3, RAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15(58), RAGE, SCP-1, Hom/Mel-40, PRAME, p53, HRas, HER-2/neu, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, antígenos E6 y E7 del virus del papiloma humano (VPH), TSP-180, MAGE-4, MAGE -5, MAGE-6, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, 13-Catenina, Mum-1, p16, TAGE, PS MA, CT7, telomerasa, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, 13HCG, BCA225, BTAA, CD68\KP1, C0-029, FGF-5, G250, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7Ag, MOV18, NB\70K, NY-C0-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90, TAAL6, TAG72, TLP o TPS.

[0202] En varias realizaciones específicas, el antígeno asociado al tumor o el antígeno específico del tumor es un antígeno tumoral relacionado con la LMA, como se describe en S. Anguille et al, *Leucemia* (2012), 26, 2186-2196.

[0203] Los especialistas en la materia conocen otros antígenos asociados a tumores y específicos de tumores.

[0204] Los receptores, anticuerpos y scFv que se unen a AET y AAT, útiles en la construcción de receptores de antígenos quiméricos, se conocen en la materia, al igual que las secuencias de nucleótidos que los codifican.

[0205] En ciertas realizaciones específicas, el antígeno reconocido por el dominio extracelular de un receptor de antígeno quimérico es un antígeno que generalmente no se considera un AET o un AAT, pero que, sin embargo, está asociado con células tumorales o daño causado por un tumor. En ciertas realizaciones, por ejemplo, el antígeno es un factor de crecimiento, citocina o interleucina, por ejemplo, un factor de crecimiento, citocina o interleucina asociada con angiogénesis o vasculogénesis. Dichos factores de crecimiento, citocinas o interleucinas pueden incluir, por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) o interleucina-8 (IL-8). Los tumores también pueden crear un ambiente hipóxico local al tumor. Como tal, en otras realizaciones específicas, el antígeno es un factor asociado a la hipoxia, por ejemplo, HIF-1 α , HIF-1 β , HIF-2 α , HIF-2 β , HIF-3 α o HIF-3 β . Los tumores también pueden causar daños localizados en el tejido normal, provocando la liberación de moléculas conocidas como moléculas de patrones moleculares asociados al daño (DAMP, también

conocidas como alarminas). En ciertas otras realizaciones específicas, por lo tanto, el antígeno es un DAMP, por ejemplo, una proteína de choque térmico, caja 1 del grupo de alta movilidad de la proteína asociada a la cromatina (HMGB 1), S100A8 (MRP8, calgranulina A), S100A9 (MRP14, calgranulina B), amiloide sérico A (SAA), o puede ser un ácido desoxirribonucleico, trifosfato de adenosina, ácido úrico o sulfato de heparina.

[0206] Dominio transmembrana: En ciertas realizaciones, el dominio extracelular de CAR se une al dominio transmembrana del polipéptido mediante una secuencia polipeptídica enlazadora, espaciadora o bisagra, por ejemplo, una secuencia de CD28 o una secuencia de CTLA4. El dominio transmembrana se puede obtener o derivar del dominio transmembrana de cualquier proteína transmembrana y puede incluir la totalidad o una parte de dicho dominio transmembrana. En realizaciones específicas, el dominio transmembrana se puede obtener o derivar de, por ejemplo, CD8, CD16, un receptor de citoquinas y un receptor de interleuquinas, o un receptor de factores de crecimiento, o similares.

[0207] Dominios de señalización intracelular: En ciertas realizaciones, el dominio intracelular de un CAR es o comprende un dominio o motivo intracelular de una proteína que se expresa en la superficie de las células T y desencadena la activación y/o proliferación de dichas células T. Tal dominio o motivo es capaz de transmitir una señal de unión a antígeno primaria que es necesaria para la activación de un linfocito T en respuesta a la unión del antígeno a la porción extracelular de CAR. Típicamente, este dominio o motivo comprende, o es, un ITAM (motivo de activación basado en tirosina de inmunorreceptor). Los polipéptidos que contienen ITAM adecuados para CAR incluyen, por ejemplo, la cadena zeta CD3 (CD3 ζ) o partes de la misma que contienen ITAM. En una realización específica, el dominio intracelular es un dominio de señalización intracelular de CD3 ζ . En otras realizaciones específicas, el dominio intracelular es de una cadena receptora de linfocitos, una proteína del complejo TCR/CD3, una subunidad receptora de Fe o una subunidad receptora de IL-2. En ciertas realizaciones, CAR comprende adicionalmente uno o más dominios o motivos coestimuladores, por ejemplo, como parte del dominio intracelular del polipéptido. El uno o más dominios o motivos coestimuladores pueden ser, o pueden comprender, uno o más de una secuencia polipeptídica coestimuladora de CD27, una secuencia coestimuladora de polipéptido CD28, una secuencia coestimuladora de polipéptido OX40 (CD134), una secuencia polipeptídica 4-1BB (CD137) coestimuladora, o una

secuencia polipeptídica coestimuladora de células T inducible coestimuladora (ICOS), u otro dominio o motivo coestimulador, o cualquier combinación de los mismos.

[0208] El CAR también puede comprender un motivo de supervivencia de células T. El motivo de supervivencia de las células T puede ser cualquier secuencia o motivo polipeptídico que facilite la supervivencia del linfocito T tras la estimulación por un antígeno. En ciertas realizaciones, el motivo de supervivencia de las células T es, o se deriva de, CD3, CD28, un dominio de señalización intracelular del receptor de IL-7 (IL-7R), un dominio de señalización intracelular del receptor de IL-12, un dominio de señalización intracelular de receptor de IL-15, un dominio de señalización intracelular del receptor de IL-21 o un dominio de señalización intracelular del receptor del factor de crecimiento transformante β (TGF β).

[0209] Las células inmunitarias modificadas que expresan las CAR pueden ser, por ejemplo, linfocitos T (células T, por ejemplo, células T CD4+ o células T CD8+), linfocitos citotóxicos (CTL) o células asesinas naturales (NK). Los linfocitos T usados en las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento pueden ser linfocitos T vírgenes o linfocitos T restringidos por MHC. En determinadas realizaciones, los linfocitos T son linfocitos infiltrantes de tumores (TIL). En ciertas realizaciones, los linfocitos T se han aislado de una biopsia de tumor o se han expandido de linfocitos T aislados de una biopsia de tumor. En ciertas otras realizaciones, las células T se han aislado de, o se expanden a partir de linfocitos T aislados de sangre periférica, sangre del cordón umbilical o linfa. Las células inmunitarias a utilizar para generar células inmunitarias modificadas que expresan un CAR pueden aislarse utilizando métodos rutinarios aceptados en la materia, por ejemplo, extracción de sangre seguida de aféresis y, opcionalmente, aislamiento o clasificación celular mediado por anticuerpos.

[0210] Las células inmunitarias modificadas son preferiblemente autólogas de un individuo al que se van a administrar las células inmunitarias modificadas. En ciertas otras realizaciones, las células inmunitarias modificadas son alogénicas para un individuo al que se van a administrar las células inmunitarias modificadas. Cuando se usan linfocitos T alogénicos o células NK para preparar linfocitos T modificados, es preferible seleccionar linfocitos T o células NK que reduzcan la posibilidad de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) en el individuo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los linfocitos T específicos de virus se seleccionan para la preparación de linfocitos T modificados; se espera que tales linfocitos tengan

una capacidad nativa muy reducida para unirse a cualquier antígeno receptor y, por lo tanto, ser activados por el mismo. En ciertas realizaciones, el rechazo de linfocitos T alogénicos mediado por el receptor puede reducirse mediante la coadministración al huésped de uno o más agentes inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, ciclofosfamida o similares.

[0211] Los linfocitos T, por ejemplo, los linfocitos T no modificados, o los linfocitos T que expresan CD3 y CD28, o que comprenden un polipéptido que comprende un dominio de señalización de CD3 ζ y un dominio coestimulador de CD28, pueden expandirse usando anticuerpos contra CD3 y CD28, por ejemplo, anticuerpos unidos a perlas; véanse, por ejemplo, las Patentes estadounidenses nro. 5.948.893; 6.534.055; 6.352.694; 6.692.964; 6.887.466; y 6.905.681.

[0212] Las células inmunitarias modificadas, por ejemplo, los linfocitos T modificados, pueden comprender opcionalmente un “gen suicida” o un “interruptor de seguridad” que permite destruir sustancialmente todas las células inmunitarias modificadas cuando se desee. Por ejemplo, los linfocitos T modificados, en determinadas realizaciones, pueden comprender un gen de la timidina quinasa del HSV (HSV-TQ), que provoca la muerte de los linfocitos T modificados al entrar en contacto con ganciclovir. En otra realización, los linfocitos T modificados comprenden una caspasa inducible, por ejemplo, una caspasa 9 inducible (icaspasa9), por ejemplo, una proteína de fusión entre la caspasa 9 y la proteína de unión a FK506 humana que permite la dimerización usando un fármaco de molécula pequeña específico. Véase Straathof *et al*, *Sangre* 105(11):4247-4254 (2005).

[0213] Los agentes activos específicos adicionales útiles en los métodos incluyen, entre otros, rituximab, oblimersen (GENA SENSE[®]), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, GLIADEL[®], tamoxifeno, topotecán, metotrexato, ARISA[®], taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, Ara-C, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfano, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (DOXIL[®]), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato de sodio de estramustina (EMCYT[®]), sulindaco y etopósido.

[0214] En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en este documento, el uso de un agente activo adicional en combinación con el Compuesto 1 puede modificarse o retrasarse durante o poco después de la administración del Compuesto 1 proporcionado en este documento, según lo considere apropiado el experto en la materia. En ciertas realizaciones, los sujetos a los que se les administra el Compuesto 1, por separado o en combinación con otras terapias, pueden recibir cuidados de apoyo que incluyen antieméticos, factores de crecimiento mieloide y transfusiones de plaquetas, cuando sea apropiado. En algunas realizaciones, a los sujetos a los que se les administra el Compuesto 1 se les puede administrar un factor de crecimiento como un agente activo adicional según el criterio del experto en la materia. En algunas realizaciones, se proporciona la administración del Compuesto 1 en combinación con eritropoyetina o darbepoetina (Aranesp).

[0215] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con gemcitabina, cisplatino, 5-fluorouracilo, mitomicina, metotrexato, vinblastina, doxorrubicina, carboplatino, tiotepa, paclitaxel, docetaxel, atezolizumab, avelumab, durvalumab, KEYTRUDA[®] (pembrolizumab) y/o nivolumab en pacientes con cáncer de vejiga de células de transición localmente avanzado o metastásico.

[0216] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con un ingrediente activo adicional de la siguiente manera: temozolomida a pacientes pediátricos con tumores recurrentes o progresivos o neuroblastoma recurrente; celecoxib, etopósido y ciclofosfamida para el cáncer del SNC recurrente o progresivo; temodar a pacientes con meningioma recurrente o progresivo, meningioma maligno, hemangiopericitoma, metástasis cerebrales múltiples, tumores cerebrales recurrentes o glioblastoma multiforme recién diagnosticado; irinotecán a pacientes con glioblastoma recurrente; carboplatino para pacientes pediátricos con glioma de tronco encefálico; procarbazona a pacientes pediátricos con gliomas malignos progresivos; ciclofosfamida a pacientes con tumores cerebrales malignos de mal pronóstico, glioblastoma multiforme recién diagnosticado o recurrente; GLIADEL[®] para gliomas

malignos recurrentes de alto grado; temozolomida y tamoxifeno para astrocitoma anaplásico; o topotecán para gliomas, glioblastoma, astrocitoma anaplásico u oligodendroglioma anaplásico.

[0217] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de la interleucina-1 o un bloqueador de la interleucina-1 β , en combinación con metotrexato, ciclofosfamida, capecitabina, 5-fluorouracilo, taxano, temsirolimus, ABRAXANE® (partículas unidas a proteínas de paclitaxel para suspensión inyectable) (unidas a albúmina), lapatinib, herceptina, pamidronato disódico, mesilato de eribulina, everolimus, gemcitabina, palbociclib, ixabepilona, kadcyla, pertuzumab, theotepa, anastrozol, docetaxel, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de epirubicina, toremifeno, fulvestrant, acetato de goserelina, ribociclib, acetato de megestrol, vinblastina, inhibidores de la aromatasa, como letrozol, exemestano, moduladores selectivos de estrógeno, antagonistas de los receptores de estrógeno, antraciclinas, emtansina y/o pexidartinib para pacientes con cáncer de mama metastásico.

[0218] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con al menos uno de everolimus, avelumab, sunitinib, nexavar, leucovorina, oxaliplatino, temozolomida, capecitabina, bevacizumab, doxorubicina (Adriamycin), fluorouracilo (Acrucil, 5-fluorouracilo), estreptozocina (Zanosar), dacarbazina, sandostatina, lanreotida y/o pasireotida para pacientes con tumores neuroendocrinos.

[0219] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con metotrexato, gemcitabina, cisplatino, cetuximab, 5-fluorouracilo, bleomicina, docetaxel, carboplatino, hidroxiurea, pembrolizumab y/o nivolumab a pacientes con cáncer de cabeza o cuello recurrente o metastásico.

[0220] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con

gemcitabina, ABRAXANE®, 5-fluorouracilo, afinitor, irinotecán, mitomicina C, sunitinib, sunitinibmalato y/o tarceva a pacientes con cáncer de páncreas.

[0221] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un antagonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con ARISA®, avastatina, oxaliplatino, 5-fluorouracilo, irinotecán, capecitabina, cetuximab, ramucirumab, panitumumab, bevacizumab, leucovorina cálcica, lonsurf, regorafenib, ziv-aflibercept, taxol y/o taxotere a pacientes con cáncer de colon o recto.

[0222] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con capecitabina y/o vemurafenib a pacientes con cáncer colorrectal resistente, o pacientes que fracasan terapia de primera línea o tienen bajo rendimiento en adenocarcinoma de colon o recto.

[0223] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con fluorouracilo, leucovorina y/o irinotecán a pacientes con cáncer colorrectal, incluido la fase 3 y etapa 4, o a pacientes que han sido tratados previamente por cáncer colorrectal metastásico.

[0224] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con capecitabina, xeloda y/o irinotecán a pacientes con cáncer colorrectal resistente o a pacientes con carcinoma colorrectal irresecable o metastásico.

[0225] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con interferón alfa o capecitabina a pacientes con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico; o con cisplatino y tiotepa, o con tosilato de sorafenib a pacientes con cáncer de hígado primario o metastásico.

[0226] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con doxorubicina, paclitaxel, vinblastina, interferón alfa pegilado y/o interferón alfa-2b recombinante a pacientes con sarcoma de Kaposi.

[0227] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con al menos uno de entre enasidenib, trióxido de arsénico, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina, idarrubicina, clorhidrato de mitoxantrona, tioguanina, vincristina, midostaurina y/o topotecán a pacientes con leucemia mieloide aguda, incluida la leucemia mieloide aguda resistente o recurrente o de alto riesgo.

[0228] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con al menos uno de entre enasidenib, daunorrubicina liposomal, topotecán y/o citarabina a pacientes con leucemia mieloblástica aguda de cariotipo desfavorable.

[0229] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con un inhibidor de IDH2 a un paciente que tiene leucemia, en donde la leucemia se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2. Inhibidores de IDH2 ejemplares se describen en las Patentes estadounidenses nro. 9.732.062; 9.724.350; 9.738.625; y 9.579.324; y las publicaciones estadounidenses nro. US 2016-0159771 y US 2016-0158230 A1. En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y dexametasona en combinación con enasidenib a un paciente que tiene leucemia, en donde la leucemia se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2. En ciertas realizaciones, la combinación del Compuesto 1 y un inhibidor de IDH2 aumenta las células diferenciadas (CD34-/CD38) y los eritroblastos en un paciente que tiene leucemia mieloide aguda, en donde la leucemia mieloide aguda se caracteriza por la presencia de IDH2 R140Q. En ciertas

realizaciones, la combinación del Compuesto 1 y un inhibidor de IDH2 reduce las células progenitoras (CD34+/CD38+) y HSC en un paciente que tiene leucemia mieloide aguda, en donde la leucemia mieloide aguda se caracteriza por la presencia de IDH2 R140Q.

[0230] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con enasidenib a un paciente que tiene leucemia mieloide aguda, en donde la leucemia mieloide aguda se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2. En una realización, el alelo mutante de IDH2 es IDH2 R140Q o R172K.

[0231] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con enasidenib a un paciente que tiene leucemia, en donde la leucemia se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2. En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar el Compuesto 1 y dexametasona en combinación con enasidenib a un paciente que tiene leucemia mieloide aguda, en donde la leucemia mieloide aguda se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2. En una realización, el alelo mutante de IDH2 es IDH2 R140Q o R172K.

