

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 862 730**

51 Int. Cl.:

A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2016 PCT/US2016/057102**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.04.2017 WO17066611**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2016 E 16788866 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2021 EP 3362070**

54 Título: **Combinación de un inhibidor de isocitrato deshidrogenasa 2 mutante con azacitidina y su uso para el tratamiento de la leucemia mielógena aguda**

30 Prioridad:

15.10.2015 US 201562242218 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.10.2021

73 Titular/es:

CELGENE CORPORATION (50.0%)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901, US y
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

CHOPRA, VIVEK, SAROJ, KUMAR;
DIMARTINO, JORGE;
KENVIN, LAURIE, A.;
KNIGHT, ROBERT, DOUGLAS;
MACBETH, KYLE;
VISWANADHAN, KRISHNAN;
XU, QIANG y
AGRESTA, SAMUEL, V.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 862 730 T3

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

DESCRIPCIÓN

Combinación de un inhibidor de isocitrato deshidrogenasa 2 mutante con azacitidina y su uso para el tratamiento de la leucemia mielógena aguda

Campo

- 5 En el presente documento se proporcionan terapias de combinación para tratar neoplasias hematológicas. Las terapias implican el tratamiento con un inhibidor de IDH2 y un agente desmetilante de ADN.

Antecedentes

10 Las isocitrato deshidrogenasas (IDH) catalizan la descarboxilación oxidativa de isocitrato en 2-oxoglutarato (es decir, α -cetoglutarato). Estas enzimas pertenecen a dos subclases distintas, una de las cuales utiliza NAD(+) como el aceptor de electrones y la otra NADP(+). Se han informado cinco isocitrato deshidrogenasas: tres isocitrato deshidrogenasas dependientes de NAD(+), que se localizan en la matriz mitocondrial, y dos isocitrato deshidrogenasas dependientes de NADP(+), una de las cuales es mitocondrial y la otra predominantemente citosólica. Cada isoenzima dependiente de NADP(+) es un homodímero.

15 La IDH2 (isocitrato deshidrogenasa 2 (NADP+), mitocondrial) también se conoce como IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; o mNADP-IDH. La proteína codificada por este gen es la isocitrato deshidrogenasa dependiente de NADP(+) que se encuentra en las mitocondrias. Desempeña un papel en el metabolismo intermedio y la producción de energía. Esta proteína puede asociarse estrechamente o interactuar con el complejo de piruvato deshidrogenasa. El gen IDH2 humano codifica una proteína de 452 aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH2 se pueden encontrar como las entradas de GenBank NM_002168.2 y NP_002159.2 respectivamente. La secuencia de nucleótidos y aminoácidos para IDH2 humana también se describe en, p. ej., Huh et al., Enviado (NOV-1992) a las bases de datos EMBL/GenBank/DDBJ; y The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

25 La IDH2 no mutante, *por ejemplo*, de tipo salvaje, cataliza la descarboxilación oxidativa de isocitrato en α -cetoglutarato (α -KG), reduciendo así NAD⁺ (NADP⁺) en NADH (NADPH), por ejemplo, en la reacción directa: Isocitrato + NAD⁺ (NADP⁺) → α -KG + CO₂ + NADH (NADPH) + H⁺.

Se ha descubierto que las mutaciones de IDH2 presentes en ciertas células cancerosas dan como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH del α -cetoglutarato en R(-)-2-hidroxi-glutarato (2HG). 2HG no está formado por IDH2 de tipo salvaje. Se cree que la producción de 2HG contribuye a la formación y progresión del cáncer (Dang, L. et al., Nature 462:739-44, 2009).

30 Las mutaciones de IDH2 somáticas ocurren en un espectro de tumores sólidos y hematológicos y afecciones premalignas, que incluyen leucemia mieloide aguda (AML) y síndrome mielodisplásico (MDS). aproximadamente del 15% de la población de pacientes con AML contiene la mutación del gen IDH2 que conduce a la producción del oncometabolito 2HG, la acumulación de 2HG inhibe el grupo de translocación diez-once (TET) de las desmetilasas del ADN, lo que da como resultado un fenotipo de hipermetilación del ADN. El aumento de la metilación del ADN conduce al bloqueo de la diferenciación y la propagación de la AML (Wang et al., Science 340:622-626, 2013).

40 El desarrollo de inhibidores selectivos de una enzima mutante de IDH2 ha brindado la posibilidad de un beneficio terapéutico para los pacientes con AML portadores de la mutación de IDH2. Ha habido respuestas exitosas en la clínica con una disminución de la población de blastos y el beneficio de las células sanguíneas funcionales diferenciadas. Sin embargo, la carga genética está presente en los pacientes incluso con una buena respuesta global. Por lo tanto, existe la necesidad de terapias mejoradas para tratar cánceres que tienen mutaciones de IDH2.

45 El documento WO 2015/017821 A2 describe compuestos inhibidores de IDH2 útiles para tratar el cáncer y procedimientos para tratar el cáncer, que comprenden administrar compuestos inhibidores de IDH2 a un sujeto que los necesite.

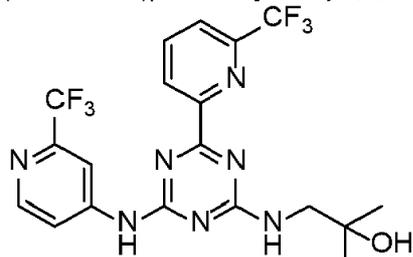
El documento WO 2015/006592 A1 describe compuestos de N,6-bis (arilo o heteroarilo)-1,3,5-triazina-2,4-diamina como inhibidores mutantes de IDH2 útiles para tratar el cáncer.

El documento US 7 038 038 B2 describe un procedimiento para la preparación de 5-azacitidina.

50 Samson et al. (Advances in Genetics, enero de 2010, Vol. 70; páginas 327-340) analiza el desarrollo de fármacos epigenéticos basados en la inhibición de la metilación del ADN.

Compendio

En un aspecto, la invención proporciona un inhibidor mutante de isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2) para uso en un procedimiento para tratar la leucemia mielógena aguda, que comprende administrar a un sujeto dicho inhibidor mutante IDH2 y azacitidina, en donde el inhibidor mutante IDH2 es 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol que tiene la siguiente fórmula:



5 o una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo farmacéuticamente aceptable o un polimorfo del mismo (COMPUESTO 1), y en donde la leucemia mielógena aguda se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

En una realización, dicha mutación de IDH2 es una mutación de IDH2 R140Q o R172K.

En una realización, dicha leucemia mielógena aguda se diagnostica recientemente.

10 En una realización, la dosis de dicho COMPUESTO 1 es de aproximadamente 20 a 2000mg/día; preferiblemente aproximadamente de 50 a 500 mg/día; preferiblemente aproximadamente de 50 mg/día; preferiblemente aproximadamente de 100 mg/día; o preferiblemente aproximadamente de 200 mg/día.

15 En una realización, la dosis de dicha azacitidina es de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg/m²; preferiblemente aproximadamente de 50 a aproximadamente de 200 mg/m²; preferiblemente aproximadamente de 50 mg/m²; preferiblemente aproximadamente de 60 mg/m²; o preferiblemente aproximadamente de 75 mg/m².

En una realización, dicho COMPUESTO 1 y azacitidina se administran al mismo tiempo; o dicho COMPUESTO 1 y azacitidina se administran secuencialmente.

20 En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol, o una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo farmacéuticamente aceptable o un polimorfo del mismo y azacitidina.

En una realización, dicha composición farmacéutica es para uso en un procedimiento para tratar la leucemia mielógena aguda, en donde el procedimiento comprende administrar a un sujeto dicha composición farmacéutica, y en donde la leucemia mielógena aguda se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

25 En el presente documento se describen procedimientos para tratar neoplasias hematológicas administrando a un sujeto de una combinación de un inhibidor de IDH2 mutante y un agente desmetilante de ADN.

30 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar neoplasias hematológicas, tal como síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloides, mieloma múltiple, el linfoma (p. ej., linfoma de células T o linfoma de células B), linfoma de células T angioinmunoblásticas (AITL) o neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, cada una de las cuales se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol, o una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo, profármaco, metabolito farmacéuticamente aceptable, o un polimorfo del mismo (COMPUESTO 1) y un agente desmetilante de ADN.

35 El agente desmetilante del ADN puede ser un análogo de citidina.

Los análogos de citidina incluyen, pero no se limitan a, 5-azacitidina (azacitidina), 5-azadesoxicitidina (decitabina), citarabina, pseudocitidina, gemcitabina, zebularina, FCdR, Emtriva, 5,6-dihidro-5- azacitidina y procaína. El análogo de citidina puede ser decitabina. El análogo de citidina puede ser azacitidina.

40 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar neoplasias hematológicas, tales como síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloides, mieloma múltiple, el linfoma (p. ej., linfoma de células T o linfoma de células B), linfoma angioinmunoblástico de células T (AITL) o neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, cada una de las cuales se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y azacitidina.

45 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar neoplasias hematológicas, tales como síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloides, el mieloma múltiple, el linfoma (p. ej., linfoma de células T o linfoma de células B), células T angioinmunoblásticas linfoma

(AITL) o neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, cada una de las cuales se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y un análogo de citidina.

5 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar neoplasias hematológicas, tales como síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, el mieloma múltiple, el linfoma (p. ej., linfoma de células T o linfoma de células B), células T angioinmunoblásticas linfoma (AITL) o neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, cada una de las cuales se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y un análogo de citidina.

10 La neoplasia hematológica puede ser una neoplasia hematológica avanzada.

Según la invención, la neoplasia hematológica a tratar es la AML. En algunas realizaciones, AML es AML recientemente diagnosticada. En algunas realizaciones, la AML es recisiva y/o AML refractaria.

Una neoplasia hematológica puede ser MDS. Una neoplasia hematológica puede ser un MDS de alto riesgo.

15 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar tumores sólidos, tales como glioma, melanoma, condrosarcoma o colangiocarcinoma, cada uno de los cuales se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y un agente desmetilante de ADN.

20 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar tumores sólidos, tales como glioma, melanoma, condrosarcoma o colangiocarcinoma, cada uno de los cuales se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y azacitidina.

25 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar tumores sólidos, tales como glioma, melanoma, condrosarcoma o colangiocarcinoma, cada uno de los cuales se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y un análogo de citidina.

En el presente documento se describe un procedimiento para tratar tumores sólidos, como glioma, melanoma, condrosarcoma o colangiocarcinoma, cada uno de los cuales se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y azacitidina.

30 En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del COMPUESTO 1 y un análogo de citidina.

En una realización, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y azacitidina.

Breve descripción de los dibujos

35 **La Figura 1** en la sección A representa la pauta de combinación del COMPUESTO 1 y azacitidina (AZA) y los paradigmas de dosificación para el tratamiento secuencial de: 3 días (QDx3) de pretratamiento con azacitidina seguido de tratamiento con el COMPUESTO 1 durante una semana y eritropoyetina (EPO) + COMPUESTO 1 durante otra semana. Las células se recolectaron el día 18 y se sometieron a varios ensayos de punto final para controlar la diferenciación y la muerte. **La Figura 1**, en la sección B representa la pauta de combinación del
40 COMPUESTO 1 y azacitidina y los paradigmas de dosificación para el tratamiento concurrente de: tratamiento durante 7 días con la combinación de azacitidina y COMPUESTO 1 seguido de 7 días de tratamiento con azacitidina, COMPUESTO 1 y EPO. Las células se recolectaron el día 14 y se sometieron a varios ensayos de punto final para controlar la diferenciación y la muerte.

45 **La Figura 2A** representa el efecto de la combinación de azacitidina y el COMPUESTO 1 usado secuencialmente en los marcadores de diferenciación. Se observó la hemoglobinización de los sedimentos el día 18 (i). Las células tratadas se sometieron a qRT-PCR (ii) ya HBG qRT-PCR (iii). **La Figura 2B** representa el efecto de la combinación de azacitidina y el COMPUESTO 1 utilizados al mismo tiempo en los marcadores de diferenciación. Se observó la hemoglobinización de los sedimentos el día 14 (i). Las células tratadas se sometieron a qRT-PCR (ii) y a HBG qRT-PCR (iii).

50 **La Figura 3** representa el efecto de la combinación de azacitidina y el COMPUESTO 1 sobre marcadores de células madre. El análisis de citometría de flujo se realizó para pautas secuenciales y concurrentes. Células progenitoras hematopoyéticas (CD34+/CD38+) (i) y células madre (CD34+/CD38-) (ii) las poblaciones se normalizaron a DMSO+EPO y trazado. Se muestran los valores para las disminuciones porcentuales de la población, con aquellos en letra roja que representan un efecto mayor que el aditivo con la combinación en
55 comparación con AZA o COMPUESTO 1 como agentes únicos.

La Figura 4 representa el efecto de la combinación de azacitidina y el COMPUESTO 1 sobre marcadores de células muertas. Se realizó un análisis de citometría de flujo de anexina V y 7-AAD para pautas de dosificación secuenciales (día 18) y concurrentes (día 14). Las poblaciones se normalizaron a DMSO+EPO y se representó gráficamente el número de cambio de veces del porcentaje de anexina V + y/o 7-AAD +.

5 **La Figura 5** representa el efecto de la combinación de azacitidina y COMPUESTO 1 usado secuencialmente sobre el crecimiento en tiempo real (i) y (iii) y la apoptosis (ii) y (iv) (IncuCyte Zoom). Las células TF-1 R140Q se pretrataron a granel en matraces con 1 μ M de azacitidina QDx3 y después se sembraron en placas con concentraciones de COMPUESTO 1 de 10, 3 y 0,3 μ M y colorante Caspasa 3/7 (obtenido de Essen Biosciences) para monitorear el crecimiento y apoptosis en tiempo real en IncuCyte Zoom hasta 104 hrs.

10 **La Figura 6** representa el efecto de la combinación de azacitidina y COMPUESTO 1 usado secuencialmente sobre el crecimiento en tiempo real (i) y (iii) y la apoptosis (ii) y (iv) (IncuCyte Zoom). Las células TF-1 R140Q se sembraron en placas con la combinación de azacitidina (1 y 0,3 μ M) y el COMPUESTO 1 (1 μ M) y se obtuvieron imágenes para el crecimiento y la apoptosis en tiempo real en IncuCyte Zoom hasta 104 horas.

15 **La Figura 7** representa el efecto de la combinación de azacitidina y el COMPUESTO 1 usado secuencialmente en la diferenciación mejorada temprana (día 4).

La Figura 8 representa el efecto de la combinación de azacitidina y el COMPUESTO 1 sobre el perfil de los marcadores CD34 y CD38. Se realizó citometría de flujo CD34 y CD 38 para pautas secuenciales (i) (Figura 8A) y concurrentes (ii) (Figura 8B).

20 **La Figura 9** representa el efecto de la combinación de azacitidina y COMPUESTO 1 en AnnexinV/7-ADD perfilado. Las células fueron sometidas a AnnexinV/7-ADD citometría de flujo realizada para pautas secuenciales (i) (Figura 9A) y concurrentes (ii) (Figura 9B).

La Figura 10 es un difractograma de rayos X en polvo (XPRD) del COMPUESTO 1 forma 1.

La Figura 11 es un difractograma de rayos X en polvo (XPRD) del COMPUESTO 1 forma 2.

La Figura 12 es un difractograma de rayos X en polvo (XPRD) del COMPUESTO 1 forma 3.

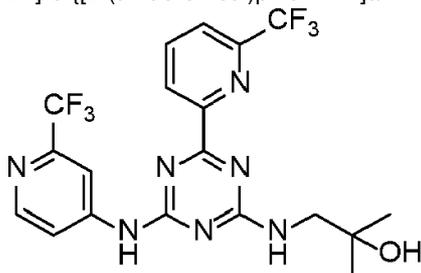
25 **La Figura 13** es un difractograma de rayos X en polvo (XPRD) del COMPUESTO 1 forma 4.

La Figura 14 es un difractograma de rayos X en polvo (XPRD) del COMPUESTO 1 forma 5.

La Figura 15 es un difractograma de rayos X en polvo (XPRD) del COMPUESTO 1 forma 6.

Descripción detallada

30 En un aspecto, la invención proporciona un inhibidor mutante de isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2) para su uso en un procedimiento para tratar la leucemia mielógena aguda, que comprende administrar a un sujeto dicho inhibidor mutante de IDH2 y azacitidina, en donde el inhibidor mutante de IDH2 es 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol que tiene la



siguiente fórmula:

35 isotópologo farmacéuticamente aceptable o un polimorfo del mismo (COMPUESTO 1), y en donde la leucemia mielógena aguda se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

En una realización, dicha mutación de IDH2 es una mutación de IDH2 R140Q o R172K.

En una realización, dicha leucemia mielógena aguda se diagnostica recientemente.

40 En una realización, la dosis de dicho COMPUESTO 1 es de aproximadamente 20 a 2000mg/día; preferiblemente aproximadamente de 50 a 500 mg/día; preferiblemente aproximadamente de 50 mg/día; preferiblemente aproximadamente de 100 mg/día; o preferiblemente aproximadamente de 200 mg/día.

En una realización, la dosis de dicha azacitidina es de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg/m²; preferiblemente aproximadamente de 50 a aproximadamente de 200 mg/m²; preferiblemente aproximadamente de 50 mg/m²; preferiblemente aproximadamente de 60 mg/m²; o preferiblemente aproximadamente de 75 mg/m².

En una realización, dicho COMPUESTO 1 y azacitidina se administran al mismo tiempo; o dicho COMPUESTO 1 y azacitidina se administran secuencialmente.

5 En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol, o una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo farmacéuticamente aceptable o un polimorfo del mismo y azacitidina.

En una realización, dicha composición farmacéutica es para uso en un procedimiento para tratar la leucemia mielógena aguda, en donde el procedimiento comprende administrar a un sujeto dicha composición farmacéutica, y en donde la leucemia mielógena aguda se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

10 Los detalles de construcción y la disposición de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos no pretenden ser limitativos. Se incluyen expresamente otras realizaciones y diferentes formas de poner en práctica la invención. Además, la fraseología y la terminología utilizadas en esta invención tienen fines de descripción y no deben considerarse limitantes. El uso de "que incluye", "que comprende" o "que tiene", "que contiene", "que implica" y variaciones de las mismas en esta invención, pretende abarcar los elementos
15 enumerados a continuación y equivalentes de los mismos, así como elementos adicionales.

Definiciones:

20 El término "inhibidor de IDH2 mutante" o "inhibidor de mutante (s) de IDH2" significa una molécula, *p. ej.*, un polipéptido, péptido o molécula pequeña (*p. ej.*, una molécula de menos de 1000 daltons), o aptómero, que se une a la subunidad mutante de IDH2 e inhibe la neoactividad, *p. ej.*, inhibiendo la formación de un dímero, *p. ej.*, un homodímero de subunidades de IDH2 mutantes o un heterodímero de una subunidad mutante y salvaje. En algunas realizaciones, la inhibición de la neoactividad es al menos aproximadamente 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% en comparación con la actividad en ausencia del inhibidor IDH2 mutante. En el contexto de la invención, el inhibidor de IDH2 mutante es el COMPUESTO 1.

25 El término "niveles elevados de 2HG" significa que está presente entonces el 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% o más de 2HG en un sujeto que no porta un alelo de IDH2 mutante. El término "niveles elevados de 2HG" puede referirse a la cantidad de 2HG dentro de una célula, dentro de un tumor, dentro de un órgano que comprende un tumor, o dentro de un fluido corporal.

30 El término "fluido corporal" incluye uno o más fluido amniótico que rodea al feto, humor acuoso, sangre (*p. ej.*, plasma sanguíneo), suero, líquido cefalorraquídeo, cerumen, quimo, líquido de Cowper, eyaculación femenina, líquido intersticial, linfa, leche materna, moco (*p. ej.*, drenaje nasal o flema), líquido pleural, pus, saliva, sebo, semen, suero, sudor, lágrimas, orina, secreción vaginal, o vómito.

Los términos "inhibir" o "prevenir" incluyen la inhibición y la prevención tanto completas como parciales. Un inhibidor puede inhibir total o parcialmente la diana deseada.

35 El término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. Los sujetos humanos ejemplares incluyen un paciente humano (denominado paciente) que tiene una afección, *p. ej.*, una afección descrito en el presente documento o un sujeto normal. El término "animales no humanos" incluye todos los vertebrados, *p. ej.*, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y/o agrícolamente útiles, por ejemplo, ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos, etc.

40 El término "tratar" significa disminuir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad/afección (*p. ej.*, una neoplasia hematológica avanzada, tal como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mielóide, mieloma múltiple o linfoma (*p. ej.*, linfoma de células T), cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2), disminuyen la gravedad de la enfermedad/afección o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad/afección.

45 El término "síndrome mielodisplásico" se refiere a afecciones 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).

El término "recaída" se refiere a una situación en la que, después de la terapia, los pacientes que han tenido una remisión del cáncer, incluida la AML, tienen un retorno de las células cancerosas.

50 **Los** términos "refractaria o resistente" se refieren a una circunstancia donde un paciente, incluso después de tratamiento intensivo, presenta células de leucemia residuales en su cuerpo.

55 Una cantidad de un compuesto, incluyendo una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo, profármaco, metabolito farmacéuticamente aceptable o un polimorfo del mismo, eficaz para tratar un afección, o una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto, que incluye una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo, profármaco, metabolito farmacéuticamente aceptable o un polimorfo del mismo, que es eficaz, tras la administración de dosis única o múltiple a un sujeto, en el tratamiento

ES 2 862 730 T3

de una célula, o en curar, aliviar, aliviar o mejorar un sujeto con un afección más allá de lo esperado en ausencia de tal tratamiento.

- 5 La respuesta al tratamiento de la leucemia, en particular la AML, se puede evaluar según los Criterios de respuesta del Grupo de trabajo internacional en AML (Cheson et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2003; 21(24):4642-9).

Criterios de Respuesta	de	Tiempo de evaluación	de	Neutrófilos (μL)	Plaquetas (μL)	Blastos de médula ósea (%)	Otro
Evaluación del tratamiento temprano		7-10 días después de la terapia		NA	NA	<5	
Estado libre de leucemia morfológica		Varía según el protocolo		NA	NA	<5	EMD de Citometría de flujo
CR morfológica		Varía según el protocolo		≥ 1.000	≥ 100.000	<5	EMD de transfusión
CR citogenético (CRc)		Varía según el protocolo		≥ 1.000	≥ 100.000	<5	Citogenética normal, EMD
CR molecular (CRm)		Varía según el protocolo		≥ 1.000	≥ 100.000	<5	Negativo molecular, EMD
CR morfológica con recuperación sanguínea incompleta (CRi)		Varía según el protocolo		Cumplir con todos los criterios para CR excepto neutropenia residual (<1.000/μl) o trombocitopenia (<100,000/μL).			
remisión parcial		Varía según el protocolo		≥ 1.000	≥ 100.000	Disminuir ≥ 50 resultando en 5 a 25	Blastos ≤ 5% si la varilla de Auer es positiva
Recaída después de CR		Varía según el protocolo		Reaparición de blastos leucémicos en sangre periférica o ≥ 5% blastos en la médula ósea no atribuibles a ninguna otra causa (p. ej., regeneración de la médula ósea después de la terapia de consolidación).			
Clave: AML = leucemia mielógena aguda; CR = remisión completa; EMD = enfermedad extramedular; IWG = Grupo de Trabajo Internacional; NA = no aplica.							

Para MDS, la respuesta al tratamiento se puede evaluar según los criterios de respuesta modificados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) en mielodisplasia (Cheson, et al., Blood 2006; 108:419-425)

- 10 **Criterios de respuesta modificados del Grupo de Trabajo Internacional para alterar la historia natural del MDS**

Categoría	Criterios de respuesta (las respuestas deben durar al menos 4 semanas)
remisión completa	Médula ósea: ≤ 5% mieloblastos con maduración normal de todas las líneas celulares *
	Se notará displasia persistente *±
	Sangre periférica±

ES 2 862 730 T3

Categoría	Criterios de respuesta (las respuestas deben durar al menos 4 semanas)
	Hgb \geq 11 g/dL
	Plaquetas \geq 100 \times 10 ⁹ células/L
	Neutrófilos \geq 1,0 \times 10 ⁹ /L \pm
	Blastos 0%
remisión parcial	Todos los criterios de CR si son anormales antes del tratamiento, excepto:
	Los blastos de la médula ósea disminuyeron \geq 50% con respecto al pretratamiento, pero aún > 5%
	Celularidad y morfología no relevantes
Médula CR \pm	Médula ósea: \leq 5% mieloblastos y disminuyen en \geq 50% sobre el pretratamiento \pm
	Sangre periférica: si hay respuestas HI, se anotarán además del CR de la médula \pm
enfermedad estable	No lograr al menos PR, pero no hay evidencia de progresión para > 8 semanas
Fallo	Muerte durante el tratamiento o progresión de la enfermedad caracterizada por empeoramiento de las citopenias, aumento del porcentaje de blastos en la médula ósea o progresión a un subtipo FAB de MDS más avanzado que el pretratamiento
Recaída después de CR o RP	Al menos 1 de los siguientes:
	Volver al porcentaje de blastos de médula ósea antes del tratamiento
	Disminución de \geq 50% de los niveles de remisión/respuesta máximos en granulocitos o plaquetas
	Reducción en la concentración de Hgb mediante \geq 1,5 g/dL o dependencia de transfusión
Respuesta citogenética	Completa
	Desaparición de la anomalía cromosómica sin aparición de nuevas
	Parciales
	Reducción de al menos un 50% de la anomalía cromosómica
Progresión de la enfermedad	Para pacientes con:
	Menos que 5% blastos: \geq 50% de aumento de blastos a > 5% blastos
	5%-10% blastos: \geq 50% de aumento a > 10% blastos
	10%-20% blastos: \geq 50% de aumento a > 20% blastos
	20%-30% blastos: \geq 50% de aumento a > 30% blastos
	Cualquiera de los siguientes:

ES 2 862 730 T3

Categoría	Criterios de respuesta (las respuestas deben durar al menos 4 semanas)
	Disminución de al menos un 50% de la remisión/respuesta máximo en granulocitos o plaquetas
	Reducción de Hgb en ≥ 2 g/dL
	Dependencia de transfusión
Supervivencia	Puntos finales:
	En general: muerte por cualquier causa
	Sin eventos: falla o muerte por cualquier causa
	PFS: progresión de la enfermedad o muerte por MDS
	DFS: tiempo de recaída
	Muerte por causa específica: muerte relacionada con MDS

No se muestran las supresiones en los criterios de respuesta de IWG. Para convertir la hemoglobina de gramos por decilitro a gramos por litro, multiplique los gramos por decilitro por 10. MDS indica síndromes mielodisplásicos; Hgb, hemoglobina; CR, remisión completa; HI, mejoría hematológica; PR, remisión parcial; FAB, franco-estadounidense-británico; AML, leucemia mieloide aguda; PFS: supervivencia libre de progresión; DFS, supervivencia libre de enfermedad. *Los cambios displásicos deben considerar el intervalo normal de cambios displásicos (modificación).⁴¹ † Modificación de los criterios de respuesta del IWG. ‡ En algunas circunstancias, la terapia de protocolo puede requerir el inicio de un tratamiento adicional (p. ej., consolidación, mantenimiento) antes del período de 4 semanas. Tales pacientes pueden incluirse en la categoría de respuesta en la que encajan en el momento en que se inicia la terapia. Las citopenias transitorias durante ciclos repetidos de quimioterapia no deben considerarse como una interrupción de la durabilidad de la respuesta, siempre que se recuperen a los recuentos mejorados del ciclo anterior.

Criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional modificados para la mejoría hematológica

Mejoría hematológica*	Criterios de respuesta (las respuestas deben durar al menos 8 semanas) [‡]
Respuesta eritroide (pretratamiento, < 11 g/dL)	Aumento de Hgb mediante $\geq 1,5$ g/dL
	Reducción relevante de unidades de transfusiones de RBC mediante un número absoluto de al menos 4 transfusiones de RBC/8 semanas en comparación con el número de transfusiones pretratamiento en las 8 semanas anteriores. Solo las transfusiones de RBC administradas para una Hgb de $\leq 9,0$ g/L antes del tratamiento contarán en la evaluación de la respuesta a la transfusión de RBC [‡]
Respuesta plaquetaria (pretratamiento, $< 100 \times 10^9/L$)	Incremento absoluto de $\geq 30 \times 10^9/L$ para pacientes que comienzan con $> 20 \times 10^9/L$ plaquetas
	Aumento de $< 20 \times 10^9/L$ a $> 20 \times 10^9/L$ y al menos en un 100% [‡]
Respuesta neutrofílica (pretratamiento, $< 1,0 \times 10^9/L$)	Al menos aumento del 100% y un aumento absoluto $> 0,5 \times 10^9/L$ [‡]
Progresión o recaída después de HI [‡]	Al menos 1 de los siguientes:

Mejoría hematológica*	Criterios de respuesta (las respuestas deben durar al menos 8 semanas)±
	Disminución de al menos un 50% de la remisión/respuesta máxima en granulocitos o plaquetas
	Reducción de Hgb mediante $\geq 1,5$ g/dL
	Dependencia de transfusión

No se muestran las supresiones en los criterios de respuesta de IWG. Para convertir la hemoglobina de gramos por decilitro a gramos por litro, multiplique los gramos por decilitro por 10. Hgb indica hemoglobina; RBC: glóbulo rojo; HI: mejoría hematológica. * El pretratamiento cuenta promedios de al menos 2 mediciones (no influenciadas por transfusiones) con ≥ 1 semana de diferencia (modificación). ± Modificación de los criterios de respuesta del IWG. ± En ausencia de otra explicación, tal como infección aguda, ciclos repetidos de quimioterapia (modificación), hemorragia gastrointestinal, hemólisis, etc. Se recomienda que los 2 tipos de respuestas eritroides y plaquetarias se informen en general, así como por patrón de respuesta individual.

Como se usa en el presente documento, el estado ECOG se refiere al estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Oken M, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649-655), como se muestra a continuación:

Puntuación	Descripción
0	Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todo el rendimiento previo a la enfermedad sin restricciones.
1	Restringido en la actividad físicamente extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, p. ej., tareas domésticas ligeras, trabajo de oficina.
2	Ambulatorio y capaz de todos los cuidados personales pero incapaz de llevar a cabo ninguna actividad laboral. Arriba y aproximadamente más del 50% de las horas de vigilia.
3	Capaz de un cuidado personal limitado, postrado a la cama o silla más del 50% de las horas de vigilia.
4	Completamente discapacitado. No puede llevar a cabo ningún cuidado personal. Totalmente postrado a la cama o silla
5	Muerto

5

En el presente documento memoria también se describen procedimientos para mejorar el Estado Funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

10 El término "co-administrar", como se usa en el presente documento, con respecto a agentes terapéuticos adicionales para el cáncer significa que el agente terapéutico adicional para el cáncer puede administrarse junto con un compuesto de un aspecto de esta invención como parte de una única forma de dosificación (tal como una composición que comprende un compuesto y un segundo agente terapéutico como se ha descrito anteriormente) o como formas de dosificación múltiples separadas. Alternativamente, el agente terapéutico adicional contra el

15 presente documento. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de un aspecto del presente documento como el segundo agente o agentes terapéuticos se administran por procedimientos convencionales. La administración de una composición que comprende tanto un compuesto del presente documento como un segundo agente terapéutico, a un sujeto no impide la administración por separado de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto del presente

20 documento a dicho sujeto en otro momento durante un curso de tratamiento. El término "co-administrar", como se usa en el presente documento con respecto a un tratamiento adicional contra el cáncer significa que el tratamiento adicional contra el cáncer puede ocurrir antes, consecutivamente, simultáneamente o después de la administración de un compuesto de un aspecto del presente documento.

El término "agente desmetilante del ADN" se refiere a un agente que inhibe la transferencia de un grupo metilo al ADN. El agente desmetilante del ADN es un análogo de citidina.

5 El término "un análogo de citidina" referido en el presente documento pretende abarcar la base libre del análogo de citidina, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, complejo, profármaco, precursor, metabolito, y/o derivado del mismo. Un análogo de citidina referido en el presente documento abarca la base libre del análogo de citidina, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal o complejo del mismo. Un análogo de citidina referido en el presente documento abarca la base libre del análogo de citidina, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros", como se usa en el presente documento, significa una preparación enriquecida en un compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados en al menos aproximadamente el 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o el 99%.

El término "enriquecido" significa que al menos el porcentaje designado de una preparación es el compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados.

15 El término "cristalino" se refiere a un sólido que tiene una estructura química muy regular. En particular, un COMPUESTO 1 cristalino se puede producir como una o más formas monocristalinas del COMPUESTO 1. Para los propósitos de esta solicitud, los términos "forma cristalina", "forma monocristalina" y "polimorfo" son sinónimos; los términos distinguen entre cristales que tienen diferentes propiedades (p. ej., diferentes patrones de XRPD y/o diferentes resultados de escaneo DSC). El término "polimorfo" incluye pseudopolimorfos, que son típicamente diferentes solvatos de un material y, por lo tanto, sus propiedades difieren entre sí. Por tanto, cada polimorfo y pseudopolimorfo distinto del COMPUESTO 1 se considera en el presente documento una forma monocristalina distinta.

20

25 El término "sustancialmente cristalino" se refiere a formas que pueden ser cristalinas al menos en un porcentaje en peso particular. Los porcentajes en peso particulares son 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, o cualquier porcentaje entre 10% y 100%. En algunas realizaciones, sustancialmente cristalino se refiere a un COMPUESTO 1 que es al menos un 70% cristalino. En otras realizaciones, sustancialmente cristalino se refiere a un COMPUESTO 1 que es al menos un 90% cristalino.

30 El término "aislado" se refiere a formas que pueden ser al menos un porcentaje en peso particular de una forma cristalina particular de compuesto. Los porcentajes en peso particulares son 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, or cualquier porcentaje entre 90% y 100%.

35 El término "solvato o solvatado" significa una asociación física de un compuesto, incluyendo una forma cristalina del mismo, con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporen una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato o solvatado" abarca tanto los solvatos en fase de disolución como los solvatos aislables. Los solvatos representativos incluyen, por ejemplo, un hidrato, etanolatos o un metanolato.

El término "hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O que está presente en una cantidad estequiométrica definida, y puede, por ejemplo, incluir hemihidrato, monohidrato, dihidrato o trihidrato.

El término "mezcla" se usa para referirse a los elementos combinados de la mezcla independientemente del estado en fase de la combinación (p. ej., líquido o líquido/cristalino).

40 El término "siembra" se usa para referirse a la adición de un material cristalino a una mezcla de un material cristalino para iniciar la recristalización o cristalización.

El término "antidisolvente" se usa para referirse a un disolvente en el que los compuestos, incluidas sus formas cristalinas, son poco solubles.

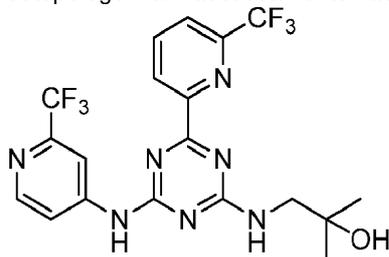
45 El término "vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que puede administrarse a un sujeto, junto con un compuesto de un aspecto de esta invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando administrado en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

50 El término "una sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento se refiere a sales de adición de ácido o base no tóxicas del compuesto al que se refiere el término. Se discuten ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". J. Pharm. Sci. Vol. 66, págs. 1-19.

55 El término "aproximadamente" significa aproximadamente, en la región de, aproximadamente o aproximadamente. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "aproximadamente" se usa en este documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado mediante una variación de 10%.

Compuestos

En el contexto de la invención, el COMPUESTO 1 es 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol, o una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo o un polimorfo, que tenga la siguiente fórmula:



5

En ciertas realizaciones, el COMPUESTO 1 también puede comprender una o más sustituciones isotópicas ("Isotopólogos"). Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D o deuterio), y ^3H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C , O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares. Por ejemplo, el COMPUESTO 1 está enriquecido en una forma isotópica específica de H, C, y/o O en al menos aproximadamente el 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o el 99%.

10

El COMPUESTO 1 en ciertas realizaciones también se puede representar en múltiples formas tautoméricas incluidas, en tales casos se incluyen expresamente todas las formas tautoméricas del COMPUESTO 1, aunque solo se puede representar una única forma tautomérica (p. ej., tautómeros ceto-enol). En el presente documento se incluyen expresamente todas estas formas isoméricas del COMPUESTO 1. La síntesis del COMPUESTO 1 se describe en la solicitud publicada de EE. UU. US-2013-0190287-A1 publicada el 25 de julio, 2013.

15

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto 1, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Se discuten ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". J. Pharm. Sci. Vol. 66, págs. 1-19.

20

Por ejemplo, si el COMPUESTO 1 es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (p. ej., -NH- puede ser -N-), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes de metales alcalinos, tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes, tal como Al^{3+} . Los ejemplos de algunos iones amonio sustituidos son los obtenidos a partir de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión amonio cuaternario habitual es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

25

Si el COMPUESTO 1 es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (p. ej., -NHR puede ser - NH_2R^+), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fósforo.

30

Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalencarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, mónico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. En una realización, el COMPUESTO 1 comprende la sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

35

40

El COMPUESTO 1 para uso en los procedimientos y composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento incluye el propio COMPUESTO 1, así como sus sales, solvatos, tautómeros, estereoisómeros, isotópologos o polimorfos farmacéuticamente aceptables. Los metabolitos del COMPUESTO 1 se describen en la publicación de la solicitud de patente WO2015/006592. El COMPUESTO 1 proporcionado en el presente documento pueden modificarse y convertirse en profármacos añadiendo funcionalidades apropiadas para mejorar las propiedades biológicas seleccionadas, p. ej., direccionamiento a un tejido particular. Tales modificaciones (es decir, profármacos) son conocidas en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (p. ej., sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran metabolismo, y alterar la tasa de excreción. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres (p. ej., fosfatos, ésteres de aminoácidos (p. ej., valina)), carbamatos y otros derivados farmacéuticamente aceptables que, tras la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos.

45

50

Se ha encontrado que el COMPUESTO 1 puede existir en una variedad de formas sólidas. En una realización, tales formas sólidas incluyen formas cristalinas limpias. En otra realización, tales formas sólidas incluyen formas solvatadas y formas amorfas. En ciertas realizaciones, la descripción del COMPUESTO 1 está en forma sólida. En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona composiciones que comprenden el COMPUESTO 1 en una forma descrita en el presente documento. En algunas realizaciones de las composiciones proporcionadas, el COMPUESTO 1 está presente como una mezcla de una o más formas sólidas; en algunas realizaciones de las composiciones proporcionadas, el COMPUESTO 1 está presente en una única forma.

En una realización, el COMPUESTO 1 es una forma monocristalina, o cualquiera de las formas monocristalinas descritas en el presente documento. La síntesis de formas cristalinas del COMPUESTO 1 se describe en la publicación de solicitud internacional WO 2015/017821 publicada el 5 de febrero, 2015 y la aplicación provisional de Estados Unidos N° de serie 61/112,127, presentada el 4 de febrero de 2015. Se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y COMPUESTO 1, en donde el COMPUESTO 1 es una forma monocristalina, o cualquiera de las formas cristalinas que se describen en el presente documento. También se proporcionan usos del COMPUESTO 1, en donde el COMPUESTO 1 es una forma monocristalina, o cualquiera de las formas monocristalinas descritas en el presente documento, para preparar una composición farmacéutica.