[0232] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con metotrexato, clorhidrato de mecloretamina, dimaleato de afatinib, pemetrexed, bevacizumab, carboplatino, cisplatino, ceritinib, crizotinib, ramucirumab, pembrolizumab, docetaxel, tartrato de vinorelbina, gemcitabina, ABRAXANE®, erlotinib, gefitinib, irinotecán, everolimus, alectinib, brigatinib, nivolumab, osimertinib, atezolizumab, necitumumab y/o a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

[0233] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con carboplatino e irinotecán a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

[0234] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar el Compuesto 1 y dexam, un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β etasona en combinación con doxetaxol, a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que han sido previamente tratados con carbo/etopósido y radioterapia.

[0235] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con carboplatino y/o taxotere, o en combinación con carboplatino, paclitaxel y/o radioterapia torácica a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

[0236] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con taxotere a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa IIIB o IV.

[0237] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con oblimersen (GENASENSE[®]), metotrexato, clorhidrato de mecloretamina, etopósido, topotecán y/o doxorubicina a pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas.

[0238] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con venetoclax, ABT-737 (Abbott Laboratories) y/u obatoclax (GX15- 070) a pacientes con linfoma y otros tipos de cáncer de la sangre.

[0239] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con un ingrediente activo adicional como vinblastina o fludarabina adcetris, amboclorina, becenum, bleomicina, brentuximab vedotina, carmustinem clorambucilo, ciclofosfamida, dacarbazina, doxorubicina, lomustina, matulane, clorhidrato de mecloretamina, prednisona, clorhidrato de

procarbazina, vincristina, metotrexato, nelarabina, belinostat, clorhidrato de bendamustina, tositumomab y yodo 131 tositumomab, denileucina diftitox, pralafortixato, obinutuzumab, ibritumomab, tiuxefan, ibritinib, idelasib, INTRON® A, romidepsina, lenalidomida, rituximab y/o vorinostat para pacientes con varios tipos de linfoma, incluidos, entre otros, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo T- Linfoma de células B, linfoma cutáneo de células B, linfoma difuso de células B grandes o linfoma folicular de bajo grado recurrente o resistente.

[0240] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de la interleucina-1 o un bloqueador de la interleucina-1 β en combinación con taxotere, dabrafenib, imlygic, ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, trametinib, vemurafenib, talimogene laherparepvec, IL-2, IFN, GM-CSF y/o dacarbazina, aldesleukin, cobimetinib, INTRON A®, peginterferon Alfa-2b y/o trametinib para pacientes con varios tipos o fases de melanoma.

[0241] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con vinorelbina o pemetrexed disódico a pacientes con mesotelioma maligno o cáncer de pulmón de células pequeñas con implantes pleurales o síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno.

[0242] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con ácido zoledrónico, palmitonato, GM-CSF, biastina, vinblastina, melfalán, busulfán, ciclofosfamida, IFN, prednisona, bifosfonato, celecoxib, trióxido de arsénico, PEG INTRON-A, vincristina, becenom, bortezomib, carfilzomib, doxorubicina, panobinostat, lenalidomida, pomalidomida, talidomida, moxobil, carmustina, daratumumab, elotuzumab, citrato de ixazomib, plerixafor o una combinación de los mismos a pacientes con varios tipos o fases de mieloma múltiple.

[0243] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista

del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con células T del receptor de antígeno quimérico (CAR) a pacientes con diversos tipos o etapas de mieloma múltiple. En ciertas realizaciones, la célula T con CAR en la combinación se dirige al antígeno de maduración de células B (AMCB), y en realizaciones más específicas, la célula T con CAR es bb2121 o bb21217. En algunas realizaciones, la célula CAR T es JCARH125.

[0244] En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β exametasona en combinación con doxorubicina (DOXIL[®]) y/o vincristina a pacientes con mieloma múltiple recurrente o resistente.

[0245] En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con taxol, carboplatino, doxorubicina, gemcitabina, cisplatino, xeloda, paclitaxel, avastin, ciclofosfamida, topotecán, olaparib, tiotepa, melfalán, tosilato de niraparib monohidrato, rubraca o una combinación de los mismos para pacientes con varios tipos o fases de cáncer de ovario como carcinoma peritoneal, carcinoma papilar seroso, cáncer de ovario resistente o cáncer de ovario recurrente.

[0246] En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con xeloda, 5 FU/LV, gemcitabina, irinotecán más gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina, GM-CSF, celecoxib, taxotere, ganciclovir, paclitaxel, adriamicina, docetaxel, estramustina, Emcyt, denderon, zytiga, bicalutamida, cabazitaxel, degarelix, enzalutamida, zoladex, acetato de leuprolida, clorhidrato de mitoxantrona, prednisona, sipuleucel-T, dicloruro de radio 223, o una combinación de los mismos para pacientes con varios tipos o fases de cáncer de próstata.

[0247] En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación

con capecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF, CELEBREX[®], flutamida, acetato de goserelina, nilutamida o una combinación de los mismos para pacientes con varios tipos o fases de cáncer de células renales.

[0248] En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con IFN, dactinomicina, doxorubicina, mesilato de imatinib, pazopanib, clorhidrato, trabectedina, eribulina. mesilato, olaratumab, un inhibidor de la COX-2 como celecoxib y/o sulindac para pacientes con varios tipos o fases de cáncer ginecológico, de útero o sarcoma de tejidos blandos.

[0249] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con celecoxib, etopósido, ciclofosfamida, docetaxel, apcitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF, o una combinación de los mismos, a pacientes con diversos tipos o fases de tumores sólidos.

[0250] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con celebrex, etopósido, ciclofosfamida, docetaxel, apcitabina, IFN, tamoxifeno, IL- 2, GM-CSF o una combinación de los mismos para pacientes con esclerodermia o vasculitis cutánea.

[0251] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con azacitidina, citarabina, daunorrubicina, decitabina, idarrubicina, lenalidomida, enasidenib o una combinación de los mismos a pacientes con SMD.

[0252] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con cáncer hematológico en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados de inhibidores de JAK, FLT3 inhibidores, inhibidores de mTOR, inhibidores de espliceosoma, inhibidores de

BET, inhibidores de SMG1, inhibidores de ERK, inhibidores de LSD1, miméticos de BH3, inhibidores de topoisomerasa e inhibidores de RTQ.

[0253] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con leucemia en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados de inhibidores de JAK, inhibidores de FLT3, inhibidores de mTOR, inhibidores de espliceosoma, inhibidores de BET, inhibidores de SMG1, inhibidores de ERK, inhibidores de LSD1, miméticos de BH3, inhibidores de topoisomerasa e inhibidores de RTQ.

[0254] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con LMA en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados de inhibidores de JAK, inhibidores de FLT3, inhibidores de mTOR, inhibidores de espliceosoma, inhibidores de BET, inhibidores de SMG1, inhibidores de ERK, inhibidores de LSD1, miméticos de BH3, inhibidores de topoisomerasa e inhibidores de RTQ.

[0255] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β en combinación con un inhibidor de mTOR a pacientes con leucemia. En ciertas realizaciones, el inhibidor de mTOR se selecciona de everolimus, MLN-0128 y AZD8055. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un inhibidor de la quinasa mTOR. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la quinasa mTOR se selecciona de 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (CC-223) y 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (CC-115). En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de la interleucina-1 o un bloqueador de la interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (CC-223). En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de la interleucina-1 o un

bloqueador de la interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (CC-115). En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con everolimus. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con MLN-0128. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con AZD8055.

[0256] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con LMA en combinación con un inhibidor de mTOR. En ciertas realizaciones, el inhibidor de mTOR se selecciona de everolimus, MLN-0128 y AZD8055. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un inhibidor de la quinasa mTOR. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la quinasa mTOR se selecciona de 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (CC-223) y 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (CC-115). En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de la interleucina-1 o un bloqueador de la interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con everolimus. En ciertas realizaciones, se administra everolimus a pacientes con LMA antes de la administración del Compuesto 1 y dexametasona. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con MLN-0128. En ciertas

realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con AZD8055.

[0257] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con NMP en combinación con un inhibidor de JAK. En un aspecto, el inhibidor de JAK se selecciona de un inhibidor de JAK1, un inhibidor de JAK2 y un inhibidor de JAK3. En ciertas realizaciones, el inhibidor de JAK se selecciona de tofacitinib, momelotinib, filgotinib, decernotinib, barcitinib, ruxolitinib, fedratinib, NS-018 y pacritinib. En ciertas realizaciones, el inhibidor de JAK se selecciona de tofacitinib, momelotinib, ruxolitinib, fedratinib, NS-018 y pacritinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con NMP en combinación con tofacitinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con NMP en combinación con momelotinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con NMP en combinación con filgotinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con NMP en combinación con decernotinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con NMP en combinación con barcitinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con NMP en combinación con ruxolitinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con NMP en combinación con fedratinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del

receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con NMP en combinación con NS-018. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con NMP en combinación con pacritinib. En ciertas realizaciones, la NMP es independiente de IL-3. En ciertas realizaciones, la NMP se caracteriza por una mutación JAK 2, por ejemplo, una mutación JAK2^{V617F}.

[0258] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con mielofibrosis en combinación con un inhibidor de JAK. En un aspecto, el inhibidor de JAK se selecciona de un inhibidor de JAK1, un inhibidor de JAK2 y un inhibidor de JAK3. En ciertas realizaciones, el inhibidor de JAK se selecciona de tofacitinib, momelotinib, ruxolitinib, fedratinib, NS-018 y pacritinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con mielofibrosis en combinación con tofacitinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con mielofibrosis en combinación con momelotinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con mielofibrosis en combinación con ruxolitinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con mielofibrosis en combinación con fedratinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con mielofibrosis en combinación con NS-018. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con mielofibrosis en combinación con pacritinib. En ciertas realizaciones, la mielofibrosis se caracteriza por una mutación JAK 2, por ejemplo, una mutación JAK2V617F. En algunas realizaciones, la mielofibrosis es mielofibrosis

primaria. En otras realizaciones, la mielofibrosis es mielofibrosis secundaria. En algunas de tales realizaciones, la mielofibrosis secundaria es mielofibrosis posterior a la policitemia vera. En otras realizaciones, la mielofibrosis secundaria es mielofibrosis posterior a la trombocitemia esencial.

[0259] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con leucemia en combinación con un inhibidor de JAK. En un aspecto, el inhibidor de JAK se selecciona de un inhibidor de JAK1, un inhibidor de JAK2 y un inhibidor de JAK3. En ciertas realizaciones, el inhibidor de JAK se selecciona de tofacitinib, momelotinib, filgotinib, decernotinib, barcitinib, ruxolitinib, fedratinib, NS-018 y pacritinib. En ciertas realizaciones, el inhibidor de JAK se selecciona de momelotinib, ruxolitinib, fedratinib, NS-018 y pacritinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con tofacitinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con momelotinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con filgotinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con decernotinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con barcitinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con ruxolitinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con fedratinib. En

ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con NS-018. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un Se administra un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con leucemia en combinación con pacritinib. En ciertas realizaciones, la NMP se caracteriza por una mutación JAK 2, por ejemplo, una mutación JAK2V617F.

[0260] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con LMA en combinación con un inhibidor de JAK. En un aspecto, el inhibidor de JAK se selecciona de un inhibidor de JAK1, un inhibidor de JAK2 y un inhibidor de JAK3. En ciertas realizaciones, el inhibidor de JAK se selecciona de tofacitinib, momelotinib, filgotinib, decernotinib, barcitinib, ruxolitinib, fedratinib, NS-018 y pacritinib. En ciertas realizaciones, el inhibidor de JAK se selecciona de momelotinib, ruxolitinib, fedratinib, NS-018 y pacritinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con tofacitinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con momelotinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con filgotinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con decernotinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con barcitinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y dexameta un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con

LMA en combinación con ruxolitinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con fedratinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con NS-018. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con pacritinib. En ciertas realizaciones, la NMP se caracteriza por una mutación JAK 2, por ejemplo, una mutación JAK2V617F.

[0261] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con leucemia en combinación con un inhibidor de la quinasa FLT3. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la quinasa FLT3 se selecciona de quizartinib, sunitinib, malato de sunitinib, midostaurina, pexidartinib, lestaurtinib, tandutinib y crenolanib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con quizartinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con sunitinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con midostaurina. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con pexidartinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con lestaurtinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del

receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con tandutinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con crenolanib. En ciertas realizaciones, el paciente lleva una mutación FLT3-ITD.

[0262] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con LMA en combinación con un inhibidor de la quinasa FLT3. En ciertas realizaciones, el inhibidor de quinasa FLT3 se selecciona de quizartinib, sunitinib, malato de sunitinib, midostaurina, pexidartinib, lestaurtinib, tandutinib, quizartinib y crenolanib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con quizartinib. En determinadas realizaciones, el Compuesto 1 y el dexameto, un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de la interleucina-1 o una hasona bloqueadora de la interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con sunitinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con midostaurina. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con pexidartinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con lestaurtinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con tandutinib. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con crenolanib. En ciertas realizaciones, el paciente lleva una mutación FLT3-ITD.

[0263] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de la interleucina-1 o un bloqueador de la interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con un inhibidor del espliceosoma. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de la interleucina-1 o un bloqueador de la interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con un inhibidor del espliceosoma. En ciertas realizaciones, el inhibidor del empalmeosoma es pladienólido B, 6-desoxipladienólido D o H3B-8800.

[0264] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con leucemia en combinación con un inhibidor de la cinasa SMG1. En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con LMA en combinación con un inhibidor de la cinasa SMG1. En ciertas realizaciones, el inhibidor de SMG1 es 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, cloro-N,N-dietil-5-((4-(2-(4-(3-metilureido)fenil)piridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (compuesto Ii), o un compuesto descrito en A. Gopalsamy *et al*, *Bioorg. Med Chem Lett.* 2012, 22:6636-66412 (por ejemplo, cloro-N,N-dietil-5-((4-(2-(4-(3-metilureido)fenil)piridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida.

[0265] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar el Compuesto 1 y dexam, un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β etasona a pacientes con leucemia en combinación con un inhibidor de BCL2. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o una metasona bloqueadora de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con un inhibidor de BCL2. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con un inhibidor de

BCL2, por ejemplo, venetoclax o navitoclax. En ciertas realizaciones, el inhibidor de BCL2 es venetoclax.

[0266] En una realización, la LMA es resistente al tratamiento con un inhibidor de BCL2. En una realización, la LMA que ha adquirido resistencia al tratamiento con Venetoclax. En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar una combinación del Compuesto 1, un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β y un inhibidor de BCL2 a un paciente que tiene una LMA que ha adquirido resistencia al tratamiento con Venetoclax. En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar una combinación del Compuesto 1, un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β y Venetoclax a un paciente que tiene LMA que ha adquirido resistencia al tratamiento con Venetoclax.

[0267] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con leucemia en combinación con un inhibidor de topoisomerasa. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de la interleucina-1 o un bloqueador de la interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con un inhibidor de la topoisomerasa, por ejemplo, irinotecán, topotecán, camptotecina, lamellarina D, etopósido, tenipósido, doxorubicina, daunorrubicina, mitoxantrona, amsacrina, elipticinas, ácido aurintricarboxílico o HU-331. En ciertas realizaciones, el inhibidor de topoisomerasa es topotecán.

[0268] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con un inhibidor de BET. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con un inhibidor de BET. En ciertas realizaciones, el inhibidor de BET se selecciona de GSK525762A, OTX015, BMS-986158, TEN-010, CPI-0610, INCB54329, BAY1238097, FT-1101, C90010, ABBV-075, BI 894999, GS-5829, GSK1210151A

(I -BET151), CPI-203, RVX 208, XD46, MS436, PFI-1, RVX2135, ZEN3365, XD14, ARV771, MZ-1, PLX5117, 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(metanosulfonil)fenil]-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona (Compuesto A), EP11313 y EP11336.

[0269] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia en combinación con un inhibidor de LSD1. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con LMA en combinación con un inhibidor de LSD1. En ciertas realizaciones, el inhibidor de LSD1 se selecciona de ORY-1001, ORY-2001, INCB-59872, INCB 054329, IMG-7289, TAK 418, GSK-2879552 y 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo o una de sus sales (por ejemplo, sal de besilato, Compuesto B).

[0270] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con leucemia en combinación con triptolida, retapimicina, alvespimicina, 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (CC-223), 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b] pirazina-2(1H)-ona (CC-115), rapamicina, MLN-0128, everolimus, AZD8055, pladienolida B, topotecán, tioguanina, mitoxantrona, etopósido, decitabina, daunorrubicina, clofarabina, cladribina, 6-mercaptopurina, cloro-N,N-dietil-5-((4-(2-(4-(3-metilureido)fenil)piridin-4-il)pirimidin-2-il)amino) bencenosulfonamida (compuesto Ii), fedratinib, sunitinib, pexidartinib, midostaurina, lestaurtinib, momelotinib, quizartinib y crenolanib.

[0271] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración del Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de la interleucina-1 o un bloqueador de la interleucina-1 β a pacientes con LMA en combinación con triptolida, retaspimicina, alvespimicina, 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (CC-223), 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazina-2(1H)-ona

(CC-115), rapamicina, MLN-0128, everolimus, AZD8055, pladienolida B, topotecán, tioguanina, mitoxantrona, etopósido, decitabina, daunorrubicina, clofarabina, cladribina, 6-mercaptopurina, cloro-N,N-dietil-5-((4-(2-(4-(3-metilureido)fenil)piridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (compuesto Ii), fedratinib, sunitinib, pexidartinib, midostaurina, lestaurtinib, momelotinib, quizartinib y crenolanib.