En el presente documento se describe una variedad de información de caracterización para describir las formas cristalinas del COMPUESTO 1. Debe entenderse, sin embargo, que no toda esa información es necesaria para que un experto en la técnica determine que dicha forma particular está presente en una composición dada, pero que la determinación de una forma particular se puede lograr usando cualquier parte de la información caracterizante que un experto en la técnica reconocería como suficiente para establecer la presencia de una forma particular, p. ej., incluso un solo pico distintivo puede ser suficiente para un experto en la técnica para apreciar que tal forma particular está presente.

En una realización, al menos un porcentaje en peso particular del COMPUESTO 1 es cristalino. Los porcentajes en peso puede ser 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, o cualquier porcentaje entre 10% y 100%. Cuando un porcentaje en peso particular del COMPUESTO 1 es cristalino, el resto del COMPUESTO 1 es la forma amorfa del COMPUESTO 1. Los ejemplos no limitantes de COMPUESTO 1 cristalino incluyen una forma monocristalina del compuesto 1 o una mezcla de diferentes formas monocristalinas. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 75% en peso. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 80% en peso. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 83% en peso. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 85% en peso. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 87% en peso. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 90% en peso. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 93% en peso. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 95% en peso. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 97% en peso. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 99% en peso.

En otra realización, un porcentaje particular en peso del COMPUESTO 1 cristalino es una forma monocristalina específica o una combinación de formas monocristalinas. Los porcentajes en peso puede ser 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, o cualquier porcentaje entre 10% y 100%. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 75% en peso. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 80% en peso. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 83% en peso de una forma monocristalina. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 85% en peso de una forma monocristalina. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 87% en peso de una forma monocristalina. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 90% en peso de una forma monocristalina. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 93% en peso de una forma monocristalina. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 95% en peso de una forma monocristalina. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 97% en peso de una forma monocristalina. En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es cristalino al menos en un 99% en peso de una forma monocristalina.

En la siguiente descripción del COMPUESTO 1, las realizaciones de la invención pueden ser con referencia a una forma cristalina particular del COMPUESTO 1, caracterizado por una o más propiedades como se discute en el presente documento. Las descripciones que caracterizan las formas cristalinas también se pueden usar para describir la mezcla de diferentes formas cristalinas que pueden estar presentes en un COMPUESTO 1 cristalino. Sin embargo, las formas cristalinas particulares del COMPUESTO 1 también se pueden caracterizar por una o más de las características de la forma cristalina como se describe en el presente documento, con o sin tener en cuenta la referencia a una forma cristalina particular.

Las formas cristalinas se ilustran con más detalle mediante las descripciones detalladas y los ejemplos ilustrativos que se dan a continuación. Los picos de XRPD descritos en las Tablas 1 a 6 pueden variar en $\pm 0,2^\circ$ dependiendo del instrumento utilizado para obtener los datos. La intensidad de los picos de XRPD descritos en las Tablas 1 a 6 puede variar por 10%.

Forma 1

5 En una realización, una forma monocristalina, Forma 1, del COMPUESTO 1 se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) mostrado en la FIG. 10, y los datos mostrados en la Tabla 1 obtenidos usando radiación CuK α . En una realización particular, el polimorfo se puede caracterizar por uno o más de los picos tomados de la FIG. 10, como se muestra en la Tabla 1. Por ejemplo, el polimorfo se puede caracterizar por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ángulo 2-	intensidad %
6,7	42,2
8,9	61,8
9,1	41,9
13,0	46,7
16,4	33,2
18,9	100,0
21,4	27,3
23,8	49,2
28,1	47,5

10 En otra realización, la Forma 1 puede caracterizarse por los picos identificados en ángulos 2 θ de 8,9, 13,0, 18,9, 23,8 y 28,1°. En otra realización, la Forma 1 se puede caracterizar por los picos identificados en ángulos 2 θ de 8,9, 18,9 y 23,8°.

Forma 2

15 En una realización, una forma monocristalina, Forma 2, del COMPUESTO 1 se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) mostrado en la FIG. 11, y los datos mostrados en la Tabla 2 obtenidos usando radiación CuK α . En una realización particular, el polimorfo se puede caracterizar por uno o más de los picos tomados de la FIG. 11, como se muestra en la Tabla 2. Por ejemplo, el polimorfo se puede caracterizar por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos que se muestran en la Tabla 2

Tabla 2

Ángulo 2-	intensidad %
8,4	65,2
12,7	75,5
16,9	57,9
17,1	69,4
17,7	48,6
19,2	100,0
23,0	69,7

Ángulo 2-	intensidad %
23,3	61,1
24,2	87,3

En otra realización, la Forma 2 puede caracterizarse por los picos identificados en ángulos 2θ de 12,7, 17,1, 19,2, 23,0 y 24,2°. En otra realización, la Forma 2 puede caracterizarse por los picos identificados en ángulos 2θ de 12,7, 19,2 y 24,2°.

5 Forma 3

En una realización, una forma monocristalina, Forma 3, del COMPUESTO 1 se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) mostrado en la FIG. 12, y los datos mostrados en la Tabla 3 obtenidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$. En una realización particular, el polimorfo se puede caracterizar por uno o más de los picos tomados de la FIG. 12, como se muestra en la Tabla 3. Por ejemplo, el polimorfo se puede caracterizar por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos que se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Ángulo 2-	intensidad %
6,8	35,5
10,1	30,7
10,6	53,1
13,6	46,0
14,2	63,8
17,2	26,4
18,4	34,0
19,2	100,0
23,5	3,8

En otra realización, la Forma 3 puede caracterizarse por los picos identificados en ángulos 2θ de 6,8, 10,6, 13,6, 14,2 y 19,2°. En otra realización, la Forma 3 se puede caracterizar por los picos identificados en ángulos 2θ de 10,6, 14,2 y 19,2°.

Forma 4

En una realización, una forma monocristalina, Forma 4, del COMPUESTO 1 se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) mostrado en la FIG. 13, y los datos mostrados en la Tabla 4 obtenidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$. En una realización particular, el polimorfo se puede caracterizar por uno o más de los picos tomados de la FIG. 13, como se muestra en la Tabla 4. Por ejemplo, el polimorfo se puede caracterizar por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos que se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Ángulo 2-	intensidad %
7,2	53,3

Ángulo 2-	intensidad %
10,1	26,7
11,5	20,5
13,6	100,0
18,5	72,0
19,3	46,9
20,3	39,4
21,9	55,4
23,5	77,5

En otra realización, la Forma 4 puede caracterizarse por los picos identificados en ángulos 2θ de 7,2, 13,6, 18,5, 19,3, 21,9 y 23,5°. En otra realización, la Forma 4 puede caracterizarse por los picos identificados en ángulos 2θ de 13,6, 18,5 y 23,5°.

5 Forma 5

En una realización, una forma monocristalina, Forma 5, del COMPUESTO 1 se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) mostrado en la FIG. 14, y los datos mostrados en la Tabla 5 obtenidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$. En una realización particular, el polimorfo se puede caracterizar por uno o más de los picos tomados de la FIG. 14, como se muestra en la Tabla 5. Por ejemplo, el polimorfo se puede caracterizar por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos que se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Ángulo 2-	intensidad %
6,4	45,4
8,4	84,0
9,8	100,0
16,1	26,0
16,9	22,7
17,8	43,6
19,7	40,4
21,1	20,5
26,1	15,9

En otra realización, la Forma 5 puede caracterizarse por los picos identificados en ángulos 2θ de 6,4, 8,4, 9,8, 17,8 y 19,7°. En otra realización, la Forma 5 puede caracterizarse por los picos identificados en ángulos 2θ de 8,4 y 9,8°.

Forma 6

En una realización, una forma monocristalina, Forma 6, del COMPUESTO 1 se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) mostrado en la FIG. 15, y los datos mostrados en la Tabla 6 obtenidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$. En una realización particular, el polimorfo se puede caracterizar por uno o más de los picos tomados de la FIG. 15, como se muestra en la Tabla 6. Por ejemplo, el polimorfo se puede caracterizar por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos que se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

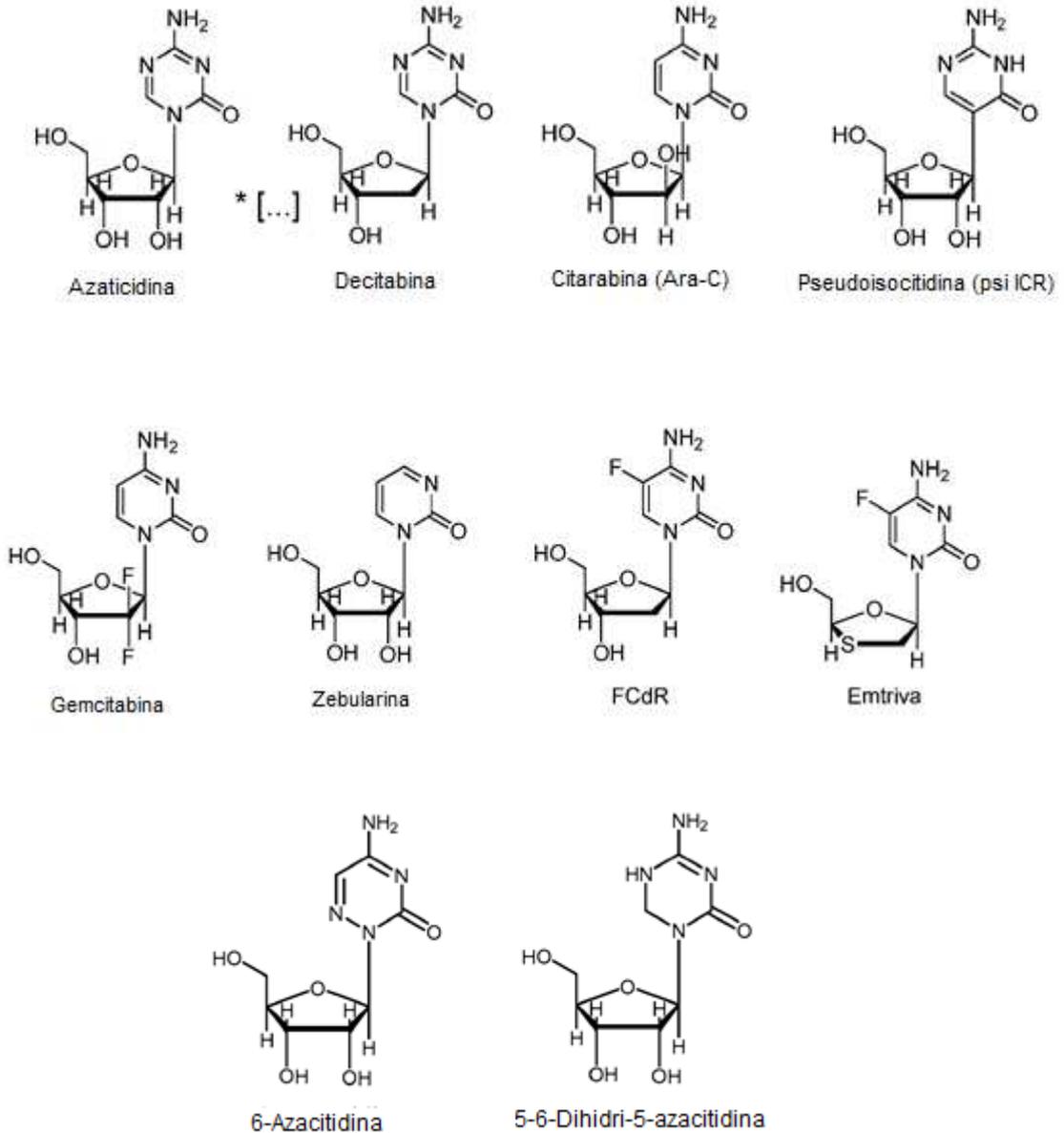
Ángulo 2-	intensidad %
8,1	97,9
11,4	24,9
14,1	51,5
15,2	28,4
16,4	85,0
17,3	100,0
20,5	54,7
24,1	88,7

En otra realización, la Forma 6 se puede caracterizar por los picos identificados en ángulos 2θ de 8,1, 14,1, 16,4, 17,3, 20,5 y 24,1°. En otra realización, la Forma 6 se puede caracterizar por los picos identificados en ángulos 2θ de 8,1, 16,4, 17,3 y 24,1°.

Agentes desmetilantes del ADN

Los procedimientos descritos en el presente documento comprenden la administración o coadministración de uno o más agentes desmetilantes de ADN. Los agentes desmetilantes del ADN pueden ser análogos de citidina. La azacitidina es un análogo de citidina. El análogo de citidina puede ser 5-aza-2'-desoxicitidina (decitabina). Una citidina puede ser: 1- β -D-arabinofuranosilcitosina (Citarabina o ara-C); pseudocitidina (psi ICR); 5-fluoro-2'-desoxicitidina (FCdR); 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (Gemcitabina); 5-aza-2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina; 5-aza-2'-desoxi-2'-fluorocitidina; 1- β -D-ribofuranosil-2(1*H*)-pirimidinona (Zebularina); 2',3'-didesoxi-5-fluoro-3'-tiacitidina (Emtriva); 2'-ciclocitidina (Ancitabine); 1- β -D-arabinofuranosil-5-azacitosina (Fazarabina o ara-AC); 6-azacitidina (6-aza-CR); [También se describen en el presente documento, los análogos de citidina también pueden tener las estructuras presentadas a continuación:] 5,6-*dihidro-5-azacitidina (dH-aza-CR); N⁴ pentiloxicarbonil-5'-desoxi-5-fluorocitidina (Capecitabina); N⁴ octadecil-citarabina; citarabina de ácido eláidico; o sus derivados o análogos relacionados. Los análogos de citidina pueden incluir cualquier compuesto que se relacione estructuralmente con citidina o desoxicitidina e imite y/o antagonice de manera funcional la acción de citidina o desoxicitidina.

Según la invención, el análogo de citidina tiene las siguientes estructuras:



5 Los análogos de citidina proporcionados se pueden preparar usando procedimientos y procedimientos sintéticos indicados en el presente documento o disponibles de otra forma en la bibliografía. Por ejemplo, se describen procedimientos particulares para sintetizar azacitidina y decitabina, *p. ej.* en en la patente de EE.UU. No. 7,038,038 y referencias discutidas en la misma. Pueden prepararse otros análogos de citidina, *p. ej.*, usando procedimientos conocidos en la técnica, o pueden adquirirse de una fuente comercial. Los análogos de citidina para usar en los procedimientos proporcionados en este documento pueden prepararse en una forma sólida particular (*p. ej.*, forma amorfa o cristalina). Véase, *por ejemplo*, Patente de EE. UU. 6,887,855, emitida el 8 de mayo, 2005 y Patente de EE. UU. 6,943,249, emitida el 13 de septiembre, 2005

15 Los análogos de citidina pueden ser una base libre o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. La base libre o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido. La base libre o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido en forma amorfa. La base libre o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido en forma cristalina. Por ejemplo, realizaciones particulares proporcionan azacitidina en formas sólidas, que se pueden preparar, por ejemplo, según los procedimientos descritos en las patentes de EE.UU. Nos. 6,887,855; 6,943,249; 7,038,038; 7,078,518; 7,192,781; 7,772,199 y Publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. Nos. 2005/027675 En otras realizaciones, la azacitidina en formas sólidas se puede preparar usando otros procedimientos conocidos en la técnica.

Los análogos de citidina pueden ser una sal farmacéuticamente aceptable del análogo de citidina, que incluye, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, diglucluconato, dodecilsulfato, 1,2-etanodisulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), formato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxiéulfactonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfato (mesilato), 2-naftalenosulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilado o sales undecanoato.

5

La azacitidina es 4-amino-1-β-D-ribofuranosil-s-triazin-2(1 *H*)-ona, también conocida como VIDAZA® (Celgene Corporation). Su fórmula empírica es C₈H₁₂N₄O₅, el peso molecular es 244. La azacitidina es un sólido de color blanco a blanquecino que es insoluble en acetona, etanol y metilcetona; ligeramente soluble en ethanol/water (50/50), propilenglicol y polietilenglicol; escasamente soluble en agua, octanol saturado en agua, 5% dextrosa en agua, N-metil-2-pirrolidona, disolución salina normal y 5% Tween 80 en agua y soluble en dimetilsulfóxido (DMSO).

10

VIDAZA® está aprobado para el tratamiento de pacientes con MDS de mayor riesgo. Se presenta en forma estéril para reconstitución como suspensión para inyección subcutánea o reconstitución como disolución con dilución adicional para perfusión intravenosa. Los viales de VIDAZA® contienen 100 mg de azacitidina y 100 mg de manitol como un polvo liofilizado estéril. La pauta de dosificación aprobado es una inyección subcutánea dos veces al día o una única infusión intravenosa diaria durante siete días consecutivos de un ciclo de tratamiento de 28 días.

15

La azacitidina oral es eficaz y segura en pacientes con síndrome mielodisplásico (MDS) de bajo riesgo y leucemia mieloide aguda (AML). En una realización, la dosis utilizada en pacientes con AML es de 300 mg una vez al día en base a la dosificación prolongada (14 o 21 días del ciclo de tratamiento de 28 días). En una realización, la dosis inicial de azacitidina oral es de 120 mg y la dosis máxima tolerada es de 480 mg.

20

La decitabina es 4-amino-1-(2-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)-1,3,5-triazin-2(1 *H*)ona, también conocida como DACOGEN®. Su fórmula empírica es C₈H₁₂N₄O₄, el peso molecular es 228,21. La decitabina es un polvo fino, de color blanco a casi blanco, que es ligeramente soluble en ethanol/water (50/50), methanol/water (50/50) y metanol; escasamente soluble en agua y soluble en dimetilsulfóxido (DMSO).

25

DACOGEN™ está aprobado para el tratamiento de pacientes con síndromes mielodisplásicos. Se presenta en un vial de vidrio transparente e incoloro como polvo blanco estéril liofilizado para inyección. Cada vial de vidrio de 20 ml, como dosis única, contiene 50 mg de decitabina, 68 mg de fosfato de potasio monobásico (dihidrogenofosfato de potasio) y 11,6 mg de hidrocloreuro de sodio.

30

Composiciones y rutas de administración

En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IDH2 mutante y un agente desmetilante de ADN.

35

En una realización, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y azacitidina.

En una realización, el COMPUESTO 1 y la azacitidina se formulan como una composición. En otra realización, el COMPUESTO 1 y la azacitidina se formulan como composiciones separadas.

40

En una realización, los compuestos utilizados en los procedimientos descritos en el presente documento pueden formularse junto con un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable en composiciones farmacéuticamente aceptables antes de administrarse a un sujeto. En otra realización, tales composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden además agentes terapéuticos adicionales en cantidades eficaces para lograr una modulación de la enfermedad o síntomas de la enfermedad, incluyendo los descritos en el presente documento.

45

Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), tal como succinato de d-α-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica tal como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tal como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Las ciclodextrinas, tales como α-, β- y γ-ciclodextrina, o los derivados químicamente modificados tales como las hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxiopropil-β-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también pueden usarse ventajosamente para mejorar la administración del COMPUESTO 1.

50

55

En una realización, la composición farmacéutica comprende además un excipiente. En una realización, la composición farmacéutica que comprende además un excipiente es para administración oral. En una realización,

5 el excipiente es un diluyente, un aglutinante, un desintegrante, un agente humectante, un estabilizador, un deslizante, y/o un lubricante. En una realización, el excipiente es un diluyente. En una realización, el excipiente es un aglutinante. En una realización, el excipiente es un desintegrante. En una realización, el excipiente es un agente amortiguador. En una realización, el excipiente es un estabilizador. En una realización, el excipiente es un diluyente. En una realización, el excipiente es un lubricante.

En una realización, el diluyente es una celulosa microcristalina.

En una realización, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa.

En una realización, el desintegrante es almidón glicolato de sodio.

En una realización, el agente humectante es lauril sulfato de sodio.

10 En una realización, el estabilizador es succinato de acetato de hipromelosa.

En una realización, el deslizante es dióxido de silicio coloidal.

En una realización, el lubricante es estearato de magnesio.

15 En una realización, la composición farmacéutica comprende el COMPUESTO 1 y/o azacitidina y un excipiente. En una realización, la composición farmacéutica que comprende el COMPUESTO 1 y/o azacitidina y un excipiente, es para administración oral.

Los formatos de administración oral para el COMPUESTO 1 y/o azacitidina incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, pastillas, soluciones, suspensiones y jarabes, y también pueden comprender múltiples gránulos, perlas, polvos o sedimentos que pueden estar encapsulados o no. Tales formatos también pueden referirse en el presente documento como el "núcleo de fármaco" que contiene el COMPUESTO 1 y/o azacitidina.

20 Las realizaciones particulares en el presente documento proporcionan formas de dosificación oral sólidas que son comprimidos o cápsulas. En ciertas realizaciones, la formulación es un comprimido que comprende COMPUESTO 1 y/o azacitidina. En ciertas realizaciones, la formulación es una cápsula que comprende COMPUESTO 1 y/o azacitidina. En ciertas realizaciones, los comprimidos o cápsulas proporcionadas en el presente documento
25 opcionalmente comprenden uno o más excipientes, tales como, por ejemplo, deslizantes, diluyentes, lubricantes, colorantes, desintegrantes, agentes de granulación, agentes aglutinantes, polímeros y agentes de recubrimiento. En ciertas realizaciones, la formulación es un comprimido de liberación inmediata. En ciertas realizaciones, la formulación es un comprimido de liberación controlada que libera el principio farmacéuticamente activo (API), p. ej., sustancialmente en el estómago. En ciertas realizaciones, la formulación es una cápsula de gelatina dura. En ciertas realizaciones, la formulación es una cápsula de gelatina blanda. En ciertas realizaciones, la cápsula es una
30 cápsula de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC). En ciertas realizaciones, la formulación es una cápsula de liberación inmediata. En determinadas realizaciones, la formulación es una cápsula de liberación inmediata o controlada que libera el API, p. ej., sustancialmente en el estómago. En ciertas realizaciones, la formulación es un comprimido de rápida desintegración que se disuelve sustancialmente en la boca después de la administración. En ciertas realizaciones, las realizaciones en el presente documento abarcan el uso del COMPUESTO 1 y/o azacitidina para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una neoplasia,
35 caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, en donde la composición se prepara para administración oral.

Las realizaciones particulares en el presente documento proporcionan formulaciones farmacéuticas (p. ej.,
40 formulaciones orales de liberación inmediata y/o formulaciones que liberan el API sustancialmente en el estómago) que comprenden el COMPUESTO 1 y/o azacitidina que logra un valor de AUC particular (p. ej., AUC(0-t) o AUC(0-∞)) en el sujeto (p. ej., ser humano) al que se le administra oralmente la formulación. Las realizaciones particulares proporcionan formulaciones orales que logran un valor de AUC de al menos aproximadamente de 25 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 50 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 75 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 100 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 150 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 200 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 250 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 300 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 350 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 400 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 450 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 500 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 550 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 600 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 650 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 700 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 750 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 800 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 850 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 900 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 950 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 1000 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 1100 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 1200 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 1300 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 1400 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 1500 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 1600 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 1700 ng-hr/mL,
55 al menos aproximadamente de 1800 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 1900 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 2000 ng-hr/mL, al menos aproximadamente de 2250 ng-hr/mL o al menos aproximadamente de 2500 ng-hr/mL. En realizaciones particulares, la determinación de AUC se obtiene de un perfil farmacocinético

de tiempo-concentración obtenido de muestras de sangre de animales o voluntarios humanos después de la dosificación.

Las realizaciones particulares en el presente documento proporcionan formulaciones farmacéuticas (p. ej., formulaciones orales de liberación inmediata y/o formulaciones que liberan el API sustancialmente en el estómago) que comprenden el COMPUESTO 1 y/o azacitidina que logra una concentración máxima en plasma particular ("C_{máx}") en el sujeto al que se le administra oralmente la formulación. Las realizaciones particulares proporcionan formulaciones orales que logran una C_{máx} del COMPUESTO 1 de al menos aproximadamente de 25 ng/mL, al menos aproximadamente de 50 ng/mL, al menos aproximadamente de 75 ng/mL, al menos aproximadamente de 100 ng/mL, al menos aproximadamente de 150 ng/mL, al menos aproximadamente de 200 ng/mL, al menos aproximadamente de 250 ng/mL, al menos aproximadamente de 300 ng/mL, al menos aproximadamente de 350 ng/mL, al menos aproximadamente de 400 ng/mL, al menos aproximadamente de 450 ng/mL, al menos aproximadamente de 500 ng/mL, al menos aproximadamente de 550 ng/mL, al menos aproximadamente de 600 ng/mL, al menos aproximadamente de 650 ng/mL, al menos aproximadamente de 700 ng/mL, al menos aproximadamente de 750 ng/mL, al menos aproximadamente de 800 ng/mL, al menos aproximadamente de 850 ng/mL, al menos aproximadamente de 900 ng/mL, al menos aproximadamente de 950 ng/mL, al menos aproximadamente de 1000 ng/mL, al menos aproximadamente de 1100 ng/mL, al menos aproximadamente de 1200 ng/mL, al menos aproximadamente de 1300 ng/mL, al menos aproximadamente de 1400 ng/mL, al menos aproximadamente de 1500 ng/mL, al menos aproximadamente de 1600 ng/mL, al menos aproximadamente de 1700 ng/mL, al menos aproximadamente de 1800 ng/mL, al menos aproximadamente de 1900 ng/mL, al menos aproximadamente de 2000 ng/mL, al menos aproximadamente de 2250 ng/mL o al menos aproximadamente de 2500 ng/mL.

Las realizaciones particulares en el presente documento proporcionan formulaciones farmacéuticas (p. ej., formulaciones orales de liberación inmediata y/o formulaciones que liberan el API sustancialmente en el estómago) que comprenden el COMPUESTO 1 y/o azacitidina) que logra un tiempo con respecto a la concentración máxima en plasma particular ("T_{máx}") en el sujeto al que se le administra oralmente la formulación. Las realizaciones particulares proporcionan formulaciones orales que logran un T_{máx} del análogo de citidina menor que aproximadamente de 10 min., menor que aproximadamente de 15 min., menor que aproximadamente de 20 min., menor que aproximadamente de 25 min., menor que aproximadamente de 30 min., menor que aproximadamente de 35 min., menor que aproximadamente de 40 min., menor que aproximadamente de 45 min., menor que aproximadamente de 50 min., menor que aproximadamente de 55 min., menor que aproximadamente de 60 min., menor que aproximadamente de 65 min., menor que aproximadamente de 70 min., menor que aproximadamente de 75 min., menor que aproximadamente de 80 min., menor que aproximadamente de 85 min., menor que aproximadamente de 90 min., menor que aproximadamente de 95 min., menor que aproximadamente de 100 min., menor que aproximadamente de 105 min., menor que aproximadamente de 110 min., menor que aproximadamente de 115 min., menor que aproximadamente de 120 min., menor que aproximadamente de 130 min., menor que aproximadamente de 140 min., menor que aproximadamente de 150 min., menor que aproximadamente de 160 min., menor que aproximadamente de 170 min., menor que aproximadamente de 180 min., menor que aproximadamente de 190 min., menor que aproximadamente de 200 min., menor que aproximadamente de 210 min., menor que aproximadamente de 220 min., menor que aproximadamente de 230 min. o menor que aproximadamente de 240 min. En realizaciones particulares, el valor de T_{máx} se mide a partir del momento en el que la formulación se administra oralmente.

Las realizaciones particulares en el presente documento proporcionan formas de dosificación orales que comprenden el COMPUESTO 1 y/o azacitidina, en donde las formas de dosificación orales tienen un recubrimiento entérico. Las realizaciones particulares proporcionan un recubrimiento entérico permeable o parcialmente permeable (p. ej., "con fugas") con poros. En realizaciones particulares, el comprimido con recubrimiento entérico permeable o parcialmente permeable libera el COMPUESTO 1 y/o azacitidina en forma de liberación inmediata sustancialmente en el estómago.

Las formas de dosificación están diseñadas para maximizar la absorción y/o el suministro eficaz del COMPUESTO 1 y/o azacitidina, tras la administración oral, p. ej., para su liberación sustancialmente en el estómago. Por consiguiente, ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan una forma de dosificación sólida del COMPUESTO 1 y/o azacitidina usando excipientes farmacéuticos diseñados para la liberación inmediata del API después de la administración oral, p. ej., sustancialmente en el estómago. Las formulaciones de liberación inmediata particulares comprenden una cantidad específica del COMPUESTO 1 y/o azacitidina y opcionalmente uno o más excipientes. En ciertas realizaciones, la formulación puede ser una tableta de liberación inmediata o una cápsula de liberación inmediata (tal como, p. ej., una cápsula de HPMC).

En el presente documento se describen procedimientos para elaborar las formulaciones proporcionadas en el presente documento que comprenden el COMPUESTO 1 y/o azacitidina (p. ej., formulaciones orales de liberación inmediata y/o formulaciones que liberan el API sustancialmente en el estómago). En realizaciones particulares, las formulaciones proporcionadas en el presente documento se pueden preparar usando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en el campo de la formulación farmacéutica, como se describe, p. ej., en los libros de texto pertinentes. Véase, p. ej., REMINGTON, THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (2000); ANSEL et al., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND

DRUG DELIVERY SYSTEMS, 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (1999); GIBSON, PHARMACEUTICAL PREFORMULATION AND FORMULATION, CRC Press (2001).

En realizaciones particulares, las formulaciones proporcionadas en el presente documento (p. ej., formulaciones orales de liberación inmediata, formulaciones que liberan el API sustancialmente en el estómago o formulaciones de rápida desintegración que se disuelven sustancialmente en la boca) comprenden el COMPUESTO 1 y/o azacitidina en una cantidad específica. En realizaciones particulares, la cantidad específica de COMPUESTO 1 y/o la azacitidina en la formulación es, p. ej., aproximadamente 10 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 20 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 40 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 60 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 80 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 100 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 120 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 140 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 160 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 180 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 200 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 220 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 240 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 260 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 280 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 300 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 320 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 340 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 360 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 380 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 400 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 420 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 440 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 460 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 480 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 500 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 600 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 700 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 800 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 900 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 1000 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 1100 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 1200 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 1300 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 1400 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 1500 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 1600 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 1700 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 1800 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 1900 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 2000 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 2100 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 2200 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 2300 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 2400 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 2500 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 3000 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 4000 mg. En una realización, la cantidad específica es de aproximadamente 5000 mg.

En ciertas realizaciones, la formulación es un comprimido, en donde el comprimido se fabrica usando equipos y procedimientos de procesamiento de comprimidos estándares conocidos en la técnica. En ciertas realizaciones, el procedimiento para formar los comprimidos es la compresión directa de una composición en polvo, cristalina y/o granular que comprende el COMPUESTO 1 y/o azacitidina, solo o en combinación con uno o más excipientes, tales como, por ejemplo, portadores, aditivos, polímeros o similares. En ciertas realizaciones, como una alternativa a la compresión directa, los comprimidos se pueden preparar usando procesos de granulación húmeda o granulación seca. En ciertas realizaciones, las tabletas se moldean en lugar de comprimirse, comenzando con un material húmedo o manejable de otra manera. En determinadas realizaciones, se utilizan técnicas de compresión y granulación.

En ciertas realizaciones, la formulación es una cápsula, en donde la cápsula se puede fabricar usando equipos y procedimientos de procesamiento de comprimidos estándares conocidos en la técnica. En ciertas realizaciones, se pueden preparar cápsulas de gelatina blanda que contienen una mezcla del COMPUESTO 1 y/o análogo de citidina y aceite vegetal o materiales no acuosos miscibles en agua tal como, por ejemplo, polietilenglicol y similares. En ciertas realizaciones, se pueden preparar cápsulas de gelatina dura que contienen gránulos del COMPUESTO 1 y/o análogo de citidina en combinación con un portador pulverulento sólido, tal como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de papa, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina. En ciertas realizaciones, se puede preparar una protección de cápsula de gelatina dura a partir de una composición que comprende gelatina y una pequeña cantidad de plastificante tal como glicerol. En ciertas realizaciones, como una alternativa a la gelatina, la protección de la cápsula puede estar hecha de material carbohidrato. En ciertas realizaciones, la composición de cápsula puede comprender adicionalmente polímeros, colorantes, saborizantes y opacificantes según sea necesario. En ciertas realizaciones, la cápsula comprende HPMC.

Como se describe en el presente documento, la formulación del COMPUESTO 1 y/o azacitidina se prepara utilizando disolventes acuosos sin provocar una degradación hidrolítica significativa de la efazacitidina. En realizaciones particulares, la formulación del COMPUESTO 1 y/o azacitidina es un comprimido que contiene un

recubrimiento aplicado al núcleo de fármaco usando solventes acuosos sin provocar una degradación hidrolítica significativa de la azacitidina en la formulación. En ciertas realizaciones, se emplea agua como el solvente para recubrir el núcleo de fármaco. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral del COMPUESTO 1 y/o azacitidina es un comprimido que contiene un recubrimiento de película aplicado al núcleo de fármaco usando solventes acuosos. En realizaciones particulares, se emplea agua como el solvente para el recubrimiento de película. En realizaciones particulares, el comprimido que contiene el COMPUESTO 1 y/o azacitidina está recubierto de película usando solventes acuosos sin afectar la degradación de la composición farmacéutica. En realizaciones particulares, se utiliza agua como el solvente de recubrimiento de película sin afectar la degradación de la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, una forma de dosificación oral que comprende COMPUESTO 1 y/o azacitidina y un recubrimiento de película acuoso efectúa una liberación inmediata después de la administración oral. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral que comprende COMPUESTO 1 y/o azacitidina y un recubrimiento de película acuoso efectúa una liberación controlada en el tracto gastrointestinal superior, p. ej., el estómago, después de la administración oral. En realizaciones particulares, un comprimido con un recubrimiento de película de base acuosa comprende COMPUESTO 1 y/o azacitidina como el API.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica de liberación controlada para la administración oral de azacitidina que libera el COMPUESTO 1 y/o azacitidina sustancialmente en el estómago, que comprende: a) una cantidad específica de COMPUESTO 1 y/o azacitidina; b) un componente controlador de liberación del fármaco para controlar la liberación del COMPUESTO 1 y/o azacitidina sustancialmente en el tracto gastrointestinal superior, p. ej., el estómago; y c) opcionalmente uno o más excipientes. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral que comprende el COMPUESTO 1 y/o azacitidina se prepara como un comprimido o cápsula de liberación controlada que incluye un núcleo de fármaco que comprende la composición farmacéutica y excipientes opcionales. Opcionalmente, se aplica una "cubierta selladora" o "protección". En determinadas realizaciones, una formulación proporcionada en el presente documento que comprende COMPUESTO 1 y/o azacitidina proporcionado en el presente documento es un comprimido o cápsula de liberación controlada, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y/o azacitidina, un componente controlador de liberación del fármaco que controla la liberación de COMPUESTO 1 y/o azacitidina sustancialmente en el estómago después de la administración oral y, opcionalmente, uno o más excipientes.

Las realizaciones particulares proporcionan un componente controlador de liberación del fármaco que es una matriz de polímeros, que se dilata tras la exposición al fluido gástrico para efectuar la retención gástrica de la formulación y la liberación sostenida de COMPUESTO 1 y/o azacitidina de la matriz de polímeros sustancialmente en el estómago. Por ejemplo, tales formulaciones pueden prepararse mediante la incorporación de COMPUESTO 1 y/o azacitidina a una matriz polimérica adecuada durante la formulación. Los ejemplos de tales formulaciones se conocen en la técnica, Véase, p. ej., Shell et al., publicación de patente de EE.UU. No. 2002/0051820 (solicitud No. 09/990,061); Shell et al., publicación de patente de EE.UU. No. 2003/0039688 (solicitud No. 10/045,823); Gusler et al., publicación de patente de EE.UU. No. 2003/0104053 (solicitud No. 10/029,134).

En ciertas realizaciones, el componente controlador de liberación del fármaco puede comprender una protección que rodee el núcleo que contiene el fármaco, en donde la protección libera el COMPUESTO 1 y/o azacitidina desde el núcleo, por ejemplo, permitiendo la difusión de COMPUESTO 1 y/o azacitidina del núcleo y promover la retención gástrica de la formulación al dilatarse tras la exposición a fluidos gástricos hasta un tamaño que se retiene en el estómago. Por ejemplo, tales formulaciones pueden prepararse al comprimir primero una mezcla del COMPUESTO 1 y/o azacitidina y uno o más excipientes para formar un núcleo de fármaco, y comprimir otra mezcla en polvo sobre el núcleo de fármaco para formar la protección, o contener el núcleo de fármaco con una protección de cápsula elaborada con materiales adecuados. Los ejemplos de tales formulaciones se conocen en la técnica. Véase, p. ej., Berner et al., Publicación de patente de EE.UU. No. 2003/0104062 Solicitud No. 10/213,823).

En ciertas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento contienen el COMPUESTO 1 y/o azacitidina y, opcionalmente, uno o más excipientes para formar un "núcleo de fármaco". Los excipientes opcionales incluyen, p. ej, diluyentes (agentes espesantes), lubricantes, desintegrantes, rellenos, estabilizadores, tensioactivos, conservantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes aglutinantes, soportes de excipientes, deslizantes, excipientes potenciadores de impregnación, plastificantes y similares, p. ej., tal como se conocen en la técnica. Los expertos en la técnica entenderán que algunas sustancias sirven para más de un propósito en una composición farmacéutica. Por ejemplo, algunas sustancias son aglutinantes que ayudan a mantener unido el comprimido después de la compresión, pero también son desintegrantes que ayudan a romper el comprimido una vez que este llega al sitio objetivo de administración. La selección de excipientes y cantidades a usar puede ser determinada fácilmente por el científico de formulación basándose en la experiencia y consideración de procedimientos estándar y trabajos de referencia disponibles en la técnica.

En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en el presente documento comprenden uno o más aglutinantes. Pueden usarse aglutinantes, p. ej., para impartir cualidades de cohesión a un comprimido y así asegurar que el comprimido permanezca intacta después de la compresión. Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón (que incluye almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (que incluyen sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, propilenglicol, ceras y gomas naturales y sintéticas, p. ej., alginato sódico de acacia, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (incluyendo

hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa y similares), veegum, carbómero (*p. ej.*, carbopol), sodio, magnesio, aceite vegetal hidrogenado silicato, maltodextrina, polimetacrilatos, povidona (*p. ej.*, KOLLIDON, PLASDONE), celulosa microcristalina, entre otros. Los agentes aglutinantes también incluyen, por ejemplo, acacia, agar, ácido alginico, cabómeros, carragenina, ftalato acetato de celulosa, ceratonia, quitosano, azúcar glas, copovidona, dextratos, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, gelatina, behenato de glicerilo, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil almidón, hipromelosa, inulina, lactosa, silicado de magnesio y aluminio, maltodextrina, maltosa, metilcelulosa, poloxámero, policarbófilo, polidextrosa, óxido de polietileno, polimetilacrilatos, povidona, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, ácido esteárico, sacarosa y zeína. El agente aglutinante puede encontrarse, con respecto al núcleo de fármaco, en la cantidad de aproximadamente de 2 % p/p del núcleo de fármaco; aproximadamente de 4 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 6 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 8 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 10 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 12 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 14 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 16 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 18 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 20 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 22 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 24 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 26 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 28 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 30 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 32 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 34 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 36 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 38 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 40 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 42 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 44 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 46 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 48 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 50 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 52 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 54 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 56 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 58 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 60 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 62 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 64 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 66 % p/p del núcleo de fármaco; aproximadamente de 68 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 70 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 72 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 74 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 76 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 78 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 80 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 82 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 84 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 86 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 88 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 90 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 92 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 94 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 96 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 98 % p/p del núcleo de fármaco, o más, si se determina que es apropiado. En ciertas realizaciones, una cantidad adecuada de un aglutinante particular es determinada por un experto en la técnica.