[0272] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β a pacientes con cáncer en combinación con un inhibidor de mTOR, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer gastrointestinal, cáncer de pulmón, tumor neuroendocrino (TNE) y carcinoma de células renales (CCR). En ciertas realizaciones, el inhibidor de mTOR se selecciona de everolimus, MLN -0128 y AZD8055. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es un inhibidor de la quinasa mTOR. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la quinasa mTOR se selecciona de 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (CC-223) y 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (CC-115). En una realización, el inhibidor de la quinasa mTOR es 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazina-2(1H)-ona (CC-223). En una realización, el inhibidor de la quinasa mTOR es 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (CC-115). En una realización, el inhibidor de mTOR es everolimus. En una realización, el inhibidor de mTOR es temsirolimus. En una realización, el inhibidor de mTOR es MLN-0128. En una realización, el inhibidor de mTOR es AZD8055.

[0273] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con cáncer de mama en combinación con everolimus.

[0274] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β metasona, se administran a pacientes con cáncer de riñón en combinación con everolimus.

[0275] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con cáncer de páncreas, en combinación con everolimus.

[0276] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con cáncer gastrointestinal, en combinación con everolimus.

[0277] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con cáncer de pulmón, en combinación con everolimus.

[0278] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con tumores neuroendocrinos, en combinación con everolimus.

[0279] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con carcinoma de células renales, en combinación con everolimus.

[0280] En una realización, el Compuesto 1 se administra diariamente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg antes de, durante, o después de la aparición del efecto adverso asociado con la administración de un fármaco anticanceroso a un paciente. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se administra en combinación con agentes específicos tales como heparina, aspirina, cumadina o G-CSF para evitar los efectos adversos que están asociados con fármacos anticancerosos tales como, entre otros, neutropenia o trombocitopenia.

[0281] En una realización, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con enfermedades y trastornos asociados o caracterizados por angiogénesis no deseada en combinación con ingredientes activos adicionales, que incluyen, pero sin limitarse a, fármacos contra el cáncer, antiinflamatorios, antihistamínicos, antibióticos y esteroides.

[0282] En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden, además, la administración de uno o más suplementos de calcio, calcitriol o

vitamina D con el Compuesto 1. En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración de suplementos de calcio, calcitriol y vitamina D antes del tratamiento con el Compuesto 1. En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración de suplementos de calcio, calcitriol y vitamina D antes de la administración de la primera dosis del Compuesto 1 en cada ciclo. En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración de suplementos de calcio, calcitriol y vitamina D al menos hasta 3 días antes del tratamiento con el Compuesto 1. En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración de calcio, calcitriol y suplementación de vitamina D previa a la administración de la primera dosis del Compuesto 1 en cada ciclo. En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración de suplementos de calcio, calcitriol y vitamina D al menos hasta 3 días antes de la administración de la primera dosis del Compuesto 1 en cada ciclo. En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración de suplementos de calcio, calcitriol y vitamina D antes de la administración de la primera dosis del Compuesto 1 en cada ciclo y continúan después de la administración de la última dosis del Compuesto 1 en cada ciclo. En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración de suplementos de calcio, calcitriol y vitamina D al menos hasta 3 días antes de la administración de la primera dosis del Compuesto 1 en cada ciclo y continúa hasta al menos hasta 3 días después de la administración de la última dosis del Compuesto 1 en cada ciclo (por ejemplo, al menos hasta el día 8 cuando el Compuesto 1 se administra en los Días 1-5). En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración de suplementos de calcio, calcitriol y vitamina D al menos hasta 3 días antes de la administración del día 1 de cada ciclo y continúan hasta ≥ 3 días después de la última dosis del Compuesto 1 en cada ciclo (por ejemplo, $\geq$ Día 8 cuando el Compuesto 1 se administra los Días 1-5, $\geq$ Día 13 cuando el Compuesto 1 se administra los Días 1-3 y Días 8-10).

[0283] En ciertas realizaciones, la suplementación con calcio se administra para administrar al menos 1.200 mg de calcio elemental por día en dosis divididas. En ciertas

realizaciones, la suplementación con calcio se administra como carbonato de calcio en una dosis de 500 mg administrada tres veces al día por vía oral (PO).

[0284] En ciertas realizaciones, la suplementación con calcitriol se administra para administrar 0,25 µg de calcitriol (PO) una vez al día.

[0285] En ciertas realizaciones, la suplementación con vitamina D se administra para suministrar aproximadamente 500 UI a aproximadamente 50.000 UI de vitamina D una vez al día. En ciertas realizaciones, la suplementación con vitamina D se administra para suministrar aproximadamente 1.000 UI de vitamina D una vez al día. En ciertas realizaciones, la suplementación con vitamina D se administra para suministrar aproximadamente 50.000 UI de vitamina D semanalmente. En ciertas realizaciones, la suplementación con vitamina D se administra para suministrar aproximadamente 1.000 UI de vitamina D2 o D3 una vez al día. En ciertas realizaciones, la suplementación con vitamina D se administra para suministrar aproximadamente 500 UI de vitamina D una vez al día. En ciertas realizaciones, la suplementación con vitamina D se administra para suministrar aproximadamente 50.000 UI de vitamina D semanalmente. En ciertas realizaciones, la suplementación con vitamina D se administra para suministrar aproximadamente 20.000 UI de vitamina D semanalmente. En ciertas realizaciones, la suplementación con vitamina D se administra para suministrar aproximadamente 1.000 UI de vitamina D2 o D3 una vez al día. En ciertas realizaciones, la suplementación con vitamina D se administra para administrar semanalmente aproximadamente 50.000 UI de vitamina D2 o D3. En ciertas realizaciones, la suplementación con vitamina D se administra para administrar semanalmente aproximadamente 20.000 UI de vitamina D2 o D3.

[0286] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de la interleucina-1 o un bloqueador de la interleucina-1β se administran en combinación con doxetaxol a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que fueron tratados previamente con carbo/VP 16 y radioterapia.

Uso con terapia de trasplante

[0287] El compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de la interleucina-1β pueden usarse para reducir el riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de

glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran junto con la terapia de trasplante.

[0288] Como saben los expertos en la materia, el tratamiento del cáncer se basa a menudo en las etapas y el mecanismo de la enfermedad. Por ejemplo, a medida que se desarrolla una transformación leucémica inevitable en ciertas etapas del cáncer, puede ser necesario el trasplante de células madre de sangre periférica, la preparación de células madre hematopoyéticas o la médula ósea. El uso combinado del Compuesto 1 proporcionado en el presente documento y la terapia de trasplante proporciona un sinergismo único e inesperado. En particular, el Compuesto 1 exhibe actividad inmunomoduladora que puede proporcionar efectos aditivos o sinérgicos, cuando se administra simultáneamente con la terapia de trasplante en pacientes con cáncer.

[0289] El compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de la interleucina-1 o un bloqueador de la interleucina-1 β pueden funcionar en combinación con la terapia de trasplante, para reducir las complicaciones asociadas con el procedimiento invasivo de trasplante y el riesgo de EICH. En el presente documento se incluye un método para tratar, prevenir y/o controlar el cáncer que comprende administrar a un paciente (por ejemplo, un ser humano) el Compuesto 1 un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β antes, durante, o después del trasplante de sangre de cordón umbilical, sangre de placenta, células madre de sangre periférica, preparación de células madre hematopoyéticas o médula ósea. Algunos ejemplos de células madre adecuadas para el uso en los métodos proporcionados en el presente documento se describen en la patente estadounidense 7.498.171, cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

[0290] En una realización, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administran a pacientes con leucemia mieloide aguda antes, durante o después del trasplante.

[0291] En una realización, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administra a pacientes con mieloma múltiple antes, durante o después del trasplante de células progenitoras autólogas de sangre periférica.

[0292] En una realización, el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β se administra a pacientes con LNH (por ejemplo, LDCBG) antes, durante o después del trasplante de células progenitoras de sangre periférica autólogas.

Terapia Cíclica

[0293] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se administra cíclicamente a un paciente, independientemente del cáncer tratado. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un período de tiempo, seguido de un descanso durante un período de tiempo y la repetición de esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

[0294] En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se administra diariamente en una dosis única o dividida en un ciclo de cuatro a seis semanas con un período de descanso de aproximadamente una o dos semanas. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se administra diariamente en dosis únicas o divididas durante uno a diez días consecutivos de un ciclo de 28 días, luego un período de descanso sin administración durante el resto del ciclo de 28 días. El método de ciclos permite, además, aumentar la frecuencia, el número y la duración de los ciclos de dosificación. Por lo tanto, en ciertas realizaciones se incluye en el presente documento la administración del Compuesto 1 durante más ciclos de los que son típicos cuando se administra solo. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se administra durante un mayor número de ciclos que normalmente causaría toxicidad limitante de la dosis en un paciente al que no se le está administrando un ingrediente activo adicional.

[0295] En una realización, el Compuesto 1 se administra diariamente y de forma continua durante tres o cuatro semanas para administrar una dosis del Compuesto 1 de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/d seguido de un descanso de una o dos semanas.

[0296] En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía intravenosa y un ingrediente activo adicional se administra por vía oral, ocurriendo la administración del Compuesto 1 de 30 a 60 minutos antes que un ingrediente activo adicional, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En ciertas realizaciones, la combinación del Compuesto 1 y un ingrediente activo adicional se administra por infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos

cada ciclo. En ciertas realizaciones, un ciclo comprende la administración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 150 mg/día del Compuesto 1 y de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg/m² / día de un ingrediente activo adicional diariamente durante tres a cuatro semanas y luego una o dos semanas de descanso. En ciertas realizaciones, el número de ciclos durante los cuales se administra el tratamiento combinatorio a un paciente oscila entre aproximadamente uno y aproximadamente 24 ciclos, entre aproximadamente dos y aproximadamente 16 ciclos, o entre aproximadamente cuatro y aproximadamente tres ciclos.

[0297] En una realización, una terapia cíclica proporcionada en el presente documento comprende administrar el Compuesto 1 en un ciclo de tratamiento, que incluye un período de administración de hasta 3 días, seguido de un período de descanso. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de 3 días, seguido de un período de descanso. En una realización, una terapia cíclica proporcionada en el presente documento comprende la administración del Compuesto 1 en un ciclo de tratamiento, que incluye un período de administración de hasta 5 días, seguido de un período de descanso. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de 5 días, seguido de un período de descanso. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 7 días, seguido de un período de descanso. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de 7 días, seguido de un período de descanso. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 10 días, seguido de un período de descanso. En una realización, el período de descanso es desde aproximadamente 10 días hasta aproximadamente 40 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 10 días, seguido de un período de descanso de aproximadamente 10 días hasta aproximadamente 40 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 10 días, seguido de un período de descanso de aproximadamente 23 días hasta aproximadamente 37 días. En una realización, el período de descanso es desde aproximadamente 23 días hasta aproximadamente 37 días. En una realización, el período de descanso es de 23 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 10 días, seguido de un período de descanso de 23 días. En una realización, el período de descanso es de 37 días. En una

realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 10 días, seguido de un período de descanso de 37 días.

[0298] En una realización, el ciclo de tratamiento incluye una administración del Compuesto 1 en los días 1 a 3 de un ciclo de 28 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye una administración del Compuesto 1 en los días 1 a 5 de un ciclo de 28 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye una administración del Compuesto 1 en los días 1 a 7 de un ciclo de 28 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye una administración del Compuesto 1 en los días 1 a 10 de un ciclo de 28 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye una administración en los días 1 a 5 de un ciclo de 42 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye una administración en los días 1-10 de un ciclo de 42 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye una administración en los días 1 a 5 y 15 a 19 de un ciclo de 28 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye una administración en los días 1 a 3 y 8 a 10 de un ciclo de 28 días.

[0299] En una realización, el ciclo de tratamiento incluye una administración del Compuesto 1 en los días 1 a 21 de un ciclo de 28 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye una administración en los días 1 a 5 de un ciclo de 7 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye una administración en los días 1 a 7 de un ciclo de 7 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración del Compuesto 1 en los días 1 a 5 de un ciclo de 21 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración del Compuesto 1 en los días 1 a 7 de un ciclo de 21 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye una administración del Compuesto 1 en los días 1 a 7 de un ciclo de 28 días.

[0300] Cualquier ciclo de tratamiento descrito en este documento puede repetirse durante al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más ciclos. En ciertos casos, el ciclo de tratamiento como se describe en el presente documento incluye de 1 a 24 ciclos, de 2 a 16 ciclos, o de 2 a 4 ciclos. En ciertos casos, un ciclo de tratamiento como se describe en el presente documento incluye de 1 a aproximadamente 4 ciclos. En ciertas realizaciones, los ciclos 1 a 4 son todos ciclos de 28 días. En ciertas realizaciones, el ciclo 1 es un ciclo de 42 días y los ciclos 2 a 4 son ciclos de 28 días. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra durante 1 a 13 ciclos de 28 días (por ejemplo, aproximadamente 1 año). En ciertos casos, la terapia cíclica no se limita al número de ciclos y la terapia continúa hasta la progresión de la enfermedad. Los ciclos, en ciertos casos,

pueden incluir variar la duración de los períodos de administración y/o los períodos de descanso descritos en el presente documento.

[0301] En una realización, el ciclo de tratamiento incluye administrar el Compuesto 1 en una cantidad de dosificación de aproximadamente 0,3 mg/día; 0,6 mg/día; 1,2 mg/día; 1,8 mg/día; 2,4 mg/día; 3 mg/día; 3,6 mg/día; 4,5 mg/día; 5,4 mg/día; 7,2 mg/día; 8,1 mg/día; 9,0 mg/día; 10,0 mg/día; 10,8 mg/día o 12,2 mg/día, administrados una vez al día. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye administrar el Compuesto 1 en una cantidad de dosificación de aproximadamente 0,3 mg/día; 0,6 mg/día; 1,2 mg/día; 1,8 mg/día; 2,4 mg/día; 3 mg/día; 3,6 mg/día; 4,5 mg/día; 5,4 mg/día; 7,2 mg/día; 8,1 mg/día; 9,0 mg/día; 10,0 mg/día; 10,8 mg/día; 12,2 mg/día o 20 mg/día, administrados una vez al día. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración del Compuesto 1 en una cantidad de dosificación de aproximadamente 0,6 mg/día; 1,2 mg/día; 1,8 mg/día; 2,4 mg/día; 3 mg/día o 3,6 mg/día, administrados una vez al día. En algunas de dichas realizaciones, el ciclo de tratamiento incluye administrar el Compuesto 1 en una cantidad de dosificación de aproximadamente 0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg; 3 mg/día o 3,6 mg en los días 1 a 3 de un ciclo de 28 días. En otras realizaciones, el ciclo de tratamiento incluye administrar el Compuesto 1 en una cantidad de dosificación de aproximadamente 0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg; 3 mg/día o 3,6 mg en los días 1 a 5 y 15 a 19 de un período de 28 días. En otras realizaciones, el ciclo de tratamiento incluye administrar el Compuesto 1 en una cantidad de dosificación de aproximadamente 0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg; 3 mg/día; 3,6 mg; 4,5 mg/día; 5,4 mg/día; 7,2 mg/día; 8,1 mg/día; 9,0 mg/día o 10,0 mg/día, en los días 1 a 5 y 15 a 19 de un ciclo de 28 días.

[0302] En algunas de dichas realizaciones, el ciclo de tratamiento incluye la administración del Compuesto 1 en una cantidad de dosificación de aproximadamente 2,4 mg en los días 1 a 5 de un ciclo de 28 días. En algunas de tales realizaciones, el ciclo de tratamiento incluye administrar el Compuesto 1 en una cantidad de dosificación de aproximadamente 3,6 mg en los días 1 a 5 de un ciclo de 28 días.

[0303] El compuesto 1 se puede administrar en la misma cantidad para todos los períodos de administración en un ciclo de tratamiento. Alternativamente, en una realización, el compuesto se administra a diferentes dosis en los periodos de administración.

[0304] En algunas realizaciones, el ciclo de tratamiento incluye la administración del Compuesto 1 en una primera cantidad de dosificación en los días 1 a 3, y en una segunda cantidad de dosificación en los días 8 a 10 de un ciclo de 28 días, en donde la primera y la segunda cantidad de dosificación son las mismas. o diferente. En algunas de tales realizaciones, el ciclo de tratamiento incluye administrar el Compuesto 1 en una cantidad de dosificación de aproximadamente 2,4 mg en los días 1 a 3, y en una cantidad de dosificación de aproximadamente 3,6 mg en los días 8 a 10 de un ciclo de 28 días.