En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en el presente documento comprenden uno o más diluyentes. Pueden usarse diluyentes, *p. ej.*, para aumentar el volumen de modo que finalmente se proporcione un comprimido de tamaño práctico. Los diluyentes adecuados incluyen fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco, celulosa microcristalina (*p. ej.*, AVICEL), celulosa microfina, almidón pregelatinizado, carbonato cálcico, sulfato cálcico, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato de calcio dibásico dihidrato, fosfato de calcio tribásico, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos (*p. ej.*, EUDRAGIT), cloruro de potasio, cloruro de sodio, sorbitol y talco, entre otros. Los diluyentes también incluyen, *p. ej.*, alginato de amonio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, acetato de celulosa, azúcar compresible, azúcar glas, dextratos, dextrina, dextrosa, eritritol, etilcelulosa, fructosa, ácido fumárico, palmitoestearato de glicerilo, isomalt, caolín, lácitol, lactosa, manitol, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, maltosa, triglicéridos de cadena mediana, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, polidextrosa, polimetilacrilatos, simeticona, alginato de sodio, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, sulfobutiléter- β -ciclodextrina, talco, tragacanto, trehalosa y xilitol. Los diluyentes se pueden utilizar en cantidades calculadas para obtener un volumen deseado para un comprimido o cápsula; en ciertas realizaciones, se utiliza un diluyente en una cantidad de aproximadamente de 5 % o más, aproximadamente de 10 % o más, aproximadamente de 15 % o más, aproximadamente de 20 % o más, aproximadamente de 22 % o más, aproximadamente de 24 % o más, aproximadamente de 26 % o más, aproximadamente de 28 % o más, aproximadamente de 30 % o más, aproximadamente de 32 % o más, aproximadamente de 34 % o más, aproximadamente de 36 % o más, aproximadamente de 38 % o más, aproximadamente de 40 % o más, aproximadamente de 42 % o más, aproximadamente de 44 % o más, aproximadamente de 46 % o más, aproximadamente de 48 % o más, aproximadamente de 50 % o más, aproximadamente de 52 % o más, aproximadamente de 54 % o más, aproximadamente de 56 % o más, aproximadamente de 58 % o más, aproximadamente de 60 % o más, aproximadamente de 62 % o más, aproximadamente de 64 % o más, aproximadamente de 68 % o más, aproximadamente de 70 % o más, aproximadamente de 72 % o más, aproximadamente de 74 % o más, aproximadamente de 76 % o más, aproximadamente de 78 % o más, aproximadamente de 80 % o más, aproximadamente de 85 % o más, aproximadamente de 90 % o más o aproximadamente de 95 % o más, peso/peso, de un núcleo de fármaco; entre aproximadamente de 10 % y aproximadamente de 90 % p/p del núcleo de fármaco; entre aproximadamente de 20 % y aproximadamente de 80 % p/p del núcleo de fármaco; entre

aproximadamente de 30 % y aproximadamente de 70 % p/p del núcleo de fármaco; entre aproximadamente de 40 % y aproximadamente de 60 % p/p del núcleo de fármaco. En ciertas realizaciones, una cantidad adecuada de un diluyente particular es determinada por un experto en la técnica.

5 En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en el presente documento comprenden uno o más lubricantes. Pueden usarse lubricantes, *p. ej.*, para facilitar la fabricación de comprimidos; ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma, glicerina, estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico. En ciertas realizaciones, los estearatos, si están presentes, representan no más que aproximadamente 2 % en peso del núcleo que contiene fármaco. Otros ejemplos de lubricantes incluyen, *p. ej.*,
 10 estearato de calcio, monoestearato de glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, lauril sulfato de magnesio, estearato de magnesio, ácido mirístico, ácido palmítico, poloxámero, polietilenglicol, benzoato de potasio, benzoato de sodio, cloruro de sodio, sulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de zinc. En realizaciones particulares, el lubricante es estearato de magnesio. En ciertas realizaciones, el lubricante está presente, con respecto al núcleo de fármaco, en una cantidad de
 15 aproximadamente de 0,2 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 0,4 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 0,6 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 0,8 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 1,0 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 1,2 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 1,4 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 1,6 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 1,8 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 2,0 % p/p del núcleo de fármaco,
 20 aproximadamente de 2,2 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 2,4 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 2,6 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 2,8 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 3,0 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 3,5 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 4 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 4,5 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 5 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 6 % p/p del núcleo de fármaco,
 25 aproximadamente de 7 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 8 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 10 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 12 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 14 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 16 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 18 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 20 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 25 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 30 % p/p del núcleo de fármaco,
 30 aproximadamente de 35 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 40 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente de 0,2 % y aproximadamente de 10 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente de 0,5 % y aproximadamente de 5 % p/p del núcleo de fármaco o entre aproximadamente de 1 % y aproximadamente de 3 % p/p del núcleo de fármaco. En ciertas realizaciones, una cantidad adecuada de un lubricante particular es determinada por un experto en la técnica.

35 En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en el presente documento comprenden uno o más desintegrantes. Pueden usarse desintegrantes, *p. ej.*, para facilitar la desintegración del comprimido y pueden ser, *p. ej.*, almidones, arcillas, celulosas, gomas o polímeros reticulados. Los desintegrantes también incluyen, *p. ej.*, ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica (*p. ej.*, AC-DI-SOL, PRIMELLOSE), dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona (*p. ej.*, KOLLIDON, POLYPLASDONE), goma guar,
 40 silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio (*p. ej.*, EXPLOTAB) y almidón. Los desintegrantes adicionales incluyen, *p. ej.*, alginato de calcio, quitosano, docusato de sodio, hidroxipropilcelulosa y povidona. En ciertas realizaciones, el desintegrante está presente, con respecto al núcleo de fármaco, en una cantidad de aproximadamente de 1 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 2 % p/p del núcleo de fármaco,
 45 aproximadamente de 3 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 4 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 5 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 6 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 7 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 8 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 9 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 10 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 12 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 14 % p/p del núcleo de fármaco,
 50 aproximadamente de 16 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 18 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 20 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 22 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 24 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 26 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 28 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 30 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 32 % p/p del núcleo de fármaco, mayor que aproximadamente de 32 % p/p del núcleo de fármaco,
 55 aproximadamente de 1% y aproximadamente de 10 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente de 2 % y aproximadamente de 8 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente de 3 % y aproximadamente de 7 % p/p del núcleo de fármaco o entre aproximadamente de 4% and aproximadamente de 6 % p/p del núcleo de fármaco. En ciertas realizaciones, una cantidad adecuada de un desintegrante particular es determinada por un experto en la técnica.

60 En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en el presente documento comprenden uno o más estabilizadores. Pueden usarse estabilizadores (también denominados potenciadores de la absorción), *p. ej.*, para inhibir o retardar reacciones de descomposición de fármacos que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas. Los agentes estabilizantes incluyen, *p. ej.*, succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS), goma arábica, albúmina, ácido algínico, estearato de aluminio, alginato de amonio, ácido ascórbico,

palmitato de ascorbilo, bentonita, hidroxitolueno butilado, alginato de calcio, estearato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, carragenina, ceratonia, dióxido de silicio coloidal, ciclodextrinas, dietanolamina, edetatos, etilcelulosa, palmitoestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerina, goma guar, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, azúcar invertida, magnesio, alcohol, silicio alginato de potasio, polacrilina de potasio, povidona, galato de propilo, propilenglicol, alginato de propilenglicol, rafinosa, acetato de sodio, alginato de sodio, borato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, estearilfumarato de sodio, sorbitol, alcohol estearílico, sufobutil-b-ciclodextrina, trehalosa, cera blanca, goma xantana, xilitol, cera amarilla y acetato de zinc. En ciertas realizaciones, el estabilizador está presente, con respecto al núcleo de fármaco, en una cantidad de aproximadamente de 1 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 2 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 3 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 4 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 5 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 6 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 7 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 8 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 9 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 10 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 12 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 14 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 16 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 18 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 20 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 22 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 24 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 26 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 28 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 30 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 32 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente de 1% and aproximadamente de 10 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente de 2% and aproximadamente de 8 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente de 3% and aproximadamente de 7 % p/p del núcleo de fármaco o entre aproximadamente de 4 % y aproximadamente de 6 % p/p del núcleo de fármaco. En ciertas realizaciones, una cantidad adecuada de un estabilizador particular es determinada por un experto en la técnica.

En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en el presente documento comprenden uno o más deslizantes. Pueden usarse deslizantes, *p. ej.*, para mejorar las propiedades de flujo de una composición en polvo o granulado o para mejorar la precisión de la dosificación. Los excipientes que pueden funcionar como deslizantes incluyen, *p. ej.*, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, fosfato de calcio tribásico, silicato de calcio, celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, dióxido de silicio, almidón, fosfato de calcio tribásico. y talco. En ciertas realizaciones, el deslizante está presente, con respecto al núcleo de fármaco, en una cantidad menor que aproximadamente de 1 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 1 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 2 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 3 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 4 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 5 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 6 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 7 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 8 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 9 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 10 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 12 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 14 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 16 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 18 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 20 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 22 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 24 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 26 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 28 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 30 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente de 32 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente de 1% and aproximadamente de 10 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente de 2% and aproximadamente de 8 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente de 3% and aproximadamente de 7 % p/p del núcleo de fármaco o entre aproximadamente de 4 % y aproximadamente de 6 % p/p del núcleo de fármaco. En ciertas realizaciones, una cantidad adecuada de un deslizante particular es determinada por un experto en la técnica.

En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en el presente documento comprenden uno o más potenciadores de impregnación (también llamados, *p. ej.*, potenciadores de permeabilidad). En ciertas realizaciones, el potenciador de impregnación mejora la absorción de un análogo de citidina a través de la pared gastrointestinal (*p. ej.*, el estómago). En ciertas realizaciones, el potenciador de impregnación altera la velocidad y/o cantidad de azacitidina que entra el torrente sanguíneo. En realizaciones particulares, se utiliza d-alfa-tocoferil polietilenglicol-1000 succinato (Vitamina E TPGS) como un potenciador de impregnación. En realizaciones particulares, se utilizan uno o más potenciadores de la permeación adecuados, que incluyen, *p. ej.*, cualquier potenciador de la permeación conocido en la técnica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, parenteral, pulverización por inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado, preferiblemente por administración oral o administración por inyección. En una realización, las composiciones farmacéuticas pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral, como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleaginosas inyectable estéril.

Esta suspensión puede formularse según técnicas conocidas en la técnica que usan agentes dispersantes o humectantes (tal como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están manitol, agua, la disolución de Ringer y una disolución de cloruro sódico isotónica. Además, convencionalmente, se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Con esta finalidad, se puede emplear cualquier aceite fijo no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicérido, son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite pueden contener también un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados tales como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes o potenciadores de biodisponibilidad similares que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas farmacéuticas aceptables también pueden usarse para los propósitos de formulación.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse también en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de un aspecto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para la aplicación por vía tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con un ungüento adecuado que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de un aspecto de esta invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, petróleo líquido, vaselina, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo con agentes emulsionantes adecuados. Los vehículos aceptables incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención también pueden aplicarse por vía tópica al tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. Los parches transdérmicos tópicos también se incluyen en el presente documento.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de un aspecto proporcionados en el presente documento pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en disolución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

En composiciones proporcionados en el presente documento comprenden una combinación del COMPUESTO 1 y azacitidina, ambos COMPUESTO 1 y azacitidina deben estar presentes en niveles de dosificación de entre aproximadamente el 1 y el 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente el 5 y el 95% de la dosis administrada normalmente en un régimen de monoterapia. Azacitidina puede administrarse por separado, como parte de un régimen de dosis múltiple, a partir de los compuestos de un aspecto de esta invención. Alternativamente, azacitidina puede ser parte una única forma de dosificación, mezclados junto con el COMPUESTO 1 en una única composición.

En una realización, las composiciones proporcionadas en el presente document pueden, por ejemplo, administrarse por inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosal, tópica, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosis que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, como alternativa, dosis entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o según los requisitos del fármaco en particular. Los procedimientos contemplan en esta invención la administración de una cantidad efectiva de compuesto o composición de compuestos para lograr el efecto deseado o indicado. En una realización, las composiciones farmacéuticas se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o, como alternativa, en forma de infusión continua. Tal administración se puede utilizar como terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración concreto. Una preparación típica contiene de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 95% de compuesto activo (p/p). Alternativamente, tales preparaciones contienen de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 80% de compuesto activo.

Pueden ser necesarias dosis menores o mayores que las citadas anteriormente. La dosis específica y los regímenes de tratamiento para cualquier sujeto en particular dependerán de una diversidad de factores, incluyendo

la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica, la gravedad y el curso de la enfermedad, la afección o síntomas, la disposición del sujeto a la enfermedad, la afección o síntomas, y el criterio del médico tratante.

- 5 Después de la mejora de una condición de un sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de un aspecto de esta invención, si es necesario. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, puede reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el que la condición mejorada se conserva cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado. Sin embargo, los sujetos pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas de la enfermedad.

Procedimientos de uso

Se describe en el presente documento un procedimiento para tratar neoplasias hematológicas administrando a un sujeto de una combinación de un inhibidor de IDH2 mutante y un agente desmetilante de ADN. La neoplasia hematológica puede ser una neoplasia hematológica avanzada.

- 15 En el presente documento se proporciona el COMPUESTO 1 para su uso en procedimientos para tratar la AML, que comprende administrar a un sujeto dicho COMPUESTO 1 y azacitidina, en donde la AML se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2.] En algunas realizaciones, la AML a tratar es AML recientemente diagnosticada.

- 20 También se describen en el presente documento procedimientos para tratar la AML recisiva o refractaria mediante la administración a un sujeto de una combinación de un inhibidor de IDH2 mutante y un agente desmetilante de ADN. En una realización, los procedimientos son para tratar la AML recisiva. En una realización, los procedimientos son para tratar la AML refractaria

- 25 Una neoplasia hematológica a tratar puede ser MDS. Los MDS pueden seleccionarse entre los siguientes afecciones: anemia refractaria (RA); RA con sideroblastos anillados (RARS); RA con exceso de blastos (RAEB); citopenia refractaria con displasia multilineaje (RCMD), citopenia refractaria con displasia unilineaje (RCUD); síndrome mielodisplásico no clasificable (MDS-U), síndrome mielodisplásico asociado con una anomalía cromosómica del (5q) aislada, neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento y leucemia mielomonocítica crónica (CMML).

- 30 También se describen en el presente documento procedimientos para tratar MDS administrando a un sujeto de una combinación de un inhibidor de IDH2 mutante y un agente desmetilante de ADN.

Una neoplasia hematológica puede ser anemia refractaria (RA).

Una neoplasia hematológica puede ser RA con sideroblastos anillados (RARS).

Una neoplasia hematológica puede ser RA con exceso de blastos (RAEB).

Una neoplasia hematológica puede ser citopenia refractaria con displasia multilineaje (RCMD).

- 35 Una neoplasia hematológica puede ser citopenia refractaria con displasia unilineaje (RCUD)

Una neoplasia hematológica puede ser un síndrome mielodisplásico inclasificable (MDS-U).

Una neoplasia hematológica puede ser un síndrome mielodisplásico asociado con una anomalía cromosómica del (5q) aislada.

Una neoplasia hematológica pueden ser neoplasias mieloides relacionadas con la terapia.

- 40 Una neoplasia hematológica puede ser leucemia mielomonocítica crónica (CMML).

MDS4 puede seleccionarse entre MDS de menor riesgo y MDS de mayor riesgo.

- 45 En un MDS de menor riesgo y un MDS de mayor riesgo, pueden determinarse mediante sistemas de pronóstico que se basan más comúnmente en el porcentaje de blastos, grupos de riesgo citogenético y citopenias, pero que también pueden incluir la edad, el estado funcional, las necesidades de transfusión y otros factores clínicos (y cada vez más moleculares) .

- 50 Los pacientes con MDS de mayor riesgo se clasifican en las categorías del Sistema de puntuación de pronóstico internacional (IPSS) de los grupos Intermedio-2 y alto, que corresponden en gran medida a los grupos IPSS-R muy alto, alto y, a veces, intermedio, y que a menudo corresponden a la Organización Mundial de la Salud. (OMS) subtipos histológicos de anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB) -1 y RAEB-2, con una mediana de supervivencia global esperada de < 2 años. Pacientes con MDS de alto riesgo (puntuaciones INT-2/alta IPSS o alta/muy alta IPSS-R) tienen una probabilidad del 33% al 45%, respectivamente, de progresión a AML y una

supervivencia media de aproximadamente de 12 meses sin intervención (Greenberg et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in Blood 2006;108(2):419-25 1997).

Una neoplasia hematológica puede ser un MDS de alto riesgo.

- 5 En el presente documento se describen procedimientos para tratar neoplasias hematológicas administrando a un sujeto de una combinación de un inhibidor de IDH2 mutante y un agente desmetilante de ADN.

En el contexto de la invención, el inhibidor de IDH2 mutante es el COMPUESTO 1. En una realización, el COMPUESTO 1 abarca una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo farmacéuticamente aceptable o un polimorfo del mismo.

- 10 En el contexto de la invención, el agente desmetilante de ADN es azacitidina.

- 15 En el presente documento también se describe un procedimiento para tratar neoplasias hematológicas, tales como síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mielóide, mieloma múltiple, el linfoma (p. ej., linfoma de células T o linfoma de células B), linfoma angioinmunoblástico de células T (AITL) o neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, cada una de las cuales se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y azacitidina.

En una realización, el procedimiento es para tratar AML caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y azacitidina.

- 20 En una realización, el procedimiento es para tratar AML recientemente diagnosticada caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del COMPUESTO 1 y azacitidina.

- 25 En una realización, el procedimiento es para tratar AML recisiva o refractaria caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del COMPUESTO 1 y azacitidina.

En el presente documento se describe un procedimiento para tratar MDS caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y azacitidina.

- 30 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar MDS de alto riesgo pcaracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y azacitidina.

- 35 En el presente documento se describen procedimientos para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como el síndrome mielodisplásico (MDS), la leucemia mielomonocítica crónica (CMML), el sarcoma mielóide, el mieloma múltiple, el linfoma (p. ej., linfoma de células T o linfoma de células B), linfoma angioinmunoblástico de células T (AITL) o neoplasma de células dendríticas plasmocitoides blásticas, cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma monocristalina del COMPUESTO 1 y azacitidina. es el COMPUESTO 1 para uso en un procedimiento para tratar AML, caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma monocristalina del COMPUESTO 1 y azacitidina. En una realización, la forma monocristalina del COMPUESTO 1 es cualquier porcentaje entre el 90% y el 100% de pureza.

En una realización, el procedimiento es para tratar AML caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma monocristalina del COMPUESTO 1 y azacitidina.

- 45 En una realización, el procedimiento es para tratar AML recientemente diagnosticada caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma monocristalina del COMPUESTO 1 y azacitidina.