[0305] En una realización, el Compuesto 1 se administra a un sujeto en un ciclo, en donde el ciclo comprende la administración durante al menos 5 días en un ciclo de 28 días. En una realización, el Compuesto 1 se administra a un sujeto en un ciclo, en donde el ciclo comprende la administración en los días 1 a 5 de un ciclo de 28 días. En una realización, el Compuesto 1 se administra en una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg en los días 1 a 5 de un ciclo de 28 días. En una realización, el Compuesto 1 se administra en una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg en los días 1 a 5 de un ciclo de 28 días. En una realización, el Compuesto 1 se administra en una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg en los días 1 a 5 de un ciclo de 28 días. En una realización, el Compuesto 1 se administra a un sujeto en un ciclo, en donde el ciclo comprende la administración en los días 1 a 5 y 15 a 19 de un ciclo de 28 días. En una realización, el Compuesto 1 se administra en una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg en los días 1 a 5 y 15 a 19 de un ciclo de 28 días. En una realización, el Compuesto 1 se administra en una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg en los días 1 a 5 y 15 a 19 de un ciclo de 28 días. En una realización, el Compuesto 1 se administra en una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg en los días 1 a 5 y 15 a 19 de un ciclo de 28 días.

Población de pacientes

[0306] En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, el sujeto es un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un primate no humano. En realizaciones particulares, el sujeto es un ser humano. El sujeto puede ser un sujeto masculino o femenino.

[0307] Los sujetos particularmente útiles para los métodos proporcionados en el presente documento incluyen pacientes con cáncer humano, por ejemplo, aquellos a los que se les ha diagnosticado leucemia, incluida la leucemia mieloide aguda, la leucemia linfocítica aguda, la leucemia mielógena crónica y la leucemia mielógena crónica. En ciertas realizaciones, al sujeto no se le ha diagnosticado leucemia promielocítica aguda.

[0308] En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos superior a la normal. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos de al menos el 10 %. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos de entre el 10 y el 15 %. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos de al menos el 15 %. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos de entre el 15 y el 20 %. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos de al menos el 20 %. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos de aproximadamente 10-15 %, aproximadamente 15-20 % o aproximadamente 20-25 %. En otras realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos de menos del 10 %. En el contexto de los métodos descritos en el presente documento, los sujetos útiles que tienen una población de blastos de menos del 10 % incluyen aquellos sujetos que, por cualquier motivo según el criterio del experto en la materia, necesitan tratamiento con un compuesto proporcionado en el presente documento, por separado o en combinación con un agente activo adicional.

[0309] En algunas realizaciones, el sujeto es tratado en base a la puntuación del estado de rendimiento del sujeto para la leucemia del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (GOCE). El estado funcional GOCE se puede calificar en una escala de 0 a 5, en donde 0 indica asintomático; 1 denota sintomático, pero completamente ambulante; 2 denota sintomático y <50 % en cama durante el día; 3 denota sintomático y >50 % en cama, pero no postrado en cama; 4 que denota atado a la cama; y 5 que denota muerte. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una puntuación de estado funcional GOCE de 0 o 1. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una puntuación de estado funcional GOCE de 0. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una puntuación de estado funcional GOCE de 1. En otras realizaciones, el sujeto tiene una puntuación de estado funcional GOCE de 2.

[0310] En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento abarcan el tratamiento de sujetos que no han sido tratados previamente por leucemia.

En algunas realizaciones, el sujeto no se ha sometido a un trasplante alogénico de médula ósea. En algunas realizaciones, el sujeto no se ha sometido a un trasplante de células madre. En algunas realizaciones, el sujeto no ha recibido tratamiento con hidroxiurea. En algunas realizaciones, el sujeto no ha sido tratado con ningún producto de investigación para la leucemia. En algunas realizaciones, el sujeto no ha sido tratado con glucocorticoides sistémicos.

[0311] En otras realizaciones, los métodos abarcan el tratamiento de sujetos que han sido tratados previamente o que están siendo tratados actualmente por leucemia. Por ejemplo, el sujeto puede haber sido tratado previamente o estar siendo tratado actualmente con un régimen de tratamiento estándar para la leucemia. El sujeto puede haber sido tratado con cualquier régimen estándar de tratamiento de la leucemia conocido por el experto en la materia. En ciertas realizaciones, el sujeto ha sido tratado previamente con al menos un régimen de LMA de inducción/reinducción o consolidación. En algunas realizaciones, el sujeto se ha sometido a un trasplante autólogo de médula ósea o a un trasplante de células madre como parte de un régimen de consolidación. En algunas realizaciones, el trasplante de médula ósea o de células madre se produjo al menos 3 meses antes del tratamiento, de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto se ha sometido a un tratamiento con hidroxiurea. En algunas realizaciones, el tratamiento con hidroxiurea se produjo a más tardar 24 horas antes del tratamiento, de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto se ha sometido previamente a una terapia de inducción o consolidación con citarabina (Ara-C). En algunas realizaciones, el sujeto se ha sometido a un tratamiento con glucocorticosteroides sistémicos. En algunas realizaciones, el tratamiento con glucocorticosteroides se produjo a más tardar 24 horas antes del tratamiento, de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. En otras realizaciones, los métodos abarcan el tratamiento de sujetos que han sido tratados previamente por cáncer, pero que no responden a las terapias estándar.

[0312] En algunas realizaciones, al sujeto se le ha diagnosticado un subtipo de LMA recurrente o resistente, según lo define la Organización Mundial de la Salud (OMS). La enfermedad recurrente o resistente puede ser LMA de novo o LMA secundaria, por ejemplo, LMA relacionada con la terapia (t-LMA).

[0313] En algunas realizaciones, al sujeto se le ha diagnosticado leucemia, caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2. En una realización, el alelo mutante de IDH2 es IDH2 R140Q o R172K.

[0314] En algunas realizaciones, al sujeto se le ha diagnosticado LMA, caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2. En una realización, el alelo mutante de IDH2 es IDH2 R140Q o R172K.

[0315] Por lo tanto, el tratamiento con el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β proporcionado en el presente documento, podría proporcionar una alternativa para los pacientes que no responden a otros métodos de tratamiento. En algunas realizaciones, tales otros métodos de tratamiento abarcan el tratamiento con GLEEVEC® (mesilato de imatinib). En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de la leucemia mielógena crónica positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+CML). En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento el Compuesto I para el uso en métodos de tratamiento de leucemia mielógena crónica positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+CML). En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de leucemia mielógena crónica (Ph+CML) resistente a GLEEVEC® (mesilato de imatinib) con cromosoma Filadelfia positivo. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento el Compuesto I para el uso en métodos de tratamiento de leucemia mielógena crónica (Ph+CML) resistente a GLEEVEC® (mesilato de imatinib) con cromosoma Filadelfia positivo.

[0316] En algunas realizaciones, se le ha diagnosticado al sujeto leucemias resistentes a fármacos, como LMC. Por lo tanto, el tratamiento con el Compuesto 1 y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β proporcionado en el presente documento podría proporcionar una alternativa para los pacientes que no responden a otros métodos de tratamiento. En algunas realizaciones, tales otros métodos de tratamiento abarcan el tratamiento con GLEEVEC® (mesilato de imatinib). En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de Ph+CML. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de Ph+CML resistente a GLEEVEC® (mesilato de imatinib). En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento el Compuesto I para el uso en métodos

de tratamiento de Ph+CML. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento el Compuesto I para el uso en métodos de tratamiento de Ph+CML resistente a GLEEVEC® (mesilato de imatinib).

[0317] También se incluyen métodos para tratar a un sujeto, independientemente de la edad del sujeto, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad. En algunas realizaciones, el sujeto tiene al menos 18 años. En algunas realizaciones, el sujeto tiene más de 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 o 70 años. En otras realizaciones, el sujeto tiene menos de 65 años. En algunas realizaciones, el sujeto tiene menos de 18 años. En algunas realizaciones, el sujeto tiene menos de 18, 15, 12, 10, 9, 8 o 7 años.

[0318] En algunas realizaciones, los métodos pueden encontrar uso en sujetos de al menos 50 años de edad, aunque los sujetos más jóvenes también podrían beneficiarse del método. En otras realizaciones, los sujetos tienen al menos 55, al menos 60, al menos 65 y al menos 70 años de edad. En otra realización, el sujeto tiene un cáncer con citogenética adversa. La “citogenética adversa” se define como cualquier cariotipo no diploide, o mayor o igual a 3 anomalías cromosómicas. En otra realización, los sujetos tienen al menos 60 años de edad y tienen un cáncer con citogenética adversa. En otra realización, los sujetos tienen entre 60 y 65 años y tienen un cáncer con citogenética adversa. En otra realización, los sujetos tienen entre 65 y 70 años de edad y tienen un cáncer con citogenética adversa.

[0319] En ciertas realizaciones, el sujeto tratado no tiene antecedentes de infarto de miocardio dentro de los tres meses de tratamiento, de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto no tiene antecedentes de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio dentro de los tres meses de tratamiento, de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto no ha sufrido ningún evento tromboembólico, incluida la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar, dentro de los 28 días de tratamiento de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento. En otras realizaciones, el sujeto no ha experimentado o no está experimentando coagulación intravascular diseminada de manera descontrolada.

[0320] Debido a que los sujetos con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento dado a un paciente puede variar, dependiendo de su pronóstico. El médico experto podrá determinar fácilmente, sin experimentación indebida, los

agentes secundarios específicos, tipos de cirugía y tipos de terapia estándar no basada en fármacos, que se pueden usar de forma eficaz para tratar a un sujeto individual con cáncer.

[0321] Se apreciará que en el presente documento se contempla cada combinación adecuada de los compuestos proporcionados en el presente documento, con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente y, opcionalmente, una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales.

Formulaciones del Compuesto 1

[0322] Las formulaciones ejemplares que comprenden el Compuesto 1, para usar en los métodos proporcionados en este documento, se describen en la Patente estadounidense nro. 10.052.315 y la Publicación estadounidense nro. US-2019-003018-A1, cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia, en su totalidad.

[0323] En una realización, las formulaciones del Compuesto 1 comprenden una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. En una realización, las formulaciones del Compuesto 1 comprenden una forma amorfa de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil) - 2,2-difluoroacetamida.

[0324] En ciertas realizaciones, las formulaciones se preparan con dimetilsulfóxido como codisolvente o coadyuvante del procesamiento. En ciertas realizaciones, las formulaciones se preparan con ácido fórmico como codisolvente o coadyuvante del procesamiento. En ciertas realizaciones, las formulaciones se preparan sin ningún codisolvente o auxiliar de procesamiento.

[0325] En ciertas realizaciones, las formulaciones comprenden dimetilsulfóxido como codisolvente o coadyuvante del procesamiento. En ciertas realizaciones, las formulaciones comprenden ácido fórmico como codisolvente o coadyuvante del procesamiento. En ciertas realizaciones, las formulaciones no comprenden ningún codisolvente o auxiliar de procesamiento.

[0326] En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en este documento son formulaciones liofilizadas. En determinadas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en el presente documento son formulaciones reconstituidas, obtenidas en un disolvente farmacéuticamente aceptable para producir una solución farmacéuticamente aceptable.

Formulación Ia

[0327] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,2 %, un tampón de citrato en una cantidad de aproximadamente 3 %-6 % e hidroxipropil β -ciclodextrina (HPBCD) en una cantidad de aproximadamente 92-98 %, en base al peso total de la formulación.

[0328] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,2 %, un tampón de citrato en una cantidad de aproximadamente 3 %-6 % y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 92-98 % sobre el peso total de la formulación.

[0329] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,2 %, un tampón de citrato en una cantidad de aproximadamente 3 %-6 %, HPBCD en una cantidad de aproximadamente 92-98 % y no más de aproximadamente 1 % de dimetilsulfóxido en base al peso total de la formulación.

[0330] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,2 %, un tampón de citrato en una cantidad de aproximadamente 3 %-6 %, sulfobutil éter -beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 92-98 %, y no más de aproximadamente 1 % de sulfóxido de dimetilo en base al peso total de la formulación.

[0331] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,08-0,15 %, un tampón de citrato en una cantidad de aproximadamente 3 %-6 % y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 94-96 %, en base al peso total de la formulación

[0332] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,08-0,15 %, un tampón de citrato en una cantidad de aproximadamente 3 %-6 % y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 94-96 %, y en base al peso total de la formulación.

[0333] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,08-0,15 %, un tampón de citrato en una cantidad de aproximadamente 3 %-6 %, HPBCD en una cantidad de aproximadamente 94-96 % y no más de aproximadamente 1 % de dimetilsulfóxido, en base al peso total de la formulación.

[0334] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,08-0,15 %, un tampón de citrato en una cantidad de aproximadamente 3 %-6 %, sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 94-96 %, y no más de aproximadamente 1 % de sulfóxido de dimetilo, en base al peso total de la formulación.

[0335] En un aspecto, la formulación proporcionada en el presente documento comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,08 a aproximadamente 0,15 % en base al peso total de la formulación. En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente 0,09 % a aproximadamente 0,15 %, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,13 % o de aproximadamente 0,11 % a aproximadamente 0,12 % en base al peso total de la formulación. En determinadas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente 0,05 %, 0,07 %, 0,09 %, 0,11 %, 0,12 %, 0,13 % o 0,15 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de Compuesto 1 en la formulación es de aproximadamente 0,12 % en base al peso total de la formulación.

[0336] En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una formulación que comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg en un vial de 20 cc. Todavía en otro aspecto existe una formulación que comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 0,75 mg a aproximadamente 1,25 mg, o aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 1,1 mg en un vial de 20 cc. En un aspecto, el Compuesto 1 está presente en una cantidad de aproximadamente 0,7; 0,75; 0,76; 0,8; 0,9; 1,0; 1,05 o 1,2 mg en un vial de 20 cc. En un aspecto, el Compuesto 1 está presente en una cantidad de aproximadamente 1,05 mg en un vial de 20 cc.

[0337] En un aspecto, las formulaciones proporcionadas en el presente documento contienen un tampón de citrato. En un aspecto, la cantidad de tampón de citrato en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 6 % en base al peso total de la formulación. En un aspecto, la cantidad de tampón citrato en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 3 %, 3,5 %, 4 %, 4,2 %, 4,5 % o 5 % en base al peso total de la formulación. En un aspecto, la cantidad de tampón de citrato en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 4,2 % en base al peso total de la formulación. En un

aspecto, la cantidad de tampón de citrato en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 37 mg en un vial de 20 cc.

[0338] En una realización, el tampón de citrato comprende ácido cítrico anhidro y citrato de sodio anhidro. En ciertas realizaciones, la cantidad de ácido cítrico anhidro es de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 3 %, de aproximadamente 1,75 % a aproximadamente 2,75 % o de aproximadamente 2 % a aproximadamente 2,5 % en base al peso total de la formulación. En determinadas realizaciones, la cantidad de ácido cítrico anhidro en la formulación es de aproximadamente 1,5 %, 1,75 %, 2 %, 2,1 % o 2,5 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de ácido cítrico anhidro en la formulación es de aproximadamente 2 %, 2,1 %, 2,22 % o 2,3 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de ácido cítrico anhidro en la formulación es de aproximadamente 2,10 % en base al peso total de la formulación.

[0339] Todavía en otro aspecto existe una formulación que comprende ácido cítrico anhidro en una cantidad de aproximadamente 16 mg a aproximadamente 20 mg en un vial de 20 cc. En una realización, la cantidad de ácido cítrico anhidro es de aproximadamente 16; 17; 18; 18,2; 18,4; 18,6; 18,8; 19 o 20 mg en un vial de 20 cc. En una realización, la cantidad de ácido cítrico anhidro es de aproximadamente 18,6 mg en un vial de 20 cc.

[0340] En ciertas realizaciones, la cantidad de citrato de sodio anhidro es de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 3 %, de aproximadamente 1,75 % a aproximadamente 2,75 % o de aproximadamente 2 % a aproximadamente 2,5 % en base al peso total de la formulación. En ciertas realizaciones, la cantidad de citrato de sodio anhidro en la formulación es de aproximadamente 1,5 %, 1,75 %, 2 %, 2,1 % o 2,5 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de citrato de sodio anhidro en la formulación es de aproximadamente 2 %, 2,05 %, 2,08 % o 2,1 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de citrato de sodio anhidro en la formulación es de aproximadamente 2,08 % en base al peso total de la formulación.

[0341] Todavía en otro aspecto existe una formulación que comprende citrato de sodio anhidro en una cantidad de aproximadamente 16 mg a aproximadamente 20 mg en un vial de 20 cc. En una realización, la cantidad de citrato de sodio anhidro es de aproximadamente 16; 17; 18;

18,2; 18,4; 18,6; 18,8; 19 o 20 mg en un vial de 20 cc. En una realización, la cantidad de citrato de sodio anhidro es de aproximadamente 18,4 mg en un vial de 20 cc.

[0342] En ciertas realizaciones, la cantidad de HPBCD en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 94 a aproximadamente 97 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de HPBCD en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 94,5 %, 95 %, 95,5 % o 96 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de HPBCD en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente el 95 % en base al peso total de la formulación.

[0343] En ciertas realizaciones, la cantidad de sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 94 a aproximadamente 97 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 94,5 %, 95 %, 95,5 % o 96 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente el 95 % en base al peso total de la formulación.

[0344] En otro aspecto, es una formulación que comprende HPBCD en una cantidad de aproximadamente 800-900 mg en un vial de 20 cc. En otro aspecto, es una formulación que comprende HPBCD en una cantidad de aproximadamente 810-880 mg, 820-860 mg o 830-850 mg en un vial de 20 cc. En otro aspecto, es una formulación que comprende HPBCD en una cantidad de aproximadamente 840 mg en un vial de 20 cc.

[0345] En otro aspecto, es una formulación que comprende sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 800-900 mg en un vial de 20 cc. En otro aspecto, es una formulación que comprende sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 810-880 mg, 820-860 mg o 830-850 mg en un vial de 20 cc. En otro aspecto, es una formulación que comprende sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 840 mg en un vial de 20 cc.

[0346] En otro aspecto, es una formulación que comprende KLEPTOSE®HPB en una cantidad de aproximadamente 840 mg en un vial de 20 cc.

[0347] En una realización, las formulaciones comprenden sulfóxido de dimetilo en una cantidad de no más de aproximadamente 1,5 % en base al peso total de la formulación. En una realización, las formulaciones comprenden dimetilsulfóxido en una cantidad de hasta 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 % o 1 % en base al peso total de la formulación. En una realización, las formulaciones comprenden no más de aproximadamente 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 % o 1 % de dimetilsulfóxido en base al peso total de la formulación. En una realización, las formulaciones comprenden sulfóxido de dimetilo en una cantidad de hasta aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de sulfóxido de dimetilo en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,3 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de sulfóxido de dimetilo en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 % o 1 % en base al peso total de la formulación. En una realización, las formulaciones proporcionadas en el presente documento no contienen dimetilsulfóxido. En una realización, la cantidad de sulfóxido de dimetilo en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 0,4 % a 0,8 % en base al peso total de la formulación.

[0348] En otro aspecto, es una formulación que comprende sulfóxido de dimetilo en una cantidad de aproximadamente 4 a 7 mg en un vial de 20 cc. En otro aspecto, es una formulación que comprende sulfóxido de dimetilo en una cantidad de aproximadamente 4,5-6,5 mg, o de 5 a 6 mg en un vial de 20 cc.

[0349] En determinadas realizaciones, la formulación proporcionada en el presente documento está liofilizada, y la formulación liofilizada tras la reconstitución tiene un pH de aproximadamente 4 a 5. En determinadas realizaciones, la formulación tras la reconstitución tiene un pH de aproximadamente 4,2 a 4,4. En una realización, la formulación liofilizada tras la reconstitución tiene un pH de aproximadamente 4; 4,1; 4,2; 4,3; 4,4; 4,5; 4,6; 4,7; 4,8; 4,9 o 5.

[0350] En determinadas realizaciones, la formulación liofilizada tras la reconstitución tiene una osmolalidad de aproximadamente 250-290 mOsm/kg. En determinadas realizaciones, la formulación liofilizada tras la reconstitución tiene una osmolalidad de aproximadamente 260-280 mOsm/kg.

[0351] En ciertas realizaciones del presente documento, se proporciona un recipiente que comprende una formulación proporcionada en el presente documento. En un aspecto, el recipiente es un vial de vidrio. En un aspecto, el recipiente es un vial de vidrio de 20 cc.

[0352] En un aspecto, se proporciona en el presente documento una formulación en un vial de 20 cc que comprende: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1,05 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un agente de carga como se describe en el presente documento. En una realización, la formulación comprende, además, no más de aproximadamente 7 mg de sulfóxido de dimetilo como disolvente residual. En una realización, la formulación comprende no más de aproximadamente 6 mg de sulfóxido de dimetilo como disolvente residual. En una realización, la formulación comprende no más de aproximadamente 5 mg de sulfóxido de dimetilo como disolvente residual. En una realización, la formulación comprende no más de aproximadamente 4 mg de sulfóxido de dimetilo como disolvente residual. En una realización, la formulación comprende de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 6 mg, de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5 mg o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 6 mg de sulfóxido de dimetilo como disolvente residual. En una realización, la formulación comprende aproximadamente 4; 4,5; 5; 5,3; 5,5; 5,7; 6 o 6,5 mg de dimetilsulfóxido como disolvente residual.

[0353] En una realización, las formulaciones consisten esencialmente en el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,2 %, un tampón de citrato en una cantidad de aproximadamente 3 %-6 % y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 92-98 % en base al peso total de la formulación.

[0354] En una realización, las formulaciones consisten esencialmente en el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,2 %, un tampón de citrato en una cantidad de aproximadamente 3 %-6 % y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 92-98 % en base al peso total de la formulación.

[0355] En una realización, las formulaciones consisten esencialmente en el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,2 %, un tampón de citrato en una cantidad de

aproximadamente 3 %-6 %, HPBCD en una cantidad de aproximadamente 92-98 % y no más de aproximadamente 1 % de sulfóxido de dimetilo, en base al peso total de la formulación.

[0356] En una realización, las formulaciones consisten esencialmente en el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,2 %, un tampón de citrato en una cantidad de aproximadamente 3 %-6 %, sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 92-98 %, y no más del 1 % de sulfóxido de dimetilo en base al peso total de la formulación.

[0357] En un aspecto, la formulación está en un vial de 20 cc que comprende: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1,05 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un tampón y un agente de carga como se describe en este documento, y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 6 mg de sulfóxido de dimetilo como disolvente residual. El tampón y el agente de carga pueden estar presentes en la cantidad que se describe en este documento.

[0358] En un aspecto, la formulación está en un vial de 20 cc que comprende: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1,05 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 18,6 mg de ácido cítrico anhidro, 18,4 mg de citrato de sodio anhidro, 840 mg de HPBCD y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 6 mg de sulfóxido de dimetilo como disolvente residual, como se describe en este documento. En una realización, la formulación en un vial de 20 cc se reconstituye con 3,8 ml de agua estéril para inyección.

[0359] En un aspecto, la formulación está en un vial de 20 cc que consta esencialmente de: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1,05 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 18,6 mg de ácido cítrico anhidro, 18,4 mg de citrato de sodio anhidro, 840 mg de HPBCD y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 6 mg de sulfóxido de dimetilo como disolvente residual, como se describe en este documento. En una realización, la formulación en un vial de 20 cc se reconstituye con 3,8 ml de agua estéril para inyección.

[0360] En un aspecto, la formulación está en un vial de 20 cc que consta de: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1,05 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)- 1-

oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 18,6 mg de ácido cítrico anhidro, 18,4 mg de citrato de sodio anhidro, 840 mg de HPBCD y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 6 mg de sulfóxido de dimetilo como disolvente residual como se describe en este documento. En una realización, la formulación en un vial de 20 cc se reconstituye con 3,8 ml de agua estéril para inyección.

[0361] En una realización del presente documento, se proporciona una formulación acuosa que comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,2 % en base al peso total de los sólidos, un tampón de citrato en una cantidad de aproximadamente 3 %-6 % en base al peso total de los sólidos, HPBCD en una cantidad de aproximadamente 92-98 % basada en el peso total de los sólidos y un diluyente.

[0362] En una realización del presente documento, se proporciona una formulación acuosa que consiste esencialmente en el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,2 % en base al peso total de los sólidos, un tampón de citrato en una cantidad de aproximadamente 3 %-6 % en base al peso total de los sólidos, HPBCD en una cantidad de aproximadamente 92-98 % basada en el peso total de los sólidos y un diluyente.

[0363] En un aspecto, se proporciona en el presente documento una formulación acuosa que comprende: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1,05 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 18,6 mg de ácido cítrico anhidro, 18,4 mg de citrato de sodio anhidro, 840 mg de HPBCD y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 6 mg de sulfóxido de dimetilo como disolvente residual y aproximadamente 3,8 ml de diluyente.

[0364] En un aspecto, se proporciona en el presente documento una formulación acuosa que consiste esencialmente en: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1,05 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 18,6 mg de ácido cítrico anhidro, 18,4 mg de citrato de sodio anhidro, 840 mg de HPBCD y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 6 mg de sulfóxido de dimetilo como disolvente residual y aproximadamente 3,8 ml de diluyente.

[0365] En un aspecto, se proporciona en el presente documento una formulación acuosa que consta de: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1,05 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 18,6 mg de ácido

cítrico anhidro, 18,4 mg de citrato de sodio anhidro, 840 mg de HPBCD y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 6 mg de sulfóxido de dimetilo como disolvente residual y aproximadamente 3,8 ml de diluyente.

[0366] En ciertas realizaciones, la formulación tiene una composición como se describe en la Tabla A.

Formulación Ib

[0367] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,01-0,15 %, hidroxipropil β -ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 99,1-99,99 %. En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,01-0,15 %, hidroxipropil β -ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 99,1-99,99 % y no más de aproximadamente 0,5 % de ácido fórmico, en base al peso total de la formulación.

[0368] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,25 % y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,1-99,9 % en base al peso total de la formulación.

[0369] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,25 %, HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,1-99,9 % y no más de aproximadamente 0,5 % de ácido fórmico, en base al peso total de la formulación.

[0370] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,25 % y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,75-99,9 % en base al peso total de la formulación.

[0371] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,25 %, HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,75-99,9 % y no más de aproximadamente 0,5 % de ácido fórmico, en base al peso total de la formulación.

[0372] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,25 %, HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,75-99,9 % y no más de aproximadamente 0,2 % de ácido fórmico, en base al peso total de la formulación.

[0373] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,08-0,15 % y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,8-99,9 % en base al peso total de la formulación.

[0374] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,08-0,15 %, HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,8-99,9 % y no más de aproximadamente 0,5 % de ácido fórmico, en base al peso total de la formulación.

[0375] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,08-0,15 %, HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,8-99,9 % y no más de aproximadamente 0,12 % de ácido fórmico, en base al peso total de la formulación.

[0376] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente el 0,12 % y HPBCD en una cantidad de aproximadamente el 99,88 % en base al peso total de la formulación.

[0377] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,25 % y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 99,1-99,9 %, en base al peso total de la formulación.

[0378] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,25 %, sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 99,1-99,9 %, y no más de aproximadamente 0,5 % de ácido fórmico, en base al peso total de la formulación.

[0379] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,25 % y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 99,75-99,9 % en base al peso total de la formulación.

[0380] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,08-0,15 % y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 99,8-99,9 % en base al peso total de la formulación.

[0381] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,08-0,15 %, sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 99,8-99,9 %, y no más de aproximadamente 0,5 % de ácido fórmico, en base al peso total de la formulación.

[0382] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,12 % y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 99,88 % en base al peso total de la formulación.

[0383] En un aspecto, la formulación proporcionada en el presente documento comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,08 a aproximadamente 0,15 % en base al peso total de la formulación. En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente 0,09 % a aproximadamente 0,15 %, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,13 % o de aproximadamente 0,11 % a aproximadamente 0,12 % en base al peso total de la formulación. En determinadas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente 0,05 %, 0,07 %, 0,09 %, 0,11 %, 0,12 %, 0,13 % o 0,15 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de Compuesto 1 en la formulación es de aproximadamente 0,12 % en base al peso total de la formulación.

[0384] En otro aspecto, la formulación comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg en un vial de 20 cc. Todavía en otro aspecto existe una formulación que comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 0,75 mg a aproximadamente 1,25 mg, o aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 1,1 mg en un vial de 20 cc. En un aspecto, el Compuesto 1 está presente en una cantidad de aproximadamente 0,7; 0,75; 0,76; 0,8; 0,9; 1,0; 1,05 o 1,2 mg en un vial de 20 cc. En un aspecto, el Compuesto 1 está presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg en un vial de 20 cc.

[0385] En una realización, la cantidad de HPBCD en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 97 a aproximadamente 99,9 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de HPBCD en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 98 a aproximadamente 99,9 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de HPBCD en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 99,1 %, 99,3 %, 99,5 %, 99,7 % o 99,9 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de HPBCD en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente el 99,5 % en base al peso total de la formulación. En otro aspecto, es una formulación que comprende HPBCD en una cantidad de aproximadamente 750-850 mg en un vial de 20 cc. En otro aspecto, es una formulación que comprende HPBCD en una cantidad de aproximadamente 790-840 mg, 780-830 mg o 790-810 mg en un vial de 20 cc. En otro aspecto,

es una formulación que comprende HPBCD en una cantidad de aproximadamente 800 mg en un vial de 20 cc.

[0386] En otro aspecto, es una formulación que comprende KLEPTOSE®HPB en una cantidad de aproximadamente 800 mg en un vial de 20 cc.

[0387] En una realización, la cantidad de sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 97 a aproximadamente 99,9 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 98 a aproximadamente 99,9 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 99,1 %, 99,3 %, 99,5 %, 99,7 % o 99,9 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente el 99,5 % en base al peso total de la formulación.

[0388] En otro aspecto, es una formulación que comprende sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 750-850 mg en un vial de 20 cc. En otro aspecto, es una formulación que comprende sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 790-840 mg, 780-830 mg o 790-810 mg en un vial de 20 cc. En otro aspecto, es una formulación que comprende sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 800 mg en un vial de 20 cc.

[0389] En otro aspecto, es una formulación que comprende KLEPTOSE®HPB en una cantidad de aproximadamente 800 mg en un vial de 20 cc.

[0390] En una realización, las formulaciones comprenden ácido fórmico en no más de aproximadamente el 0,5 % en base al peso total de la formulación. En una realización, las formulaciones comprenden ácido fórmico en una cantidad de hasta aproximadamente 0,05 %, 0,07 %, 0,09 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 % o 0,5 % en base al peso total de la formulación. En una realización, las formulaciones comprenden ácido fórmico en no más de aproximadamente 0,05 %, 0,07 %, 0,09 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 % o 0,5 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de ácido fórmico en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 %

en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de ácido fórmico en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,1 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de ácido fórmico en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 0,05 %, 0,07 %, 0,09 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 % o 0,5 % en base al peso total de la formulación. En una realización, las formulaciones proporcionadas en el presente documento no contienen ácido fórmico. En una realización, la cantidad de ácido fórmico en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 0,05 % a 0,09 % en base al peso total de la formulación.

[0391] En otro aspecto, es una formulación que comprende ácido fórmico en una cantidad de no más de aproximadamente 1 mg en un vial de 20 cc. En otro aspecto, es una formulación que comprende ácido fórmico en una cantidad de hasta aproximadamente 0,2; 0,5; 0,7; 0,9 mg o 1 mg en un vial de 20 cc. En otro aspecto, es una formulación que comprende ácido fórmico en una cantidad de aproximadamente 0,3-0,9 mg, o de 0,4 a 0,8 mg en un vial de 20 cc.

[0392] En otro aspecto, la formulación comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 1 mg y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 800 mg en un vial de 20 cc.

[0393] En otro aspecto, la formulación comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 1 mg, HPBCD en una cantidad de aproximadamente 800 mg y ácido fórmico en una cantidad de aproximadamente 0,9 mg en un vial de 20 cc.

[0394] En ciertas realizaciones, la formulación tiene una composición como se describe en la Tabla A

Tabla A: Composiciones de las formulaciones Ia y Ib

	Formulación Ia*	Formulación Ib
Compuesto 1	1,05 mg/vial	1,0 mg/vial
Anhidro de ácido cítrico, USP	18,6 mg/vial	-
Anhidro de citrato de sodio, USP	18,4 mg/vial	-
KLEPTOSE [®] HPB (HP-β-CD), grado parenteral	840 mg/vial	800 mg/vial
Dimetilsulfóxido (coadyuvante tecnológico)	Eliminado parcialmente al secarse	-

Ácido fórmico (coadyuvante tecnológico)	-	Eliminado parcialmente al secarse
Agua para inyección (coadyuvante tecnológico)	Eliminado al secarse	Eliminado al secarse

* con 5 % de sobrellenado

Formulación Ic

[0395] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,01-0,08 % y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,40-99,99 % en base al peso total de la formulación.

[0396] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,01-0,08 %, HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,40-99,99 % y no más de aproximadamente 0,5 % de ácido fórmico, en base al peso total de la formulación.

[0397] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,03-0,06 % y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,60-99,99 % en base al peso total de la formulación.

[0398] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,08 %, hidroxipropil β -ciclodextrina de aproximadamente 99,40 % a aproximadamente 99,99 %, y ácido fórmico de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3 % en base al peso total de la formulación.

[0399] En un aspecto, la formulación proporcionada en el presente documento comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,06 % en base al peso total de la formulación. En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente 0,03 % a aproximadamente 0,06 %, o de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 0,06 % en base al peso total de la formulación. En ciertas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente 0,03 %, 0,04 %, 0,05 % o 0,06 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de Compuesto 1 en la formulación es de aproximadamente 0,05 % en base al peso total de la formulación.