- 50 En una realización, el procedimiento es para tratar AML recisiva o refractaria caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma monocristalina del COMPUESTO 1 y azacitidina.

En el presente documento se describe un procedimiento para tratar MDS caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma monocristalina del COMPUESTO 1 y azacitidina.

En el presente documento se describe un procedimiento para tratar MDS de alto riesgo caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma monocristalina del COMPUESTO 1 y azacitidina.

5 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar neoplasias hematológicas, tales como síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, el mieloma múltiple, el linfoma (p. ej., linfoma de células T o linfoma de células B), células T angioinmunoblásticas linfoma (AITL) o neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, cada una de las cuales se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y un análogo de citidina.

10 En una realización, el procedimiento es para tratar AML caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y azacitidina.

15 En una realización, el procedimiento es para tratar AML recientemente diagnosticada caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y azacitidina.

En una realización, el procedimiento es para tratar AML recisiva o refractaria caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y azacitidina.

20 En una realización, el procedimiento es para tratar MDS caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y azacitidina.

En una realización, el procedimiento es para tratar MDS de alto riesgo caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y azacitidina.

25 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar neoplasias hematológicas, tales como síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, el mieloma múltiple, el linfoma (p. ej., linfoma de células T o linfoma de células B), linfoma de células T angioinmunoblásticas (AITL) o neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, cada una de las cuales se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma monocristalina del COMPUESTO 1 y azacitidina. En el presente documento se proporciona el COMPUESTO 1 para su uso en un procedimiento para tratar la AML, caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma monocristalina del COMPUESTO 1 y azacitidina. En una realización, la forma monocristalina del COMPUESTO 1 es cualquier porcentaje entre el 90% y el 100% de pureza.

30 En una realización, el procedimiento es para tratar AML caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma monocristalina del COMPUESTO 1 y azacitidina.

40 En una realización, el procedimiento es para tratar AML recisiva o refractaria caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma monocristalina del COMPUESTO 1 y azacitidina.

En una realización, el procedimiento es para tratar AML caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma monocristalina del COMPUESTO 1 y azacitidina.

45 En una realización, el procedimiento proporcionado en el presente documento es para tratar AML caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma monocristalina del COMPUESTO 1 y azacitidina.

50 En una realización, el procedimiento es para tratar MDS de alto riesgo caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma monocristalina del COMPUESTO 1 y azacitidina.

55 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar tumores sólidos, tales como glioma, melanoma, condrosarcoma, colangiocarcinoma, sarcoma o cáncer de pulmón de células no pequeñas, cada uno de los cuales se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y azacitidina.

5 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar tumores sólidos, tales como glioma, melanoma, condrosarcoma, colangiocarcinoma, sarcoma o cáncer de pulmón de células no pequeña, cada uno de los cuales se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma monocristalina del COMPUESTO 1 y azacitidina. Por ejemplo, la forma monocristalina del COMPUESTO 1 es cualquier porcentaje entre el 90% y el 100% de pureza.

En el presente documento se describe un procedimiento para tratar tumores sólidos, como glioma, melanoma, condrosarcoma, colangiocarcinoma, sarcoma o cáncer de pulmón de células no pequeñas, cada uno de los cuales se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1 y azacitidina.

10 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar tumores sólidos, tales como glioma, melanoma, condrosarcoma, colangiocarcinoma, sarcoma o cáncer de pulmón de células no pequeñas, cada uno de los cuales se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma monocristalina del COMPUESTO 1 y azacitidina. Por ejemplo, la forma monocristalina del COMPUESTO 1 es cualquier porcentaje entre el 90% y el 100% de pureza.

15 En una realización, el AML a tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH2, en donde la mutación de IDH2 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato en *R*(-)-2-hidroxiglutarato en un sujeto. En una realización, el IDH2 mutante tiene una mutación R140X. En una realización, la mutación R140X es una mutación R140Q. En una realización, la mutación R140X es una mutación R140W. En una realización, la mutación R140X es una mutación R140L. En una realización, el IDH2 mutante tiene una mutación R172X. En otra realización, la mutación R172X es una mutación R172K. En otra realización, la mutación R172X es una mutación R172G.

Se puede analizar una neoplasia secuenciando muestras de células para determinar la presencia y la naturaleza específica de (p. ej., el aminoácido modificado presente en) una mutación en el aminoácido 140 y/o 172 de IDH2.

25 Sin quedar ligados por la teoría, los solicitantes creen que los alelos mutantes de IDH2, en donde la mutación de IDH2 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato en *R*(-)-2-hidroxiglutarato, y en particular las mutaciones R140Q y/o R172K de IDH2, caracterizan un subconjunto de todos los tipos de cáncer, sin importar su naturaleza celular o ubicación en el cuerpo. Por lo tanto, la invención es útil para tratar AML que está caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 que imparte dicha actividad y, en particular, una mutación de IDH2 R140Q y/o R172K.

30 En una realización, la neoplasia es un tumor donde al menos el 30, 40, 50, 60, 70, 80 o el 90% de las células tumorales portan una mutación de IDH2, y en particular, una mutación de IDH2 R140Q, R140W o R140L y/o R172K o R172G, en el momento del diagnóstico o tratamiento.

35 En una realización, la eficacia del tratamiento del cáncer se controla midiendo los niveles de 2HG en el sujeto. Típicamente, los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, en donde se indica un nivel elevado para el uso del COMPUESTO 1. Una vez que se establecen los niveles elevados, se determina el nivel de 2HG durante el curso y/o después de la finalización del tratamiento para establecer la eficacia. En ciertas realizaciones, el nivel de 2HG solo se determina durante el curso y/o después de la finalización del tratamiento. Una reducción de los niveles de 2HG durante el curso del tratamiento y después del tratamiento es indicativa de eficacia. De manera similar, una determinación de que los niveles de 2HG no están elevados durante el curso o después del tratamiento también es indicativa de eficacia. Típicamente, estas mediciones de 2HG se utilizarán junto con otras determinaciones bien conocidas de la eficacia del tratamiento de la neoplasia, tal como la reducción en el número y el tamaño de los tumores y/u otras lesiones asociadas al cáncer, la mejora de la salud general del sujeto, y alteraciones en otros biomarcadores que están asociados con la eficacia del tratamiento de la neoplasia.

45 Se puede detectar 2HG en una muestra por LC/MS. La muestra se mezcla 80:20 con metanol y se centrifuga a 3.000 rpm durante 20 minutos a 4 grados Celsius. El sobrenadante resultante se puede recoger y almacenar a -80 grados Celsius antes del análisis por LC-MS/MS para evaluar los niveles de 2-hidroxiglutarato. Se puede usar una diversidad de diferentes procedimientos de separación por cromatografía líquida (LC). Cada procedimiento se puede acoplar mediante ionización por electronebulización negativa (ESI, -3,0 kV) a espectrómetros de masas de triple cuadrupolo que funcionan en modo de monitorización de reacción múltiple (MRM), con parámetros de MS optimizados en soluciones estándar de metabolitos infundidos. Los metabolitos se pueden separar por cromatografía en fase inversa utilizando tributilamina 10 mM como agente de apareamiento iónico en la fase móvil acuosa, según una variante de un procedimiento previamente informado (Luo y col. J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007). Un procedimiento permite la resolución de metabolitos de TCA: t = 0, 50% de B; t = 5, 95% de B; t = 7, 95% de B; t = 8, 0% de B, en donde B se refiere a una fase móvil orgánica de metanol al 100%. Otro procedimiento es específico para 2-hidroxiglutarato, ejecutando un gradiente lineal rápido del 50% -95% de B (tampones como se han definido anteriormente) durante 5 minutos. Se puede usar un Synergi Hydro-RP, 100 mm x 2 mm, tamaño de partícula de 2,1 μ m (Phenomenex) como columna, como se ha descrito anteriormente. Los metabolitos se pueden cuantificar mediante la comparación de áreas de pico con estándares de metabolitos puros a

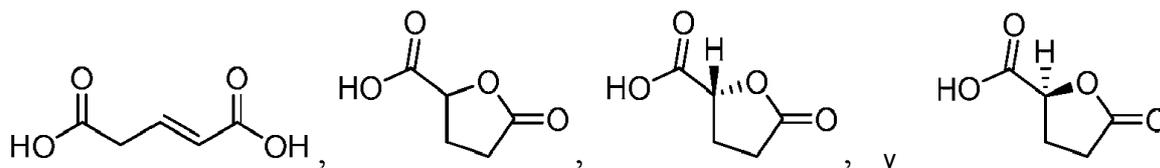
concentraciones conocidas. Los estudios de flujo de metabolitos de ¹³C-glutamina se pueden realizar como se describe, p. ej., en Munger y col. *Nat Biotechnol* 26, 1179-86, 2008.

En una realización, se evalúa directamente 2HG.

5 En otra realización, se evalúa un derivado de 2HG formado en el proceso de realización del procedimiento analítico. A modo de ejemplo, tal derivado puede ser un derivado formado en el análisis de MS. Los derivados pueden incluir un aducto de sal, p. ej., un aducto de Na, una variante de hidratación, o una variante de hidratación que también es un aducto de sal, p. ej., un aducto de Na, p. ej., como se forma en el análisis de MS.

10 En otra realización, se evalúa un derivado metabólico de 2HG. Los ejemplos incluyen especies que se acumulan o son elevadas, o reducidas, como resultado de la presencia de 2HG, tal como glutarato o glutamato que se correlacionarán con 2HG, p. ej., R-2HG.

Los derivados de 2HG ejemplares incluyen derivados deshidratados tales como los compuestos proporcionados a continuación o un aducto de sal de los mismos:



15 Se sabe que 2HG se acumula en la afección metabólica hereditario de la aciduria 2-hidroxiglutarica. Esta enfermedad es causada por una deficiencia en la enzima 2-hidroxiglutarato deshidrogenasa, que convierte 2HG en α-KG (Struys, E. A. y col. *Am J Hum Genet* 76, 358-60 (2005)). Los pacientes con deficiencias de 2-hidroxiglutarato deshidrogenasa acumulan 2HG en el cerebro según lo evaluado por el análisis de MRI y CSF, desarrollan leucoencefalopatía y tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores cerebrales (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, *J Neurooncol* 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. *Neuropediatrics* 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. *J Inherit Metab Dis* 27, 427-48 (2004)). Además, los niveles cerebrales elevados de 2HG provocan un aumento de los niveles de ROS (Kolker, S. y col. *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002); Latini, A. y col. *Eur J Neurosci* 17, 2017-22 (2003)), contribuyendo potencialmente a un mayor riesgo de cáncer. La capacidad de 2HG para actuar como un agonista del receptor NMDA puede contribuir a este efecto (Kolker, S. y col. *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002)). 2HG también puede ser tóxico para las células al inhibir competitivamente el glutamato y/o las enzimas que utilizan αKG. Estos incluyen transaminasas que permiten la utilización de nitrógeno glutamato para la biosíntesis de aminoácidos y ácidos nucleicos, y prolil hidroxilasas dependientes de αKG, tal como las que regulan los niveles de Hif1-alfa.

20

25

En el presente documento se describe un procedimiento para tratar la aciduria 2-hidroxiglutarica, en particular la aciduria D-2-hidroxiglutarica, en un sujeto administrándole al sujeto COMPUESTO 1 y azacitidina.

30 Los procedimientos descritos en este documento pueden comprender adicionalmente varias etapas de evaluación antes de y/o después del tratamiento con el COMPUESTO 1 y azacitidina.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con el COMPUESTO 1 y azacitidina, el procedimiento comprende además la etapa de evaluar el crecimiento, tamaño, peso, invasividad, estadio y/u otro fenotipo de la neoplasia.

35 En una realización, antes de y/o después del tratamiento con el COMPUESTO 1 y azacitidina, el procedimiento comprende además la etapa de evaluar el genotipo IDH2 de la neoplasia. Esto puede lograrse mediante procedimientos ordinarios en la técnica, tales como secuenciación de ADN, inmunoanálisis y/o evaluación de la presencia, distribución o nivel de 2HG.

40 En una realización, antes y/o después del tratamiento el COMPUESTO 1 y azacitidina, el procedimiento comprende además la etapa de determinar el nivel de 2HG en el sujeto. Esto puede lograrse mediante análisis espectroscópico, p. ej., análisis basado en resonancia magnética, p. ej., medición de RMN y/o RMS, análisis de muestras de fluido corporal, tal como análisis de suero, médula ósea, sangre, orina o líquido cefalorraquídeo, o mediante análisis de material quirúrgico, p. ej., por espectroscopía de masas.

45 En una realización, el COMPUESTO 1 y la azacitidina se administran al mismo tiempo. En una realización, el COMPUESTO 1 y la azacitidina se administran secuencialmente.

50 En una realización, dependiendo de la AML para tratar y de la condición del sujeto, el COMPUESTO 1 puede administrarse por vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, IVC, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local). El COMPUESTO 1 puede formularse solo o junto con uno o más agentes activos, en una unidad de dosificación adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables, apropiados para cada vía de administración.

aproximadamente 250 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 300 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 350 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 400 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 450 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 500 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 600 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 700 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 800 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 900 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 1.000 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 1.200 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 1.500 mg.

10 En una realización, el COMPUESTO 1 se puede administrar como una dosis única tal como, p. ej., una única inyección de bolo, o comprimidos o píldoras orales; o con el tiempo como, p. ej., infusión continua a lo largo del tiempo o dosis en bolo divididas a lo largo del tiempo. En una realización, El COMPUESTO 1 se puede administrar de forma repetida, si fuera necesario, por ejemplo, hasta que el paciente experimente la regresión o estabilización de la enfermedad, o hasta que el paciente experimente la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

15 Se determina la estabilidad de la enfermedad o la ausencia de esta mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como la evaluación de los síntomas de un paciente, una exploración física, la visualización del tumor mediante rayos X, TAC, PET o RM, y otras realizaciones de evaluación comúnmente aceptadas.

En ciertas realizaciones, el COMPUESTO 1 se administra a un paciente en ciclos (p. ej., administración diaria durante una semana, después un período de descanso sin administración durante hasta tres semanas). La terapia de ciclado 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 de ciclado puede reducir el desarrollo de la resistencia, evitar o reducir los efectos secundarios y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

En una realización, el COMPUESTO 1 se administra en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 o más de 40 ciclos. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 1. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 2. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 3. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 4. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 5. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 6. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 7. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 8. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 9. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 10. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 11. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 12. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 13. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 14. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 15. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 16. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 17. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 18. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 19. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 20. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 21. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 22. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 23. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 24. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 25. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 26. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 27. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 28. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 29. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 30. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es mayor de aproximadamente 30.

En ciertas realizaciones, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis del COMPUESTO 1 administradas a un sujeto que lo necesita en múltiples días (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o más de 14 días), seguido opcionalmente por vacaciones de dosis de tratamiento (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, o más de 28 días).

En una realización, dependiendo de la LMA para tratar y de la condición del sujeto, la azacitidina puede administrarse por vías de administración oral, parenteral (p. ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, IVC, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local). Azacitidina puede formularse solo o junto con el COMPUESTO 1 y/o uno o más agentes activos, en una unidad de dosificación adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables, apropiados para cada vía de administración.

En una realización, la azacitidina se administra, p. ej., por vía intravenosa (IV), subcutánea (SC) u oral. Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan la coadministración de azacitidina con el COMPUESTO 1 y/o uno o más agentes activos adicionales para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico en sujetos que lo necesitan. Los agentes activos codministrados puede ser un agente terapéutico para el cáncer, tal como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, el o los agentes activos codministrados pueden ser inhibidores de IDH2. En determinadas realizaciones, el o los agentes co-administrados pueden dosificarse, p. ej., oralmente o mediante inyección (p. ej., IV o SC).

En ciertas realizaciones, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis administradas de azacitidina a un sujeto que lo necesita en múltiples días (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o más de 14 días), seguido opcionalmente por descansos de dosis de tratamiento (p. ej. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, o más de 28 días). En algunas realizaciones, las cantidades de dosificación adecuadas incluyen, p. ej., cantidades terapéuticamente eficaces y cantidades profilácticamente eficaces. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la cantidad de azacitidina administrada en los métodos proporcionados en este documento puede variar, por ejemplo, entre aproximadamente 50 mg/m²/día y aproximadamente 2.000 mg/m²/día. En ciertas realizaciones, la cantidad de azacitidina es entre aproximadamente 100 mg/m²/día y aproximadamente 1.000 mg/m²/día. En ciertas realizaciones, la cantidad de azacitidina es entre aproximadamente 100 mg/m²/día y aproximadamente 500 mg/m²/día. En ciertas realizaciones, la cantidad de azacitidina es entre aproximadamente 50 mg/m²/día y aproximadamente 500 mg/m²/día. En ciertas realizaciones, la cantidad de azacitidina es entre aproximadamente 50mg/m²/día y aproximadamente 200 mg/m²/día. En ciertas realizaciones, la cantidad de azacitidina es entre aproximadamente 50 mg/m²/día y aproximadamente 100 mg/m²/día. En ciertas realizaciones, la cantidad de azacitidina es entre aproximadamente 50 mg/m²/día y aproximadamente 75 mg/m²/día. En ciertas realizaciones, la cantidad de azacitidina es entre aproximadamente 120mg/m²/día y aproximadamente 250 mg/m²/día. En ciertas realizaciones, la dosificación particular es de aproximadamente 50 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 60 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 75 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 80 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 100 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 120 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 140 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 150 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 180 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 200 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 220 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 240 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 250 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 260 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 280 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 300 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 320 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 350 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 380 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 400 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 450 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 500 mg/m²/día. En ciertas realizaciones, la dosificación particular es de aproximadamente 100 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 120 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 140 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 150 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 180 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 200 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 220 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 240 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 250 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 260 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 280 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 300 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 320 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 350 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 380 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 400 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 450 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 500 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 750 mg/m²/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 1000 mg/m²/día.

En una realización, la cantidad de azacitidina administrada puede variar, p. ej., entre aproximadamente 5 mg/día y aproximadamente 2000 mg/día. En una realización, el intervalo es entre aproximadamente 10 mg/día y

es de hasta aproximadamente 120 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 150 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 200 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 250 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 300 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 350 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 400 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 450 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 500 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 600 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 700 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 800 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 900 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 1.000 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 1.200 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 1.500 mg.

En una realización, la azacitidina se puede administrar como una dosis única tal como, p. ej., una única inyección de bolo, o comprimidos o píldoras orales; o con el tiempo como, p. ej., infusión continua a lo largo del tiempo o dosis en bolo divididas a lo largo del tiempo. En una realización, la azacitidina se puede administrar repetidamente si es necesario, por ejemplo, hasta que el paciente experimente una enfermedad estable o regresión, o hasta que el paciente experimente progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se determina la estabilidad de la enfermedad o la ausencia de esta mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como la evaluación de los síntomas de un paciente, una exploración física, la visualización del tumor mediante rayos X, TAC, PET o RM, y otras realizaciones de evaluación comúnmente aceptadas.

En una realización, la azacitidina puede administrarse una vez al día o dividirse en múltiples dosis diarias, como dos veces al día, tres veces al día y cuatro veces al día. En una realización, la administración puede ser continua (es decir, diariamente durante días consecutivos o todos los días), intermitente, p. ej., en ciclos (es decir, que incluye días, semanas o meses de descanso sin fármacos). En una realización, la azacitidina se administra diariamente, por ejemplo, una o más de una vez al día durante un período de tiempo. En una realización, la azacitidina se administra diariamente durante un período ininterrumpido de al menos 7 días. En algunas realizaciones, la azacitidina se administra hasta 52 semanas. En una realización, la azacitidina se administra de forma intermitente, *es decir*, interrumpiendo y comenzando a intervalos regulares o irregulares. En una realización, la azacitidina se administra de uno a seis días a la semana. En una realización, la azacitidina se administra en días alternos. En una realización, la azacitidina se administra en ciclos (p. ej., se administra diaria o continuamente durante un cierto período interrumpido con un período de descanso). En una realización, la azacitidina se administra diariamente durante dos a ocho semanas consecutivas, después un período de descanso sin administración durante hasta una semana; o, p. ej., administración diaria durante una semana, después un período de descanso sin administración durante hasta tres semanas).