[0400] En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una formulación que comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,75 mg a aproximadamente 1,5 mg en un vial de 20 cc. Todavía en otro aspecto existe una formulación que comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,75 mg a aproximadamente 1,25 mg en un

vial de 20 cc. En un aspecto, el Compuesto 1 está presente en una cantidad de aproximadamente 0,75, 0,8, 0,9, 1,0, 1,05 o 1,2 mg en un vial de 20 cc. En un aspecto, el Compuesto 1 está presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg en un vial de 20 cc.

[0401] En una realización, la cantidad de HPBCD en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 99,40 a aproximadamente 99,99 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de HPBCD en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 99,5; 99,6; 99,7; 99,8; 99,9; 99,95 o 99,99 % en base al peso total de la formulación. En otro aspecto, es una formulación que comprende HPBCD en una cantidad de aproximadamente 1800-1900 mg en un vial de 20 cc. En otro aspecto, es una formulación que comprende HPBCD en una cantidad de aproximadamente 1850-1900 mg en un vial de 20 cc. En otro aspecto, es una formulación que comprende HPBCD en una cantidad de aproximadamente 1.875 mg en un vial de 20 cc.

[0402] En una realización, las formulaciones comprenden ácido fórmico en no más de aproximadamente el 0,5 % en base al peso total de la formulación. En una realización, las formulaciones comprenden ácido fórmico en una cantidad de hasta aproximadamente 0,05 %, 0,07 %, 0,09 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 % o 0,5 % en base al peso total de la formulación. En una realización, las formulaciones comprenden ácido fórmico en no más de aproximadamente 0,05 %, 0,07 %, 0,09 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 % o 0,5 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de ácido fórmico en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,3 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de ácido fórmico en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,25 % en base al peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de ácido fórmico en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 0,05 %, 0,07 %, 0,09 %, 0,1 %, 0,2 % o 0,3 % en base al peso total de la formulación. En una realización, las formulaciones proporcionadas en el presente documento no contienen ácido fórmico. En una realización, la cantidad de ácido fórmico en las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 0,11 % a 0,3 % en base al peso total de la formulación.

[0403] En otro aspecto, es una formulación que comprende ácido fórmico en una cantidad de no más de aproximadamente 4 mg en un vial de 20 cc. En otro aspecto, es una formulación que comprende ácido fórmico en una cantidad de hasta aproximadamente 1; 1,8; 2; 2,1; 2,5; 3; 3,5; 3,8; 3,9; 4; 4,5; 4,9 mg o 5 mg en un vial de 20 cc. En otro aspecto, es una formulación que comprende ácido fórmico en una cantidad de aproximadamente 1-1,8 mg; 2,1-3,8 mg o 3,9-4,9 mg en un vial de 20 cc.

[0404] En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una formulación que comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 1 mg y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 1.875 mg en un vial de 20 cc.

[0405] En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una formulación que comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 1 mg, HPBCD en una cantidad de aproximadamente 1.875 mg y ácido fórmico en una cantidad de aproximadamente 2,1-3,8 mg en un vial de 20 cc.

[0406] En ciertas realizaciones, la formulación tiene una composición como se describe en la Tabla B a continuación:

Tabla B

	Formulación Ic
Compuesto 1	1,0 mg/vial
KLEPTOSE® HPB (HP-β-CD), grado parenteral	1.875 mg/vial
Ácido fórmico (en disolvente de proceso)	Eliminado parcialmente al secarse
Agua para inyección (en medios de proceso)	Eliminado al secarse

Formulaciones sin codisolvente

[0407] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,15-0,5 %, un tampón de citrato en una cantidad de aproximadamente 15 % a aproximadamente 35 % y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 92 % a aproximadamente 98 %, basado en peso total de la formulación. En una realización, el tampón de citrato comprende ácido cítrico anhidro y citrato de sodio anhidro.

[0408] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,25-0,30 %, un tampón de citrato en una cantidad de aproximadamente 30-32 % y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 67-69 %, basado en el peso total de la formulación.

[0409] En una realización, las formulaciones comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,30-0,33 %, un tampón de citrato en una cantidad de aproximadamente 17-18 % y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 80-85 %, basado en el peso total de la formulación.

Formulaciones ejemplares del Compuesto 1

[0410] En una realización, las formulaciones consisten esencialmente en el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,25 % y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,75 -99,95 % en base al peso total de la formulación.

[0411] En una realización, las formulaciones consisten esencialmente en el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,25 % y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,75-99,99 % en base al peso total de la formulación.

[0412] En una realización, las formulaciones consisten esencialmente en el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,25 % y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 99,75-99,95 % en base al peso total de la formulación.

[0413] En un aspecto, la formulación está en un vial de 20 cc que comprende: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 800 mg de HPBCD y aproximadamente 0,6 mg de ácido fórmico, como se describe en este documento. En una realización, la formulación en un vial de 20 cc se reconstituye con 4,5 ml de agua estéril para inyección.

[0414] En un aspecto, la formulación está en un vial de 20 cc que consiste esencialmente en: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 800 mg de HPBCD y aproximadamente 0,6 mg de ácido fórmico, como se describe en este documento. En una realización, la formulación en un vial de 20 cc se reconstituye con 4,5 ml de agua estéril para inyección.

[0415] En un aspecto, la formulación está en un vial de 20 cc que consta de: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 800 mg de HPBCD y aproximadamente 0,6 mg de ácido fórmico, como se describe en este documento. En una realización, la formulación en un vial de 20 cc se reconstituye con 4,5 ml de agua estéril para inyección.

[0416] En un aspecto, la formulación está en un vial de 20 cc que comprende: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 800 mg de sulfobutil éter-beta-ciclodextrina y aproximadamente 0,6 mg de ácido fórmico, como se describe en este documento. En una realización, la formulación en un vial de 20 cc se reconstituye con 4,5 ml de agua estéril para inyección.

[0417] En un aspecto, la formulación está en un vial de 20 cc que consiste esencialmente en: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 800 mg de sulfobutil éter-beta-ciclodextrina y aproximadamente 0,6 mg de ácido fórmico como se describe en el presente documento. En una realización, la formulación en un vial de 20 cc se reconstituye con 4,5 ml de agua estéril para inyección.

[0418] En un aspecto, la formulación está en un vial de 20 cc que consta de: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 800 mg de sulfobutil éter-beta-ciclodextrina y aproximadamente 0,6 mg de ácido fórmico, como se describe en este documento. En una realización, la formulación en un vial de 20 cc se reconstituye con 4,5 ml de agua estéril para inyección.

[0419] En un aspecto, la formulación está en un vial de 20 cc que comprende: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 1.875 mg de HPBCD y aproximadamente 2,1-3,8 mg de ácido fórmico, como se describe en este documento. En una realización, la formulación en un vial de 20 cc se reconstituye con 12,5 ml de solución salina normal para inyección.

[0420] En un aspecto, la formulación está en un vial de 20 cc que consiste esencialmente en: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 1.875 mg de HPBCD y aproximadamente 2,1-3,8 mg de ácido fórmico, como se describe en este documento. En una realización, la formulación en un vial de 20 cc se reconstituye con 12,5 ml de solución salina normal para inyección.

[0421] En un aspecto, la formulación está en un vial de 20 cc que consta de: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 1.875 mg de HPBCD y aproximadamente 2,1-3,8 mg de ácido fórmico, como se describe en este documento. En una realización, la formulación en un vial de 20 cc se reconstituye con 12,5 ml de solución salina normal para inyección.

[0422] En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración de una formulación acuosa, que comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,25 % en base al peso total de los sólidos, y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,1-99,9 % en base al peso total de los sólidos y un diluyente.

[0423] En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración de una formulación acuosa que comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,25 % en base al peso total de los sólidos, y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,75-99,95 % en base al peso total de los sólidos y un diluyente.

[0424] En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración de una formulación acuosa que consiste esencialmente en el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,25 % en base al peso total de los sólidos, y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,75-99,95 % en base al peso total de los sólidos y un diluyente.

[0425] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar una formulación acuosa que comprende: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-

2,2-difluoroacetamida, 800 mg de HPBCD, aproximadamente 0,6 mg de ácido fórmico y aproximadamente 4,5 ml de diluyente.

[0426] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar una formulación acuosa que consiste en: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 800 mg de HPBCD, aproximadamente 0,6 mg de ácido fórmico y aproximadamente 4,5 ml de diluyente.

[0427] En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración de una formulación acuosa que comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,01-0,08 % en base al peso total de los sólidos, y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,50-99,99 % en base al peso total de los sólidos y un diluyente.

[0428] En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración de una formulación acuosa que comprende el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,01-0,08 % en base al peso total de los sólidos, y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,50-99,99 % en base al peso total de los sólidos y un diluyente.

[0429] En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden la administración de una formulación acuosa que consiste esencialmente en el Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,01-0,08 % en base al peso total de los sólidos, y HPBCD en una cantidad de aproximadamente 99,50-99,99 % en base al peso total de los sólidos y un diluyente.

[0430] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar una formulación acuosa que comprende: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il) -1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 800 mg de HPBCD, aproximadamente 0,6 mg de ácido fórmico y aproximadamente 4,5 ml de diluyente.

[0431] En un aspecto, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar una formulación acuosa que consiste en: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, 800 mg de HPBCD, aproximadamente 0,6 mg de ácido fórmico y aproximadamente 4,5 ml de diluyente.

[0432] En ciertas realizaciones, la formulación tiene una composición como se describe en la Tabla A. En ciertas realizaciones, la formulación tiene una composición como se describe en la Tabla B.

[0433] En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar una formulación liofilizada, en donde la formulación liofilizada tras la reconstitución tiene un pH de aproximadamente 2,5 a 4. En determinadas realizaciones, la formulación liofilizada tras la reconstitución tiene un pH de aproximadamente 2,5 a 3,5. En determinadas realizaciones, la formulación liofilizada tras la reconstitución tiene un pH de aproximadamente 3,0 a 3,6. En una realización, la formulación liofilizada tras la reconstitución tiene un pH de aproximadamente 2,5; 3; 3,2; 3,4; 3,6; 3,8 o 4. En una realización, la formulación liofilizada tras la reconstitución tiene un pH de aproximadamente 2,5; 2,8; 3; 3,2; 3,4; 3,6; 3,8 o 4.

[0434] En determinadas realizaciones, la formulación liofilizada tras la reconstitución tiene una osmolalidad de aproximadamente 260-290 mOsm/kg. En determinadas realizaciones, la formulación liofilizada tras la reconstitución tiene una osmolalidad de aproximadamente 280 mOsm/kg. En determinadas realizaciones, la formulación liofilizada tras la reconstitución tiene una osmolalidad de aproximadamente 260-370 mOsm/kg. En determinadas realizaciones, la formulación liofilizada tras la reconstitución tiene una osmolalidad de aproximadamente 360 mOsm/kg. En determinadas realizaciones, la formulación liofilizada tras la reconstitución tiene una osmolalidad de aproximadamente 350-450 mOsm/kg. En determinadas realizaciones, la formulación liofilizada tras la reconstitución tiene una osmolalidad de aproximadamente 416 mOsm.

[0435] En determinadas realizaciones, la formulación liofilizada se reconstituye con solución salina medio normal (solución inyectable estéril de cloruro sódico al 0,45 %) y tiene una osmolalidad de aproximadamente 280-320 mOsm/kg tras la reconstitución. En determinadas realizaciones, la formulación liofilizada se reconstituye con solución salina medio normal (solución inyectable estéril de cloruro sódico al 0,45 %) y tiene un pH de 3,0-3,2 y una osmolalidad de aproximadamente 280-320 mOsm/kg tras la reconstitución. En determinadas realizaciones, la formulación liofilizada se reconstituye con 4,5 ml de solución salina medio normal (solución inyectable estéril de cloruro de sodio al 0,45 %) y tiene un pH de 3,0-3,2 y una

osmolalidad de aproximadamente 280-320 mOsm/kg tras la reconstitución. En una realización, la solución reconstituida de la dosis requerida se diluye con solución salina normal (solución inyectable estéril de cloruro de sodio al 0,9 %) en una bolsa de infusión hasta un volumen de 50 ml para administración intravenosa de 30 minutos.

[0436] En determinadas realizaciones, la formulación liofilizada se reconstituye con solución salina normal y tiene una osmolalidad de aproximadamente 440 mOsm/kg tras la reconstitución. En una realización, la solución reconstituida de la dosis requerida se diluye con solución salina normal hasta un volumen de 50 ml para obtener una solución de dosificación que tiene una osmolalidad de aproximadamente 310-380 mOsm/kg. En una realización, la solución reconstituida de la dosis requerida se diluye con solución salina normal hasta un volumen de 50 ml, para obtener una solución de dosificación que tiene una osmolalidad de aproximadamente 310-355 mOsm/kg. En una realización, la solución reconstituida de la dosis requerida se diluye con solución salina normal hasta un volumen de 50 ml, para obtener una solución de dosificación que tiene una osmolalidad de aproximadamente 317-371 mOsm/kg. En una realización, la solución reconstituida de la dosis requerida se diluye con solución salina normal hasta un volumen de 50 ml, para obtener una solución de dosificación que tiene una osmolalidad de aproximadamente 317 mOsm/kg. En una realización, la solución reconstituida de la dosis requerida se diluye con solución salina normal hasta un volumen de 50 ml, para obtener una solución de dosificación que tiene una osmolalidad de aproximadamente 371 mOsm/kg. En una realización, la osmolalidad de la solución de dosificación no es superior a 352 mOsm/kg. En una realización, la osmolalidad de la solución de dosificación que tiene una dosis de 4,8 mg de Compuesto 1 es de 352 mOsm/kg.

[0437] En determinadas realizaciones, la formulación se proporciona en un vial de vidrio, por ejemplo, un vial de vidrio de 20 cc.

[0438] En un aspecto, los métodos proporcionados en este documento comprenden administrar una formulación en un vial de 20 cc que comprende: Compuesto 1 en una cantidad que proporciona 1 mg de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, y un agente de carga como se describe en este documento. En una realización, la formulación comprende, además, no más de aproximadamente 5 mg de ácido fórmico como disolvente residual. En una realización, la formulación comprende, además, no

más de aproximadamente 4 mg de ácido fórmico como disolvente residual. En una realización, la formulación comprende, además, no más de aproximadamente 3 mg de ácido fórmico como disolvente residual. En una realización, la formulación comprende, además, no más de aproximadamente 2 mg de ácido fórmico como disolvente residual. En una realización, la formulación comprende, además, no más de aproximadamente 1,5 mg de ácido fórmico como disolvente residual. En una realización, la formulación comprende, además, no más de aproximadamente 1 mg de ácido fórmico como disolvente residual. En una realización, la formulación comprende, además, no más de aproximadamente 0,8 mg de ácido fórmico como disolvente residual. En una realización, la formulación comprende de aproximadamente 0,4 mg a aproximadamente 1,5 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1 mg o de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 0,9 mg de ácido fórmico como disolvente residual. En una realización, la formulación comprende aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,6 mg, aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 1 mg o aproximadamente 1,5 mg de ácido fórmico como disolvente residual. En una realización, la formulación comprende ácido fórmico como disolvente residual en una cantidad de aproximadamente 1,0 mg/ml del Compuesto 1 a aproximadamente 1,8 mg/ml del Compuesto 1, de aproximadamente 2,1 mg/ml del Compuesto 1 a aproximadamente 3,8 mg/ml del Compuesto 1, o de aproximadamente 3,9 mg/ml del Compuesto 1 a aproximadamente 4,9 mg/ml del Compuesto 1.

[0439] Las formulaciones del Compuesto 1 se pueden administrar a un paciente que lo necesite utilizando métodos terapéuticos estándar para administrar el Compuesto 1 que incluyen, entre otros, los métodos descritos en el presente documento. En una realización, las formulaciones se reconstituyen en un solvente farmacéuticamente aceptable para producir una solución farmacéuticamente aceptable, en donde la solución se administra (como por inyección intravenosa) al paciente.

[0440] En un aspecto, las formulaciones se liofilizan y las formulaciones liofilizadas son adecuadas para la reconstitución, con un diluyente adecuado a la concentración adecuada antes de la administración. En una realización, la formulación liofilizada es estable a temperatura ambiente. En una realización, la formulación liofilizada es estable a temperatura ambiente hasta aproximadamente 24 meses. En una realización, la formulación liofilizada es estable a temperatura ambiente hasta aproximadamente 24 meses, hasta aproximadamente 18 meses, hasta

aproximadamente 12 meses, hasta aproximadamente 6 meses, hasta aproximadamente 3 meses o hasta aproximadamente 1 mes. En una realización, la formulación liofilizada es estable durante el almacenamiento en condiciones aceleradas de 40 °C/HR del 75 % durante hasta aproximadamente 12 meses, hasta aproximadamente 6 meses o hasta aproximadamente 3 meses.