En una realización, la frecuencia de administración varía desde aproximadamente diariamente hasta aproximadamente mensualmente. En una realización, la azacitidina se administra una vez al día. En otra realización, la azacitidina se administra dos veces al día. En otra realización más, la azacitidina se administra tres veces al día. En otra realización más, la azacitidina se administra cuatro veces al día. En una realización, la azacitidina se administra una vez cada dos días. En una realización, la azacitidina se administra dos veces por semana. En una realización, la azacitidina se administra una vez cada semana. En una realización, la azacitidina se administra una vez cada dos semanas. En una realización, la azacitidina se administra una vez cada tres semanas. En una realización, la azacitidina se administra una vez cada cuatro semanas.

En una realización, la azacitidina se administra una vez al día desde un día hasta seis meses. En una realización, la azacitidina se administra de una semana a tres meses. En una realización, la azacitidina se administra de una semana a cuatro semanas. En una realización, la azacitidina se administra de una semana a tres semanas. En una realización, la azacitidina se administra de una semana a dos semanas. En una realización, la azacitidina se administra una vez al día durante aproximadamente una semana. En una realización, la azacitidina se administra una vez al día durante aproximadamente dos semanas. En una realización, la azacitidina se administra una vez al día durante aproximadamente tres semanas. En una realización, la azacitidina se administra una vez al día durante aproximadamente cuatro semanas. En una realización, la azacitidina se administra una vez al día durante aproximadamente 6 semanas. En una realización, la azacitidina se administra una vez al día durante aproximadamente 9 semanas. En una realización, la azacitidina se administra una vez al día durante aproximadamente 12 semanas. En una realización, la azacitidina se administra una vez al día durante aproximadamente 15 semanas. En una realización, la azacitidina se administra una vez al día durante aproximadamente 18 semanas. En una realización, la azacitidina se administra una vez al día durante aproximadamente 21 semanas. En una realización, la azacitidina se administra una vez al día durante aproximadamente 26 semanas. En ciertas realizaciones, la azacitidina se administra de forma intermitente. En ciertas realizaciones, la azacitidina se administra de forma intermitente en una cantidad de entre aproximadamente 50 mg/m²/día y aproximadamente 2000 mg/m²/día. En ciertas realizaciones, la azacitidina se administra de forma continua. En ciertas realizaciones, la azacitidina se administra de forma continua en una cantidad de entre aproximadamente 50 mg/m²/día y aproximadamente 1.000 mg/m²/día.

En ciertas realizaciones, la azacitidina se administra a un paciente en ciclos (p. ej., administración diaria durante una semana, después un período de descanso sin administración durante hasta tres semanas). La terapia de

ciclado 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 de ciclado puede reducir el desarrollo de la resistencia, evitar o reducir los efectos secundarios y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

5 En una realización, la azacitidina se administra en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 o más de 40 ciclos. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 1. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 2. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 3. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 4. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 5. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 6. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 7. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 8. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 9. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 10. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 11. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 12. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 13. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 14. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 15. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 16. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 17. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 18. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 19. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 20. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 21. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 22. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 23. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 24. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 25. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 26. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 27. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 28. En una realización, la mediana del número de ciclos es aproximadamente 29. En una realización, la mediana del número de ciclos es superior a aproximadamente 30 ciclos.

30 En una realización, la azacitidina se administra a un paciente en una dosis proporcionada en este documento durante un ciclo de 28 días que consiste en un período de tratamiento de 7 días y un período de reposo de 21 días. En una realización, la azacitidina se administra a un paciente en una dosis proporcionada en el presente documento cada día desde el día 1 al día 7, seguido de un período de reposo desde el día 8 al día 28 sin administración de azacitidina. En una realización, la azacitidina se administra a un paciente en ciclos, y cada ciclo consta de un período de tratamiento de 7 días seguido de un período de reposo de 21 días. En realizaciones particulares, la azacitidina se administra a un paciente en una dosis de aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 90 o aproximadamente 100 mg/m²/día, durante 7 días, seguido de un período de reposo de 21 días. En una realización, la azacitidina se administra por vía intravenosa. En una realización, la azacitidina se administra por vía subcutánea.

40 En otras realizaciones, la azacitidina se administra por vía oral en ciclos. En una realización, la azacitidina se administra diariamente en dosis únicas o divididas durante aproximadamente una semana. En una realización, la azacitidina se administra diariamente durante aproximadamente dos semanas. En una realización, la azacitidina se administra diariamente durante aproximadamente tres semanas. En una realización, la azacitidina se administra diariamente durante aproximadamente cuatro semanas. En una realización, la azacitidina se administra diariamente durante aproximadamente cinco semanas. En una realización, la azacitidina se administra diariamente durante aproximadamente seis semanas. En una realización, la azacitidina se administra diariamente durante aproximadamente ocho semanas. En una realización, la azacitidina se administra diariamente durante aproximadamente diez semanas. En una realización, la azacitidina se administra diariamente durante aproximadamente quince semanas. La administración va seguida de un período de descanso de aproximadamente 1 día a aproximadamente diez semanas. En una realización, los tratamientos cíclicos son de aproximadamente una semana. En una realización, los tratamientos cíclicos son de aproximadamente dos semanas. En una realización, los tratamientos cíclicos son de aproximadamente tres semanas. En una realización, los tratamientos cíclicos son de aproximadamente cuatro semanas. En una realización, los tratamientos cíclicos son de aproximadamente cuatro semanas. En una realización, los tratamientos cíclicos son de aproximadamente seis semanas. En una realización, los tratamientos cíclicos son de aproximadamente ocho semanas. En una realización, los tratamientos cíclicos son de aproximadamente diez semanas. En una realización, los tratamientos cíclicos son de aproximadamente quince semanas. En una realización, los tratamientos cíclicos son de aproximadamente veinte semanas. En algunas realizaciones, la azacitidina se administra diariamente en dosis únicas o divididas durante aproximadamente una semana. En una realización, la azacitidina se administra diariamente durante aproximadamente dos semanas. En una realización, la azacitidina se administra diariamente durante aproximadamente tres semanas. En una realización, la azacitidina se administra diariamente durante aproximadamente cuatro semanas. En una realización, la azacitidina se administra diariamente durante aproximadamente cinco semanas. En una realización, la azacitidina se administra diariamente durante aproximadamente seis semanas. En una realización, el período de descanso es de aproximadamente 1, 3, 5, 7,

9, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 29 o 30 días. En algunas realizaciones, el período de descanso es 1 día. En algunas realizaciones, el período de descanso es de 3 días. En algunas realizaciones, el período de descanso es de 7 días. En algunas realizaciones, el período de descanso es de 14 días. En algunas realizaciones, el período de descanso es de 28 días. La frecuencia, el número y la duración de los ciclos de dosificación se pueden aumentar o disminuir.

En una realización, el COMPUESTO 1 se administra por vía oral una vez al día. En una realización, el COMPUESTO 1 se administra los días 1-28 de cada ciclo de 28 días. En una realización, 50 mg de COMPUESTO 1 se administra por vía oral una vez al día. En una realización, 100 mg de COMPUESTO 1 se administra por vía oral una vez al día. En una realización, 200 mg de COMPUESTO 1 se administra por vía oral una vez al día. En una realización, la azacitidina se administra por vía subcutánea durante 7 días. En una realización, la azacitidina se administra los días 1-7 de cada ciclo de 28 días. En una realización, 75 mg/m²/día de azacitidina se administra los días 1-7 de cada ciclo de 28 días.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Efecto de la combinación del COMPUESTO 1 y azacitidina sobre la diferenciación de EPO en células de AML

Líneas celulares

Las medidas de diferenciación celular, crecimiento y muerte se evaluaron en células de eritroleucemia TF-1 modificadas genéticamente que sobreexpresan la IDH2/R140Q alelo o el control de vector vacío TF-1/pLVX (Wang et al., Science 340:622-626, 2013). Las células se cultivaron en RPMI que contenía HEPES y L-glutamina (Lonza 12-115F), FBS al 10% (HyClone SH30088.03), Pen/Strep (Life Technologies 15070-063), G418: concentración final 500 µg/ml (Life Technologies 10131-027); GM-CSF: concentración final 5 ng/ml (R & D 215-GM-050). Solo se utilizaron células recientemente desarrolladas. Se añadieron G418 y GM-CSF frescos al medio cada vez que se hicieron pases de células. El medio se cambió cada 2-3 días sedimentando las células y resuspendiendo en medio fresco o añadiendo 2 ml de células a 10 ml de medio fresco. Cuando las células se trataron con un compuesto, se cambió el medio sedimentando las células para asegurar la concentración adecuada del compuesto.

Preparación de soluciones de compuestos

COMPUESTO 1 se obtuvo como una disolución madre 10 mM en DMSO. La disolución madre se dividió en alícuotas en lotes de 20 µl y se almacenó a -20 °C. La disolución madre en curso se descongeló y se mantuvo a temperatura ambiente en la oscuridad para su uso en experimentos en curso.

azacitidina se mantuvo en un desecador a 4 °C. La cantidad requerida se pesó en una balanza de pesaje cubierta de Mettler y se reconstituyó en agua libre de ARNasa y ADNasa para obtener un material corriente de 10 mM. La disolución se dividió en alícuotas de lotes de 30 µl y se almacenó a -20 °C. Se preparó disolución madre fresca cada seis meses. Se descongeló un vial de azacitidina 10 mM para cada experimento y se desechó después de su uso.

Se preparó una disolución madre de 100 µl para cada compuesto añadiendo 10 µl de una disolución madre 10 mM en 990 µl de medio. A partir de esta disolución madre 100X, se añadió el volumen requerido a las células para una concentración final deseada dada.

Ensayos

Ensayo de diferenciación de eritropoyetina (EPO)

Se pretrataron células F1/pLVX y TF1 IDH2/R140Q (100.000 células/ml) durante 7 días con el COMPUESTO 1, azacitidina o combinación de los mismos (el medio se cambió cada 2 días) y se lavaron con PBS para eliminar el GM-CSF residual. Se indujo a las células a diferenciarse usando EPO (2 unit/ml) en presencia o ausencia del COMPUESTO 1. La inducción continuó durante 7 días y se recogieron los sedimentos celulares y se obtuvieron imágenes del contenido de hemoglobinización (como sustituto de la diferenciación en linaje sanguíneo).

HBG y KLF1 qPCR

El ARN se aisló de las células mediante el RNA eas kit (obtenido de Qiagen). Se utilizaron 500 ng de ARN para fabricar ADNc que se sometió a qPCR en tiempo real para detectar la hemoglobina fetal (HBG) y la expresión del gen KLF-1. El kit RNA easy se obtuvo de Qiagen. El ADNc se preparó a partir del kit Superscript VILO (Life technologies). Las sondas Taqman se obtuvieron de Applied Biosciences.

Determinación del contenido de células madre hematopoyéticas y blastos (CD34, CD38, FACS)

Las células se bloquearon en 10xBSA y se diluyeron con disolución de enjuague MACS a una concentración de 1x durante 15 min (tampón de tinción, BD Biosciences). El sobrenadante se eliminó mediante centrifugación. Se añadieron 10 µl de anticuerpos anti-CD34 FITC y anti-CD38 APC (cada uno en tampón de tinción). Se utilizaron

IgG2a FITC e IgG2a APC de ratón como controles de isotipo. Las células se tiñeron durante 10 min en oscuridad, la disolución se centrifugó para eliminar el sobrenadante, las células se resuspendieron en 300 µl de tampón de tinción y se procedió a la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS).

Resultados

5 Diferenciación mejorada inducida por EPO

Las medidas de diferenciación celular, crecimiento y muerte se evaluaron en células TF1-R140Q, usando un ensayo de diferenciación de EPO *in vitro* y paradigmas de pauta de dosis representados en la Figura 1. Las células se trataron con vehículo, azacitidina sola, COMPUESTO 1 solo o la combinación de azacitidina y COMPUESTO 1. En la pauta secuencial, las células se pretrataron con azacitidina durante tres días antes de añadir el COMPUESTO 1. En la pauta concurrente, las células se trataron conjuntamente con azacitidina y COMPUESTO 1 durante todo el ensayo.

Ambas pautas demostraron efectos similares en los criterios de valoración de diferenciación de la hemoglobinización, KLF1 (factor 1 similar a Kruppel) y HBG (gen de la hemoglobina A/B) Niveles de ARN (Figura 2). Con la pauta secuencial, el COMPUESTO 1 solo aumentó la producción de hemoglobina de una manera dependiente de la dosis, como lo demuestra el aumento del color rojo de los sedimentos celulares con concentraciones de 0,2 µM y 1,0 µM. La azacitidina sola tuvo poco o ningún efecto sobre el color del sedimento celular; sin embargo, con la combinación de azacitidina y COMPUESTO 1, la coloración/hemoglobinización mayor que con el COMPUESTO 1 solo (Fig. 2Ai).

Se observaron aumentos dependientes de la dosis en la expresión de ARN de los marcadores de diferenciación KLF1 y HBG con ambos agentes individuales. La combinación secuencial de azacitidina y COMPUESTO 1 dio como resultado aumentos aditivos o mayores que aditivos de esos parámetros (Fig. 2Aii, iii). Por ejemplo, el COMPUESTO 1 (0,2 µM) y azacitidina (0,3 µM) como agentes únicos mostraron aumentos de 241 y 92 veces en la expresión del gen HBG, respectivamente (Fig 2A, iii), mientras que la combinación de azacitidina (0,3 µM) y el COMPUESTO 1 (0,2 µM) dio como resultado un aumento de 530 veces, que es un 159% más alto que los aumentos de veces combinados de agentes individuales (Fig. 2A, iii). La combinación secuencial de azacitidina y COMPUESTO 1 también redujo el tiempo total hasta la diferenciación inducida por EPO, como lo demuestra la hemoglobinización más rápida. Si bien se requirieron 7 días para observar un aumento del color rojo de las células con el COMPUESTO 1 como agente único, este aumento en la producción de hemo fue visualmente evidente el día 4 después de la EPO con la combinación de agentes (Fig. 7).

Se observaron resultados similares en la hemoglobinización (Fig. 2Bi), la expresión de KLF1 (Fig. 2Bii) y la expresión de HBG (Fig. 2Biii) con el régimen de dosificación concurrente. El COMPUESTO 1 solo (0,2 y 1 µM) aumentó la producción de hemoglobina tras la diferenciación de EPO de una manera dependiente de la dosis. La azacitidina sola también aumentó la producción de hemoglobina a concentraciones de 0,1 y 0,3 µM, aunque la muerte celular se produjo a 1 µM, como se evidencia por la disminución del tamaño de los sedimentos celulares. El efecto combinado de la azacitidina y el COMPUESTO 1 dio como resultado una coloración/hemoglobinización notablemente mayor que con los agentes individuales (Fig. 2Bi).

Se observaron aumentos dependientes de la dosis en el ARN expresión de marcadores de diferenciación KLF1 y HBG con azacitidina y el compuesto 1 como agentes únicos, y la combinación concurrente de azacitidina y el compuesto 1 como resultado de aditivos o mayores que los aumentos de aditivos en el ARN de la expresión (Fig. 2Bii, iii). Por ejemplo, el COMPUESTO 1 (0,2 µM) y azacitidina (1 µM) como agentes únicos mostraron incrementos de 2,5 y 7,1 veces en la expresión del gen HBG, respectivamente (Fig. 2 Biii), mientras que la combinación de azacitidina (1 µM) y COMPUESTO 1 (0,2 µM) dio como resultado un aumento de 11,3 veces, que es un 121% más alto que los aumentos de veces combinados de agentes individuales (Fig. 2 Biii).

Agotamiento mejorado de células madre y progenitoras hematopoyéticas

Las poblaciones de células madre hematopoyéticas (CD34+/CD38-) y progenitoras (CD34+/CD38+) se cuantificaron al final del ensayo de diferenciación de EPO (Fig. 3 y 8). Como agentes únicos, tanto la azacitidina como el COMPUESTO 1 redujeron las poblaciones de células CD34+/CD38+ (Fig 3i) y CD34+/CD38-(Fig 3ii) . La combinación de azacitidina y COMPUESTO 1 dio como resultado disminuciones aditivas o superiores a las aditivas. Por ejemplo, el COMPUESTO 1 (0,2 µM) y la azacitidina (0,1 µM) como agentes únicos redujeron las células progenitoras hematopoyéticas (CD34+/CD38+) en un 32% y un 7%, respectivamente, con tratamiento secuencial, mientras que la combinación de azacitidina (0,1 µM) y el COMPUESTO 1 (0,2 µM) disminuyó la población de células progenitoras hematopoyéticas en un 64% (Fig. 3i).

El COMPUESTO 1 (0,2 µM) y la azacitidina (0,1 µM) como agentes únicos no tuvieron efecto (disminución <10%) sobre la población de células madre hematopoyéticas con regímenes de tratamiento secuenciales o concurrentes (Fig 3ii), sin embargo, su combinación en las mismas concentraciones disminuyó la población de tallos hematopoyéticos en un 20% en los regímenes secuenciales y concurrentes (Fig. 3ii).

Estos datos demuestran un efecto mayor que aditivo de la combinación del COMPUESTO 1 y azacitidina sobre el agotamiento de las poblaciones de células madre y progenitoras leucémicas de células TF1-R140Q.

Muerte celular mejorada

La muerte celular se analizó mediante anexina V/7-AAD citometría de flujo al final del ensayo de diferenciación de EPO (Fig. 4 y 9). En el régimen de pauta posológica secuencial, no hubo inducción (< 2 veces) de la muerte (AnnexinV + y/o 7AAD+) con un solo agente. En el régimen de pauta posológica simultánea, la azacitidina y el COMPUESTO 1 como agentes únicos aumentaron el porcentaje de células AnnexinV+ y/o 7AAD+ en 3,4 y 3,5 veces (valores promedio en las concentraciones de dosis), respectivamente. No hubo un aumento de la muerte celular con la combinación de agentes utilizando regímenes de tratamiento secuenciales o concurrentes.

Se realizó un análisis de muerte en tiempo real utilizando IncuCyte Zoom (Fig. 5 y 6). A concentraciones de 1-10 µM, el COMPUESTO 1 no tuvo efecto sobre el crecimiento celular, mientras que la azacitidina (1 µM) redujo el crecimiento y aumentó la apoptosis (Fig. 5i frente a Fig. 5iii; Fig. 5ii frente a Fig. 5iv). El tratamiento secuencial con ambos agentes no redujo más el crecimiento ni aumentó la apoptosis más allá de lo observado con azacitidina sola (Fig. 5iii, 5iv).

La combinación concurrente de azacitidina (0,3 µM) y COMPUESTO 1 (1 µM) no afectó al crecimiento celular (Fig. 6i), pero aumentó la destrucción celular (aumento del 77% a las 104 h) más allá de la de los agentes individuales (Fig 6ii). Es notable el aumento de muerte con la combinación de agentes, considerando la falta de inducción de muerte con cualquiera de los agentes individuales a estas concentraciones. La combinación de azacitidina (1 µM) y COMPUESTO 1 (1 µM) disminuyó el crecimiento (disminución del 32% a las 104 horas) (Figura 6iii) y aumentó la apoptosis (aumento del 95% a las 104 horas) en comparación con los agentes individuales (Figura 6iii, 6iv). En resumen, el COMPUESTO 1 como agente único no tuvo efecto sobre una caspasa 3/7 medida de muerte, sin embargo, un régimen de dosis simultánea de la combinación potenció el efecto de agente único de la azacitidina.