[0441] La formulación liofilizada se puede reconstituir para la administración parenteral a un paciente, utilizando cualquier diluyente farmacéuticamente aceptable. Dichos diluyentes incluyen, entre otros, agua estéril para inyección (AEPI), dextrosa al 5 % en agua (D5W) o un sistema codisolvente. Se puede usar cualquier cantidad de diluyente para reconstituir la formulación liofilizada de modo que se prepare una solución adecuada para inyección. En consecuencia, la cantidad de diluyente debe ser suficiente para disolver la formulación liofilizada. En una realización, se usan 1-5 ml o 1 a 4 ml de un diluyente para reconstituir la formulación liofilizada para producir una concentración final de aproximadamente 0,05-0,3 mg/ml o aproximadamente 0,15-0,25 mg/ml del Compuesto 1. En en ciertas realizaciones, la concentración final del Compuesto 1 en la solución reconstituida es de aproximadamente 0,25 mg/ml. En determinadas realizaciones, la concentración final del Compuesto 1 en la solución reconstituida es de aproximadamente 0,20 mg/ml. En determinadas realizaciones, el volumen del diluyente de reconstitución varía entre 3 ml y 5 ml para producir una concentración final de 0,15-0,3 mg/ml. En ciertas realizaciones, dependiendo de la dosis requerida, se pueden usar varios viales para la reconstitución.

[0442] Las soluciones reconstituidas de la formulación liofilizada se pueden almacenar y utilizar hasta aproximadamente 24 horas, aproximadamente 12 horas o aproximadamente 8 horas. En una realización, la solución acuosa reconstituida es estable a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a 24, 2 a 20, 2 a 15, 2 a 10 horas después de la reconstitución. En una realización, la solución acuosa reconstituida es estable a temperatura ambiente hasta aproximadamente 20, 15, 12, 10, 8, 6, 4 o 2 horas tras la reconstitución. En algunas realizaciones, la solución se usa dentro de las 8 horas posteriores a la preparación. En algunas realizaciones, la solución se usa dentro de las 5 horas posteriores a la preparación. En algunas realizaciones, la solución se utiliza en el plazo de 1 hora desde su preparación.

Evaluación de la actividad

[0443] Están disponibles procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos estándar, para probar los compuestos para identificar aquellos que poseen la actividad deseada.

[0444] Dichos ensayos incluyen, por ejemplo, ensayos basados en células, incluido el ensayo descrito en la sección de Ejemplos.

[0445] Las realizaciones proporcionadas en este documento pueden entenderse más completamente con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos pretenden ser ilustrativos de las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en este documento, pero no son de ninguna manera limitantes.

EJEMPLOS

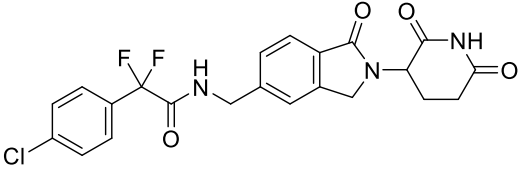
[0446] Los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración, no de limitación. Las siguientes abreviaturas se utilizan en descripciones y ejemplos.

Abreviatura o término especializado	Explicación o definición
LMA	leucemia mieloide aguda
ATF4	activador del factor de transcripción 4
CMMO	célula mononuclear de la médula ósea
cCasp3/7	caspasa escindida 3 y 7
CHOP	Proteína homóloga de proteína de unión a CCAAT/potenciador
CK1a	caseína quinasa 1
CRBN	cereblon
CTG	CELL TITER-GLO®
DMSO	dimetilsulfóxido
D5W	Dextrosa 5 % en Agua
CE ₅₀	concentración que produce 50 % de actividad
eRF3	factor 3 de terminación de traducción eucariota
FAB	Francés-Americano-Británico
GSPT1	Transición 1 de fase G1 a S
HP βo HPBCD	Hidroxipropil-beta-ciclodextrina

Abreviatura o término especializado	Explicación o definición
CI ₅₀	concentración que da como resultado una inhibición del 50 %
IL	interleucina
RIE	Respuesta integrada al estrés
Log2FC	cambio de registro log2
LPS	lipopolisacárido
MSD	Descubrimiento a Mesoescala
NA	no aplicable
NLRP3	Dominios NACHT, LRR y PYD que contienen proteína 3
NMD	Descomposición del ARNm mediada por mutaciones terminadoras
PABP	proteína de unión a poli(A)
PARP	PARP = poli (ADP-ribosa) polimerasa
PBS	solución salina tamponada con fosfato
IL-hr	interleucina humana recombinante
URL	Unidades relativas de luminiscencia
secARN	secuenciación de ARN
RPM	revoluciones por minuto
SBEβCD	Sal sódica de sulfobutiléter-β-ciclodextrina
SDS PAGE	electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio
SoC	Estándar de cuidado
AEPI	Agua estéril para inyección
TQI	inhibidor de la tirosina quinasa
ARNt	ácido ribonucleico de transferencia
Ub	ubiquitina
RPD	respuesta de proteína desplegada
API	Agua para inyección

[0447] “Compuesto 1, Forma C” o “Forma C” o “API” en los Ejemplos del presente documento se refiere al polimorfo Forma C de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. “Compuesto 1, Forma A” o “Forma A” en los Ejemplos del presente documento se refiere al polimorfo Forma A de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. Se resumen las propiedades físicas y químicas de la 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida en la Tabla 1.

Tabla 1: Resumen de las propiedades físicas y químicas del 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida

Estructura	
Fórmula molecular	C ₂₂ H ₁₈ ClF ₂ N ₃ O ₄
Peso molecular	461,85
Log D	cLogP = 2,18 (Log D no medido debido a la solubilidad)
pKa	cpKa = 10,66 (No medido debido a la baja estabilidad por encima de pH 7)
Punto de fusión	234°C (Forma C)
Apariencia	Polvo blanco
Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua (≤1 µg/ml en un rango de pH de 1 a 8)
Estabilidad de estado sólido	DS es físicamente estable en todas las condiciones de almacenamiento.
Estabilidad de la solución	DS no es estable en solución a un pH de 5,0 o superior. La hidrólisis es la principal vía de degradación.
Higroscopicidad	No higroscópico
Forma farmacéutica	Cristalino; Anhidro; cinco formas polimorfas

[0448] Procedimientos de compuestos y tratamientos

[0449] Para los ensayos CELL TITER-GLO® (CTG; Promega) e Incucyte, las células se sembraron a razón de 0,1 millones por ml, 50 µl por pocillo de placa negra Corning de 384 pocillos y se dejaron reposar durante la noche. Al día siguiente, los compuestos de prueba se dispensaron utilizando un dispensador digital Tecán D300e según las instrucciones del fabricante.

[0450] Para los ensayos de citocinas en líneas celulares de LMA, las células se sembraron a razón de 1 millón por ml, 3 ml por pocillo de placas de 6 pocillos y se dejaron reposar durante la noche. Al día siguiente, las células se trataron con 3 µl de solución de trabajo 1.000x de compuestos de interés.

[0451] Para los ensayos de citoquinas en LMA primaria y células sanas de la médula ósea, las células se sembraron a 0,2 millones en 150 µl de medio por pocillo de placa de 96 pocillos de unión ultrabaja por duplicado. El medio de cultivo celular se recogió 24 y 48 horas después del tratamiento con el Compuesto 1 y/o LPS. Las células se sedimentaron, se fijaron en PFA al 1,6 % y se congelaron para el análisis de citometría de flujo.

[0452] Los artículos de prueba incluyen: Compuesto 1, Thapsigargin (Sigma, Cat nro. T9033-5MG), bortezomib (Selleckchem Cat nro. S1013), Ciclohexamida (Abcam, Cat nro. ab1.20093), Citarabina (Sigma, Cat nro. C1768), Daunorubicina HCl (Selleckchem Cat nro. S3035), gilteritinib (Selleckchem Cat nro. S7754), fedratinib (MedChem Express, Cat nro. HY-10409), homoharringtonina (Abcam, Cat nro. ab142580), venetoclax (Selleckchem Cat nro. S8048), dexametasona (Selleckchem Cat nro. S1322), Z-VAD-FMK (Selleckchem Cat nro. S7023), Z-IETD-FMK (Selleckchem Cat nro. S7023), Y-YAD-FMK (Abcam Cat nro. ab141388), VRT-043198 (Medkoo Bioscience, Cat nro. 205941).

[0453] Cultivo celular y materiales

[0454] Líneas celulares de LMA humana, LH-60 (CCL-240), KG -1 (CCL-246), ML-2 (ACC-15), MOLM-13 (ACC-554), MV-4-11 (CRL-9591), NOMO-1 (ACC-542), TF-1 (CRL-2003), THP-1 (TIB-202) y U937 (CRL-1593) se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC; Manassas, VA) o Bancos de células Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ, Alemania). Las líneas celulares de leucemia mieloide aguda se mantuvieron en RPMI-1640 (ATCC Cat nro. 30-2001) que contenían un 20 % de suero bovino fetal (SBF) (Corning Cat nro. 35-010-CV) y se mantuvieron en incubadoras humidificadas al 5 % de dióxido de carbono.

[0455] Se adquirieron CMSP normales de AllCells (Cat nro. PB006F). Los CMMO LMA primarios se compraron a Conversant (SKU ID: BBM1.000-E1110036458110215SH) o Fidelis Research (LMA55, LMA57, LMA73, LMA74, LMA76, LMA79, LMA80, LMA81, LMA84, LMA95). La médula ósea de un donante sano se adquirió de StemCell Technologies (Cat nro. 70001.2).

[0456] Se cultivaron CMSP normales en RPMI-1640 (ATCC Cat nro. 30-2001) que contenía suero bovino fetal al 20 % (Corning Cat nro. 35-010-CV). La LMA primaria y la médula ósea se cultivaron en medio completo de citoquinas 1X: medio de expansión sin suero StemSpam™ (StemCell Technologies Cat nro. 09650) suplementado con 50 ng/ml de factor de células madre (Peprotech Cat nro. 300-07), 50 ng/ ml de ligando FLT3 humano recombinante (Peprotech Cat nro. 300-19), 20 ng/ml de interleucina humana recombinante -3 (Peprotech Cat nro. 200-03), 20 ng/μl de interleucina humana recombinante -6 (Peprotech Cat nro. 200-06), StemRegenin 1 μM (StemCell Technologies Cat nro. 72342), penicilina/estreptomicina (Invitrogen Cat nro. 15140122).

[0457] Proliferación de células y ensayos de apoptosis

[0458] Las líneas celulares de LMA y la LMA primaria se trataron por duplicado o triplicado con DMSO o compuestos de prueba en placas de 384 pocillos durante 3 días. La viabilidad celular se determinó mediante el kit de ensayo CELL TITER-GLO® (CTG; Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La apoptosis se controló usando el reactivo Caspase 3/7 Green (Essen Biosciences Cat nro. 4440). Los niveles de activación de caspasa-3/7 se cuantificaron utilizando el analizador básico IncuCyte™ ZOOM.

[0459] Análisis de inmunotransferencia

[0460] Las células se lavaron en PBS 1X enfriado con hielo dos veces antes de la recolección en Cell Extraction Buffer (ThermoFisher Cat nro. FNN0011) complementado con 1x Halt Protease Inhibitor Cocktail (ThermoFisher Cat nro. 78429). Los extractos de células enteras se recolectaron después de centrifugar a 14 000 g durante 10 minutos, se resolvieron en geles prefabricados Bis-Tris Novex al 4-12 % (ThermoFisher Cat nro. WG1403A), se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa usando el Turboblot Turbo Transfer System (Bio-Rad) y se probaron con los anticuerpos primarios indicados. Los anticuerpos unidos se detectaron con anticuerpos secundarios conjugados IRDye-680 o -800 utilizando un escáner LI-COR.

[0461] Los anticuerpos utilizados para la inmunotransferencia: mAb de GSPT-1 antihumano de ratón conjugado con AL647 (número de clon GSPT1-164-17G9-G6, Celgene, San Diego, CA), IL-1 β (R&D Systems, Cat nro. AF-201-NA), caspasa 3 escindida (Señalización celular, Cat. Nro. 9664S), alfa-tubulina (Señalización celular, Cat nro. 3873S), Caspasa-8 escindida (Señalización celular, Cat nro. 9748S), Caspasa-1 (Señalización celular, Cat nro. 3866S), etiqueta HA (Señalización celular, Cat nro. 3724), fósforo-eIF2a (Señalización celular, Cat nro. 9721), eIF2a total (Señalización celular, Cat nro. 9722), ATF4 (Señalización celular, Cat nro. 11815S), CHOP (Abcam, Cat nro. 11419), GAPDH (señalización celular, Cat nro. 5174), anticuerpo 800 anti-ratón de conejo (LI-COR Biosciences), anticuerpo 680 antiratón de conejo (LI-COR Biosciences), anticuerpo 680 anticonejo de ratón (LI-COR Biosciences), anticuerpo 800 anticonejo de ratón (LI-COR Biosciences)

[0462] Análisis de citometría de flujo

[0463] El procesamiento de muestras para citometría de flujo se realizó en placas de 96 pocillos. Se lavaron un millón de células por pocillo con 300 μ l de tampón de tinción enfriado con hielo (BD, Cat nro. 554723) y se bloquearon con 150 μ l de tampón de bloqueo Fc (Miltenyi, Cat nro. 130-059-901) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después del bloqueo, las células se lavaron una vez con tampón de lavado/perm (BD, Cat nro. 554723) y se tiñeron con 100 μ l de anticuerpo primario diluido en tampón de lavado/perm durante 20 min en hielo en la oscuridad. Después de la tinción, las células se lavaron en 300 μ l de tampón de tinción y luego se resuspendieron en 300 μ l de tampón de tinción antes de analizarlas con una máquina BD Fortessa.

[0464] Los anticuerpos utilizados para la citometría de flujo: mAb GSPT-1 antihumano de ratón (número de clon GSPT1-164-17G9-G6, Celgene, San Diego, CA), CD14-BUV737 (BD Biosciences, Cat nro. 564445), CD3 (BD Biosciences, Cat nro. 564000), CD34 (BD Biosciences, Cat nro. 348791), CD45 (BD Biosciences, Cat nro. 340953), caspasa-8 escindida (Señalización celular, Cat nro.12602S), caspasa-3 escindida (BD Biosciences, Cat nro. 564094), IL-1 β humana (R&D Systems, Cat nro. IC201S), IL-1 β humana (R&D Systems, Cat nro. IC8406A)

[0465] Ensayo de electroquimioluminiscencia

[0466] IL-1 α (Meso Scale Diagnostics, Cat nro. K151RBD), IL-1 β (Meso Scale Diagnostics, Cat nro. K151QPD), IL-1RA (Meso Scale Diagnostics, Cat nro. K151WTD), IL-18 (Meso Scale Diagnostics, Cat nro. K151VJK), TNFa (Meso Scale Diagnostics, Cat nro. K151QWD), VEGF Meso Scale Diagnostics, Cat nro. K151RHD) los niveles se midieron mediante (kits de ensayo de Meso Scale Diagnostics siguiendo las instrucciones del fabricante. Las mediciones se realizaron en un lector de placas MESO™ SECTOR S 600 (Meso Scale Diagnostics).

[0467] Análisis de los datos

[0468] La proliferación celular (CTG) y la activación de caspasa 3/7 (IncuCyte) se analizaron utilizando GraphPad Prism. Los datos de electroquimioluminiscencia se analizaron utilizando la plataforma MSD Discovery Workbench.

Ejemplo 1: Inducción de interleucina-1 β por el Compuesto 1

[0469] Se evaluó el nivel de pro IL-1 β intracelular e IL-1 β liberada en ocho líneas celulares de LMA y CMSP normales tratadas con una titulación del Compuesto 1 durante un período de 48 horas. (ver Figuras 1A-1C, Tabla 2). El nivel de IL-1 β b sobrenadante se indujo más de 5 veces en 6 de 8 líneas celulares de LMA y CMSP normales luego del tratamiento con el Compuesto 1 en comparación con DMSO (Figuras 1A, 1B y 1C, Tabla 2). Tal inducción ocurrió después de la degradación de GSPT1 y la activación de caspasa 3 (Figura 1A), lo que sugiere un fenómeno asociado con la muerte celular. En células ML-2, por ejemplo, se produjo una reducción significativa de GSPT1 con dos dosis altas del Compuesto 1 a las 24 horas (Figura 1A), acompañada de una inducción simultánea de caspasa 3 escindida (Figura 1A). Sin embargo, la inducción de IL-1 β secretada e intracelular no se observó hasta 48 horas después del

tratamiento (Figuras 1A y 1B). La relación temporal entre la apoptosis y la IL-1 β se observó en todas las líneas celulares en las que se observó la inducción de IL-1 β .

[0470] La IL-1 β se puede inducir en células monocíticas como parte de la respuesta inmunitaria innata (Gaidt et al. *Inmunidad*. 2016, 44(4):833-46, Carta et al. *J Biol Chem*. 2011, 286(31): 27069-80, Netea et al. *Sangre*. 2009, 113(10):2324-35). *In vitro* (Tabla 2), la mayoría de las líneas celulares (ML-2, MV4-11, NOMO-1, MOLM13) que exhiben inducción de IL-1 β por el Compuesto 1 son de linaje monocítico (estado FAB4/5) con una excepción (KG-1). Para ampliar el estudio de línea celular, se analizaron los niveles de IL-1 β en respuesta al Compuesto 1 en células mononucleares de médula ósea (CMMO) de 9 pacientes con LMA primaria, incluidos cinco monocíticos (FAB M4/M5) y cuatro no monocíticos (FAB M0/ M1/ M2) LMA (Figura 1C). Se incluyeron como referencias CMMO de 2 donantes sanos. Se trataron CMMO normales y LMA con un rango de dosis del Compuesto 1, y se midió la IL-1 β en el sobrenadante del cultivo celular a las 24 horas y 48 horas después del tratamiento. Dos de cinco muestras de la clasificación M4/M5 mostraron una marcada inducción de IL-1 β en respuesta al Compuesto 1 tanto a las 24 como a las 48 horas posteriores al tratamiento. Por el contrario, el Compuesto 1 no pudo inducir IL-1 β en ninguna de las cuatro muestras M0/M1/M2.

[0471] La maduración de IL-1 β puede estar mediada a través de la vía clásica del inflamasoma de la caspasa-1, o una señalización del inflamasoma no canónico dependiente de la caspasa-8 (Antonopoulos et al. *J Biol Chem*. 2015, 290(33):20167-84; Chauhan et al. *Rep. Cel*. 2018, 25(9):2354-2368 y Schneider et al. *Rep. Cel*. 2017, 21(13):3846-3859). Para comprender si el Compuesto 1 activó la vía del inflamasoma mediada por la caspasa-1 clásica, se analizaron los niveles de un marcador de inflamasoma, IL-18, en respuesta al Compuesto 1 (Figura 1B, Tabla 1), utilizando un conocido lipopolisacárido estimulante del inflamasoma (LPS) como control positivo. El compuesto 1 indujo post-apoptosis de IL-1 α , IL-1 β e IL-1RA sin aumentar significativamente los niveles de IL-18 en la mayoría de las líneas celulares ensayadas. Por el contrario, LPS confirmó una inducción profunda de IL-18 en un punto de tiempo temprano (6 horas), seguido de IL-1 β , IL-1 α e IL-1RA en un punto de tiempo posterior (Figura 1B). Estos resultados sugieren que la inducción de IL-1 β por el Compuesto 1 se produce a través de un mecanismo distinto del de LPS.

Tabla 2: Resumen de la inducción de interleucina-1 β e interleucina-18 a partir de 8 líneas celulares de leucemia mieloide aguda y células mononucleares de sangre periférica normal

Línea celular	Tipo de célula	FAB	M4/5	Compuesto 1 CI50	IL-1 β		IL-18	
					LPS	Compuesto 1	LPS	Compuesto 1
KG-1	mieloblasto	M0	N	8,9	17,67	27,17	3,47	0,38
ML-2	monocítico	M4	Y	15,12	8,70	3,48	1,21	0,00
MV4-11	macrófago	M5	Y	17,27	65,19	16,46	24,45	0,00
NOMO-1	macrófago	M5a	Y	57,82	3,11	1,34	1,77	0,24
MOLM-13	monocítico	M5a	Y	76,24	0,00	0,00	N / A	N / A
TF-1	eritroblasto	M6	N	104,9	1,12	1,41	1,41	0,64
THP-1	monocítico	M5	Y	ND	96,62	12,13	12,13	2,46
U937	monocítico	M5	Y	ND	1,44	1,28	1,28	0,41
CMSP	-	-	-	-	174,15	1,88	1,88	0,90

AB = clasificación franco-americana-británica; IL = interleucina; LPS = lipopolisacárido; NA = no disponible; ND= no determinable; CMSP = células mononucleares de sangre periférica.

Ejemplo 2: Efecto de la inhibición de la caspasa sobre la IL-1 β inducida por el Compuesto 1

[0472] El efecto de la inhibición de la caspasa sobre la IL-1 β inducida por el Compuesto 1 en las líneas celulares ML-2 y MV4-11 se estudió evaluando si la liberación de IL-1 β estuvo mediada por la caspasa 1 y/o la caspasa 8. La Figura 2A muestra los niveles de IL-1 β medidos mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia, en células ML-2 tratadas con una combinación de 1.000 nM de Compuesto 1 y 1, 10, 100 μ M de pan-caspasa (Z-VAD-FMK), caspasa 8 (Z-VAD-FMK) o inhibidores de caspasa 1 (Z-VAD-IETD o Z-YVAD). La Figura 3A muestra los niveles de IL-1 β medidos mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia, en células MV411 tratadas con una combinación de 1.000 nM del Compuesto 1 y 10 μ M de pancaspasa (Z-VAD-FMK), caspasa 8 (Z-VAD-FMK) o caspasa 1 inhibidores (Z-VAD-IETD o Z-YVAD). Los inhibidores de pan-caspasa y caspasa-8, Z-VAD-FMK y Z-VAD-IETD respectivamente, bloquearon significativamente la inducción de IL-1 β secretada por el Compuesto 1, lo que sugiere que la inducción de IL-1 β dependía de la caspasa 8. Por el contrario, la inhibición de caspasa 1 por Z-YVAD o VRT043198 no suprimió la inducción de IL-

1 β casi en la misma medida que los inhibidores de pan o caspasa 8, lo que sugiere que la caspasa 8, pero no la caspasa 1, es el principal contribuyente a la liberación de IL-1 β inducida por el Compuesto 1.

[0473] Para confirmar aún más si la caspasa 8 es necesaria para la regulación positiva y/o liberación de IL-1 β inducida por el Compuesto 1, se realizaron estudios de desactivación. CRISPR/Cas9 eliminó la caspasa 1 o la caspasa 8 en células ML-2 y se investigó el efecto del Compuesto 1 sobre los niveles de IL-1 β intracelulares y secretados. Las células parentales, caspasa 1 y caspasa 8 inactivadas se trataron con o sin 1 μ M del Compuesto 1. Los niveles de IL-1 β se analizaron 48 y 72 horas después del tratamiento con compuesto en lisado celular y sobrenadante de cultivo. La regulación al alza de pro-IL-1 β y el aumento de IL-1 β secretada fueron evidentes en las células parentales y con inactivación de caspasa 1 tratadas con el Compuesto 1 (ver las Figuras 2B y 2C). Por el contrario, mientras que la regulación positiva de pro-IL por parte del Compuesto 1 permanece intacta (Figura 2B), la inducción de la liberación de IL-1 por parte del Compuesto 1 se vio comprometida en las células *knockout* de caspasa 8 (Figura 2C). Estos datos indican que la liberación de IL-1 β , pero no la regulación positiva de pro-IL-1 β , por parte del Compuesto 1 es posterior a la activación de la caspasa 8 (Figuras 7A y 7B) e independiente de la caspasa 1.

[0474] A continuación, se realizaron pruebas para ver si la activación de caspasa 8 sola es suficiente para mediar en la inducción de IL-1 β . Usando un panel de compuestos que tiene un mecanismo de acción similar pero no idéntico al del Compuesto 1, se observó que los agentes, como la homoharringtonina, la daunorrubicina y el fedratinib, que provocan un mayor grado de activación de la caspasa 8 que el Compuesto 1, no pudieron inducir la IL-1 β secretada tan eficientemente como el Compuesto 1 en las líneas celulares ML-2 (Figura 2D) y MV4-11 (Figura 3B), lo que sugiere que la activación de la caspasa 8 per se no es suficiente para inducir la liberación de IL-1 β . Para garantizar que la actividad de la caspasa 8 se capturó en un marco de tiempo apropiado, se midieron los niveles de activación de la caspasa 8 a las 24, 48 y 72 horas (Figura 3C y 3D) usando un ensayo colorimétrico de actividad de caspasa 8/FLICE. El compuesto 1 no fue el compuesto activador de caspasa 8 más eficiente en todos los puntos de tiempo probados, pero produjo una cantidad notablemente mayor de IL-1 β secretada, en comparación con todos los demás compuestos probados. En conjunto, estos resultados sugieren

que la activación de la caspasa 8 es necesaria, pero no suficiente, para la inducción de IL-1 β mediada por el Compuesto 1.

Ejemplo 3: Efecto del Compuesto 1 sobre la inducción de IL-1 β

[0475] Para explorar más a fondo los mecanismos subyacentes a la inducción de IL-1 β por el Compuesto 1, se probaron compuestos con mecanismos diferentes pero relacionados con el Compuesto 1 en tres líneas celulares de LMA, ML-2, MV4-11 y MOLM-13 (Figura 4 y Figura 5). El compuesto 1 degrada GSPT1 a través de la degradación de proteínas mediada por cereblon, lo que conduce a la inhibición de la traducción global, la activación de RIE y, posteriormente, la apoptosis. El compuesto 1 confirió inducción tanto de pro-IL-1 β intracelular como de IL-1 β secretada. Por el contrario, los inductores de la respuesta a la proteína desplegada (tapsigargina y bortezomib), los inhibidores de la traducción (cicloheximida y HHT), los inhibidores de la cinasa (gilteritinib para FLT3, fedratinib para JAK2) y los inductores de la apoptosis (venetoclax para BCL-2) no fueron capaces de inducir niveles elevados de pro-IL-1 β intracelular (Figura 4A) ni IL-1 β secretada (Figura 4B) a las dosis que confirieron un grado similar de activación de caspasa3/7 y pérdida de viabilidad (Figura 4C; Figura 6), lo que sugiere la inducción de IL-1 β y la liberación no fue un fenómeno general de muerte celular rápida, aunque está relacionada con la apoptosis y está asociada con la pérdida de GSPT1. Un agente modulador de cereblon con una proteína diana diferente, CK1 α , tampoco logró demostrar la capacidad de inducir pro-IL-1 β intracelular ni secretar IL-1 β , lo que sugiere que la inducción de IL-1 β no es un efecto general mediado por un agente modulador de cereblon. Los niveles bajos de IL-1 β fueron inducidos por tapsigargin y bortezomib, de acuerdo con el informe de la literatura de que el estrés del RE podría conducir a la activación de la caspasa 8 y la producción de IL-1 β (Shenderov *et al. J Immunol.* 2014 Mar 1; 192(5): 2029– 2033). Se observaron resultados similares en otras dos líneas celulares de LMA, MV4-11 y MOLM-13 (Figuras 5A y 5B, respectivamente). Para evaluar si la degradación de GSPT1 conduce a la inducción de pancitoquinas o es específica de IL-1 β , se comparó el efecto del compuesto en los niveles de otras dos citoquinas inductoras de hipotensión conocidas, TNFa y VEGF (Figura 7). En contraste con IL-1 β , el Compuesto 1 no indujo más VEGF ni TNFa en comparación con otros agentes mecánicos. En conjunto, estos datos respaldan un efecto único de la degradación de GSPT1 en la inducción de IL-1 β .

Ejemplo 4: Efecto de la degradación de GSPT1 en la inducción de IL-1 β

[0476] Para confirmar aún más si la inducción de IL-1 β es un efecto en el objetivo de la degradación de GSPT1, se compararon los niveles intracelulares de pro-IL-1 β e IL-1 β b secretada en respuesta al tratamiento con el Compuesto 1 en un par de células MOLM13 isogénicas que expresan GSPT1 de tipo salvaje endógeno o sobreexpresando una forma no degradable de GSPT1 G575N. GSPT1 G575N confirió resistencia completa a la degradación de GSPT1 mediada por el Compuesto 1, activación de caspasa 3 y pérdida de viabilidad (Figuras 8A y 8B). Es importante destacar que la inducción de pro-IL-1 (Figura 8A), intracelular y sobrenadante de IL-1 β (Figuras 8C y 8D) se bloquearon completamente por la sobreexpresión de GSPT1 G575N, lo que demuestra que tanto la regulación al alza de pro-IL-1 β como la inducción de IL-1 β madura son efectos específicos posteriores de la degradación de GSPT1.

Ejemplo 5: Efecto de la activación de la vía GCN2 en la inducción de IL-1 β

[0477] RIE, especialmente a través de la vía GCN2, es una de las vías clave que contribuyen a la muerte celular mediada por GSPT1. El derribo de GCN2 bloqueó la inducción de ATF4 y CHOP por el Compuesto 1, y suprimió la activación de caspasa 3 y caspasa 8. GCN2 se ha implicado en la producción de IL-1 β . La activación de GCN2 inhibe la activación del inflammasoma mediada por la caspasa 1 clásica en las células intestinales y la eliminación de GCN2 en las células presentadoras de antígeno CD11c⁺ o en las células epiteliales intestinales conduce a una mayor activación del inflammasoma y producción de IL-1 β . (Ravindran *et al. Naturaleza*. 2016, 531(7595):523-527). Para comprender si la inducción de IL-1 β mediada por el Compuesto 1 está en la etapa posterior de la ruta de GCN2, se usó un par de células MV4-11 Cas9 isogénicas que expresaban GCN2 de tipo salvaje endógeno o con el gen eliminado. La caída de GCN2 suprimió la inducción de fósforo-eIF2 α , ATF4, CHOP y caspasa 8 escindida por el Compuesto 1 (Figura 9A). En particular, la regulación positiva de pro-IL-1 β mediada por el Compuesto 1 se eliminó en ausencia de GCN2 (Figura 9A). De manera similar, la inducción de IL-1 β intracelular y sobrenadante (Figuras 9B y 9C, respectivamente) por el Compuesto 1 fue marcadamente suprimida en las células GCN2 inactivadas en comparación con las células parentales. Estas evidencias señalaron que la regulación positiva de pro-IL-1 β y la inducción de IL-1 β secretada son efectos posteriores de la activación de la vía GCN2 y distintos de la

inhibición de la vía del inflamasoma clásico mediada por GCN2 informada en las células intestinales (Ravindran *et al. Naturaleza*. 2016, 531 (7595): 523-527).

Ejemplo 6: Efecto de la dexametasona sobre la inducción de IL-1 β mediada por el Compuesto 1

[0478] Se probó el efecto de la dexametasona sobre los niveles de IL-1 β inducidos por el Compuesto 1 en líneas celulares de LMA. La Figura 10A muestra que la dexametasona 100 y 1.000 nM redujo notablemente los niveles de IL-1 β secretada, inducidos por el Compuesto 1 en 4 líneas celulares de LMA, ML-2, MV4-11, MOLM13 y KG1.

[0479] A continuación, se probó el efecto del tratamiento conjunto con dexametasona sobre el perfil de eficacia del Compuesto 1 en células de LMA. Esto es importante ya que el aumento de los niveles de muerte celular puede conducir al síndrome de liberación de citoquinas, mientras que la velocidad o profundidad reducida de la apoptosis puede conducir a una muerte tumoral insuficiente y aumentar el riesgo de rebote blástico. Se observó que la combinación de dexametasona no altera la velocidad ni la profundidad de la activación de caspasa3/7 en comparación con el tratamiento con agente único del Compuesto 1 (Figura 10B). De manera consistente, la viabilidad celular total medida por un ensayo CellTitre-Glo mostró que la dexametasona no alteró la CE₅₀ del Compuesto 1 (Figura 10C). Estos resultados sugieren que la dosis de dexametasona no interfiere con la cinética de destrucción del Compuesto 1 en las células de LMA, lo que respalda la aplicación clínica de la dexametasona para prevenir la hipotensión.

[0480] La Figura 11 proporciona una representación esquemática de un mecanismo de inducción de IL-1 β por el Compuesto 1. Como se indica en la Figura 11, la degradación de GSPT1 luego del tratamiento con el Compuesto 1 activa la vía GCN2, que regula positivamente la pro-IL-1 y activa la caspasa 8. La caspasa 8 activada procesó pro-IL-1 en IL-1 β madura, que posteriormente se libera de las células, provocando una respuesta inflamatoria y potencialmente hipotensión.

**Ejemplo 7: Efecto de segundos agentes sobre la inducción de IL-1 β mediada por el
Compuesto 1**

[0481] Se probó el efecto de prednisona, prednisolona, metilprednisolona, cortisol, cortisona, triamcinolona, betametasona y dexametasona sobre los niveles de IL-1 β inducidos por el Compuesto 1 en dos líneas celulares de LMA, ML-2 y MOLM13. Las Figuras 12 y 13 muestran que la IL-1 β inducida por el Compuesto 1 puede ser suprimida por prednisona, prednisolona, metilprednisolona, cortisol, cortisona, triamcinolona, betametasona y dexametasona en líneas celulares ML-2 y MOLM13, respectivamente.

[0482] Las realizaciones descritas anteriormente pretenden ser meramente ejemplares, y los expertos en la materia reconocerán, o podrán determinar utilizando no más que experimentación de rutina, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos. Se considera que todos estos equivalentes están dentro del alcance de la invención y están abarcados por las reivindicaciones adjuntas.

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-oxoisoindolin-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-oxoisoindolin-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-oxoisoindolin-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-oxoisoindolin-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.

Resumen de la divulgación

En este documento se proporcionan métodos para tratar, prevenir, controlar y/o mejorar la hipotensión relacionada con la administración de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-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 de la misma en un paciente con cáncer, en donde los métodos comprenden administrar una combinación que comprende 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-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 de los mismos y un agonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de interleucina-1 o un bloqueador de interleucina-1 β .