Juntos, estos resultados indican un paradigma de combinación novedoso para combinar AZA y COMPUESTO 1 para beneficiar a los pacientes con AML mutante IDH2, y más particularmente a los pacientes con AML mutante IDH2 R140Q. Basado en este mecanismo, la combinación se puede traducir a otros cánceres mutantes IDH2 R140Q.

Ejemplo 2. Fase 1b/2 Estudio aleatorizado de etiqueta abierta de 2 combinaciones de terapias dirigidas a mutantes de isocitrato deshidrogenasa (IDH) más azacitidina: COMPUESTO 2 oral más azacitidina subcutánea y COMPUESTO 1 más SC Azacitidina oral en sujetos con leucemia mieloide aguda recientemente diagnosticada, que alberga una mutación de IDH1 o IDH2, que no son candidatos para recibir quimioterapia de inducción intensiva

Indicación: Tratamiento de pacientes mayores de 18 años con leucemia mieloide aguda (AML) recientemente diagnosticada que albergan una mutación de IDH1 o IDH2 que no son candidatos para recibir quimioterapia de inducción intensiva (IC).

Objetivos clave: fase 1b (fase de aumento de la dosis)

Objetivos principales

Para evaluar la seguridad y tolerabilidad de los tratamientos combinados de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida) oral (en adelante COMPUESTO 2; un compuesto de referencia) más azacitidina subcutánea (SC) y COMPUESTO 1 oral más azacitidina SC en sujetos con AML recientemente diagnosticada que albergan una mutación de IDH1 o IDH2, respectivamente, que no son candidatos para recibir IC intensiva.

Para establecer la dosis recomendada en fase 2 (RP2D) del COMPUESTO 2 oral y del COMPUESTO 1 oral cuando se administran con azacitidina SC.

Objetivo secundario

Para evaluar la eficacia preliminar de los tratamientos de combinación de COMPUESTO 2 oral más azacitidina SC y COMPUESTO 1 oral más azacitidina SC en sujetos con AML recientemente diagnosticada que albergan una mutación de IDH1 o IDH2, respectivamente, que no son candidatos para recibir IC intensiva.

Fase 2 (etapa aleatorizada)**Objetivo principal**

Para evaluar la eficacia de los tratamientos de combinación de COMPUESTO 2 oral más azacitidina SC y COMPUESTO 1 oral más azacitidina SC en sujetos con AML recientemente diagnosticada que albergan una mutación de IDH1 o IDH2, respectivamente, que no son candidatos para recibir IC intensiva.

Objetivos secundarios

Para evaluar la seguridad del COMPUESTO 2 oral y del COMPUESTO 1 oral cuando se administran con azacitidina SC.

Para caracterizar las farmacocinéticas (PK) del COMPUESTO 2, COMPUESTO 1 y azacitidina SC oral cuando se administran en combinación.

Para evaluar las relaciones PK y PD del COMPUESTO 2 oral y el COMPUESTO 1 oral cuando se administran con azacitidina SC con la supresión de los niveles de 2-hidroxiglutarato (2-HG) en muestras de médula ósea y plasma.

- 5 Para evaluar el efecto del COMPUESTO 2 oral y del COMPUESTO 1 oral cuando se administran con azacitidina SC frente a azacitidina SC sola en los resultados de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL).

Diseño del estudio

- 10 Este estudio fase 1b/2 es un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto para evaluar la seguridad y eficacia del COMPUESTO 2 oral + azacitidina SC y COMPUESTO 1 oral + azacitidina SC en sujetos con AML recientemente diagnosticada que albergan una mutación de IDH1 o IDH2, respectivamente de la población de estudio consiste en sujetos que no son candidatos a recibir CI intensiva. El estudio comprende una etapa de escalada de dosis en fase 1b y una etapa aleatorizada en fase 2.

Etapas de búsqueda de dosis de la fase 1b

- 15 La etapa de la Fase 1b es un estudio de búsqueda de dosis de etiqueta abierta para evaluar la seguridad y tolerabilidad de las combinaciones de COMPUESTO 2 oral y COMPUESTO 1 oral con azacitidina subcutánea para definir los RP2D de estos 2 agentes cuando se administran en combinación con azacitidina SC. También se evaluarán los regímenes de las actividades clínicas preliminares del COMPUESTO 2 oral + azacitidina SC y el COMPUESTO 1 oral + azacitidina SC.

La etapa de la Fase 1b consta de 3 períodos: 1) detección; 2) tratamiento; y 3) seguimiento.

- 20 Los procedimientos de selección de sujetos ocurrirán durante el período de detección dentro de los 28 días anteriores al inicio del tratamiento del estudio. El diagnóstico de AML con una mutación en IDH se basará en la revisión local de la hematopatología y las pruebas de mutación del gen IDH del aspirado de médula ósea y/o muestras de sangre periférica. Los sujetos elegibles para la inscripción no deben ser candidatos para recibir IC intensiva, según el criterio del investigador, debido a la presencia de comorbilidades, deterioro del estado funcional u otros factores. Los sujetos con AML recientemente diagnosticada que albergan una mutación de IDH1 serán asignados al COMPUESTO 2 oral + el grupo de azacitidina SC y los sujetos con AML recientemente diagnosticada con una mutación de IDH2 se asignarán al COMPUESTO 1 oral + el grupo de azacitidina SC. En el raro caso en el que a un sujeto se le diagnostica una AML asociada con mutaciones duales de IDH1 e IDH2, la asignación al grupo de tratamiento con COMPUESTO 2 o COMPUESTO 1 oral se basará en una decisión conjunta del investigador y el monitor médico y se documentará en la fuente.

- 35 Durante el período de tratamiento, se utilizará un diseño de 3 + 3 estándar. Un equipo de revisión de dosis (DRT), que consiste de un monitor médico, un médico de seguridad líder, un bioestadístico, otros representantes del área funcional o personas designadas, según corresponda, y todos los investigadores y/o los designados del sitio activo (en los sitios con un sujeto que ha recibido el fármaco del estudio), revisarán todos los eventos adversos (AEs) experimentados por los sujetos durante el Ciclo 1 de cada nivel de dosis para determinar si la dosis máxima tolerada (MTD) del COMPUESTO 2 oral o del COMPUESTO 1 cuando administrado en combinación con azacitidina SC ha sido excedido. Está previsto evaluar un nivel de dosis de COMPUESTO 2 oral (500 mg diarios) y 2 niveles de dosis de COMPUESTO 1 oral (100 mg diarios y 200 mg diarios). Se evaluarán niveles de dosis inferiores a 500 mg diarios para el COMPUESTO 2 oral e inferiores a 100 mg diarios para el COMPUESTO 1 oral si se determina que estas dosis en combinación con azacitidina subcutánea superan la MTD durante el Ciclo 1. Se pueden utilizar interrupciones/retrasos de dosis y reducciones de dosis para controlar las toxicidades. Los sujetos pueden recibir el tratamiento del estudio hasta que la enfermedad progrese/recaiga, el tratamiento del estudio se vuelva intolerable o el sujeto desee interrumpir el tratamiento del estudio por cualquier motivo. La respuesta al tratamiento será evaluada por los investigadores según los Criterios de respuesta AML modificados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) (Cheson, et al. J Clin Oncol 2003;21(24):4642-9). La mejoría hematológica (HI) se evaluará según los criterios HI de síndromes mielodisplásicos de IWG (Cheson et al, Blood 2006; 108(2):419-25). Los sujetos deben someterse a evaluaciones de final de tratamiento cuando se interrumpe el tratamiento del estudio. El motivo de la interrupción del tratamiento se registrará en las páginas del formulario de informe de caso electrónico (eCRF) y en el documento fuente.

- 50 Todos los sujetos interrumpidos del tratamiento del estudio por cualquier motivo que no sea el retiro del consentimiento para el seguimiento continuarán siendo evaluados para detectar AEs, medicamentos concomitantes, procedimientos concomitantes, transfusiones, utilización de recursos sanitarios, respuesta, mejoría hematológica, terapias posteriores para AML y supervivencia.

- 55 Todos los sujetos que abandonaron el tratamiento del estudio por cualquier motivo, excepto el retiro del consentimiento para el seguimiento o la progresión de la enfermedad, continuarán evaluándose durante el período de seguimiento del estudio para determinar la respuesta hasta la progresión de la enfermedad.

Todos los sujetos que abandonaron el tratamiento del estudio por cualquier motivo, excepto el retiro del consentimiento para el seguimiento, continuarán siendo evaluados para terapias posteriores contra la AML y supervivencia.

5 El estudio se llevará a cabo de conformidad con las directrices de Buenas Prácticas Clínicas (GCP) de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH).

Fase 2 Etapa aleatorizada

La etapa en fase 2 es un estudio aleatorizado de etiqueta abierta para evaluar la eficacia de las combinaciones de COMPUESTO 2 oral y COMPUESTO 1 oral con azacitidina SC frente a azacitidina SC sola para evaluar la tasa de respuesta global (ORR), supervivencia libre de eventos (EFS) y remisión morfológica completa (CR).

10 La etapa de la Fase 2 también constará de 3 períodos: 1) detección; 2) tratamiento; y 3) seguimiento.

Al igual que con la Fase 1b, los procedimientos de detección de sujetos se llevarán a cabo durante el período de detección dentro de los 28 días anteriores al inicio del tratamiento del estudio, pero el diagnóstico de AML se realizará localmente para la inscripción y se confirmará en base a una revisión central posterior. La mutación de IDH se evaluará de forma centralizada utilizando muestras de aspirado de médula ósea y/o sangre periférica. Los sujetos elegibles para la inscripción no deben ser candidatos para recibir IC intensiva, basado en el criterio del investigador, debido a la presencia de comorbilidades, deterioro del estado funcional u otros factores.

Seguido de la revisión de elegibilidad, los sujetos con AML recientemente diagnosticada que albergan una mutación de IDH1 o IDH2 serán asignados al azar en un 2:1 relación a 1 de 3 grupos. Los sujetos con la mutación de IDH1 serán asignados al azar para recibir el COMPUESTO 2 oral + Azacitidina SC (grupo 1) versus azacitidina subcutánea (grupo 3) en una relación 2:1; y el sujeto con la mutación de IDH2 será aleatorizado para recibir el COMPUESTO 1 oral + Azacitidina SC (grupo 2) frente a azacitidina SC (grupo 3) en una relación 2:1. Los grupos 1 y 2 aleatorizarán un mínimo de 50 sujetos, y el grupo 3 aleatorizará un mínimo de 25 IDH1 y 25 IDH2 (50 sujetos en total en el grupo 3) (150 sujetos en total en todos los grupos). En el raro caso en el que a un sujeto se le diagnostica una AML asociada con mutaciones duales de IDH1 e IDH2, la asignación al grupo de tratamiento con COMPUESTO 2 o COMPUESTO 1 oral se basará en una decisión conjunta del investigador y el monitor médico y se documentará en la fuente.

Los sujetos serán estratificados por citogenética (riesgo citogenético mejor o intermedio frente a bajo).

El tratamiento del estudio comenzará el mismo día que la aleatorización. Las evaluaciones durante el tratamiento del estudio incluyen eficacia, seguridad, HRQoL, utilización de recursos sanitarios, farmacocinética, farmacodinámica y estudios correlativos.

Una revisión central retrospectiva de todos los aspirados de médula ósea y/o biopsias, los frotis de sangre periférica y la citogenética recolectados durante el estudio serán realizados por personal ciego al tratamiento del sujeto. Las evaluaciones centrales se utilizarán en los análisis estadísticos. El desacuerdo entre las evaluaciones central y local será resuelto por un revisor externo y la evaluación adjudicada se utilizará en los análisis estadísticos.

La respuesta al tratamiento y el HI serán evaluados por los investigadores y retrospectivamente por un Comité de Evaluación de Respuesta Independiente (IRAC) ciego según los Criterios de Respuesta de AML de IWG modificados (Cheson, J Clin Oncol 2003;21(24):4642-9) y criterios HI de síndromes mielodisplásicos IWG (Cheson, et al, Blood 2006;108(2):419-25), respectivamente.

40 Pueden ocurrir interrupciones, retrasos en la dosificación o modificaciones de la dosis para controlar las toxicidades y/o aumentar la respuesta al tratamiento durante el tratamiento del estudio y.

Se permite la interrupción del COMPUESTO 2, COMPUESTO 1 o azacitidina para los sujetos en los grupos de combinación del estudio. Los sujetos pueden continuar el tratamiento con un agente único COMPUESTO 2, COMPUESTO 1 o azacitidina si, en la evaluación del investigador, el sujeto continúa mostrando un beneficio clínico y se cumplen todos los criterios especificados por el protocolo para continuar el tratamiento del estudio. El tratamiento del estudio se interrumpirá si el sujeto tiene una enfermedad progresiva o recibe terapias alternativas.

La decisión de interrumpir un sujeto, que el patrocinador no retrasará ni rechazará, sigue siendo responsabilidad del médico tratante. Sin embargo, antes de interrumpir un sujeto, se recomienda que el investigador se comunique con el monitor médico y envíe los documentos de respaldo apropiados para su revisión y discusión.

50 Todos los sujetos que hayan recibido al menos una dosis del tratamiento del estudio deben someterse a evaluaciones de fin de tratamiento (EOT) cuando se interrumpa el tratamiento del estudio. El motivo de la interrupción del tratamiento se registrará en las páginas del formulario de informe de caso electrónico (eCRF) y en el documento fuente.

55 Todos los sujetos interrumpidos del tratamiento del estudio por cualquier motivo que no sea el retiro del consentimiento para el seguimiento continuarán siendo evaluados para detectar AEs, medicamentos

concomitantes, procedimientos concomitantes, transfusiones, utilización de recursos sanitarios, respuesta, mejoría hematológica, terapias posteriores para AML y supervivencia.

5 Todos los sujetos que abandonaron el tratamiento del estudio por cualquier motivo, excepto el retiro del consentimiento para el seguimiento o la progresión de la enfermedad, continuarán evaluándose durante el período de seguimiento del estudio para determinar la respuesta hasta la progresión de la enfermedad.

Todos los sujetos que abandonaron el tratamiento del estudio por cualquier motivo, excepto el retiro del consentimiento para el seguimiento, continuarán siendo evaluados para terapias posteriores contra la AML y supervivencia.

10 El estudio se llevará a cabo de conformidad con las directrices de Buenas Prácticas Clínicas (GCP) de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH).

Duración de los estudios

15 Se espera que la duración total del estudio sea de aproximadamente 60 meses, incluido el reclutamiento, la detección, el tratamiento y el seguimiento para la Fase 1b y la Fase 2. Se espera que el reclutamiento lleve 7 meses para la Fase 1b y 17 meses para la Fase 2. Para un en un solo sujeto, la duración esperada del segmento en fase 1b del estudio es de aproximadamente 13 meses, incluido un período de detección de hasta 28 días, y la duración esperada del segmento en fase 2 del estudio es de aproximadamente 25 meses, incluido un período de detección de hasta 28 días.

20 El Final del Ensayo se define como la fecha de la última visita del último sujeto en completar el estudio, o la fecha de recepción del último punto de datos del último sujeto que es necesaria para el análisis primario, secundario y/o exploratorio, como se especifica previamente en el protocolo, la fecha que sea mayor.

El ensayo continuará hasta que se produzca la cantidad requerida de eventos de EFS para obtener el poder estadístico completo.

Tratamiento de estudio

25 El COMPUESTO 2 y el COMPUESTO 1 se administran por vía oral una vez al día (QD) los días 1-28 de cada ciclo de 28 días. Se debe indicar a los sujetos que tomen su dosis diaria aproximadamente a la misma hora cada día \pm 4 horas. Cada dosis debe tomarse con un vaso de agua y consumirse durante el menor tiempo posible. Se debe indicar a los sujetos que traguen los comprimidos enteros y que no los mastiquen. Se requiere ayuno durante 2 horas antes y 1 hora después de la administración del COMPUESTO 2 o del COMPUESTO 1. Se permite agua durante el ayuno.

30 La azacitidina se administrará SC durante 7 días de cada ciclo de tratamiento de 28 días a partir del día 1 durante la fase 1b y la fase 2. Durante la etapa de la fase 2, los sujetos aleatorizados a los grupos de azacitidina sola recibirán azacitidina 75 mg/m²/día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días. Todos los sujetos aleatorizados recibirán azacitidina 75 mg/m²/día SC durante 7 días cada 28 días hasta el final del estudio, a menos que se suspenda el tratamiento. Además, los sujetos pueden recibir la mejor atención de apoyo según sea necesario, incluidos antibióticos y transfusiones, según el criterio del investigador. En el caso de que se omitan 2 o menos dosis durante el período de dosificación de 7 días, la dosificación debe continuar para que el sujeto reciba los 7 días completos de terapia. Si se pierden 3 o más días durante el período de dosificación de 7 días, el investigador debe comunicarse con el patrocinador y se tomará una decisión sobre la dosificación caso por caso.

Fase 1b:

40 La fase 1b utilizará un diseño 3 + 3. Para el COMPUESTO 2, se explorará un nivel de dosis en el que se inscriban 3 sujetos. La cohorte 1 se iniciará con 500 mg de COMPUESTO 2 por vía oral una vez al día y azacitidina 75 mg/m²/día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 de cada ciclo. Se explorará una cohorte -1 a 250 mg una vez al día y azacitidina 75 mg/m²/día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días si 2 o más sujetos en la Cohorte 1 tienen una toxicidad limitante de la dosis (DLT) en la Cohorte 1.

45 Para el COMPUESTO 1 se explorarán dos niveles de dosis. La cohorte 1 se iniciará con 100 mg de COMPUESTO 1 oral una vez al día y azacitidina 75 mg/m²/día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 de cada ciclo. Si no se observan DLT, el DRT confirmará el RP2D y se utilizará la dosis de 100 mg como dosis inicial para el segmento en fase 2 del estudio. El escalado de la dosis a la cohorte 2 también se iniciará con 200mg del COMPUESTO 1 oral una vez al día y azacitidina 75 mg/m²/día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 de cada ciclo para explorar la tolerabilidad de la combinación a este nivel de dosis. Se explorará un Cohorte -1 con 50 mg de COMPUESTO 1 oral al día y azacitidina 75 mg/m²/día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días a partir del Día 1 de cada ciclo si 2 o más sujetos tienen un DLT en la Cohorte 1.

El DRT evaluará todas las toxicidades de cada sujeto después de 1 ciclo y determinará si se necesitan más modificaciones de dosis para los sujetos individuales.

55 **Fase 2:**

grupo combinado COMPUESTO 2:

Los sujetos con una mutación de IDH1 recibirán el COMPUESTO 2 en el RP2D por vía oral QD los días 1-28 de cada ciclo de 28 días + azacitidina 75 mg/m² /día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días.

grupo combinado COMPUESTO 1:

- 5 Los sujetos con una mutación de IDH2 recibirán el COMPUESTO 1 en el RP2D por vía oral QD los días 1-28 de cada ciclo de 28 días + azacitidina 75 mg/m² /día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días.

grupo solo de azacitidina:

Los sujetos con una mutación de TDH1 o TDH2 recibirán azacitidina 75 mg/m² /día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días.

10 **Descripción general de las evaluaciones de eficacia clave**

Eficacia

- 15 Se utilizarán muestras seriadas de sangre y médula ósea para determinar la respuesta a la terapia a partir del Ciclo 2. La respuesta se evaluará localmente durante la Fase 1b. Durante la Fase 2, la respuesta se evaluará localmente y se confirmará de manera centralizada según los criterios modificados del IWG basados en los parámetros de laboratorio de hematología informados, frotis de sangre periférica, aspirados de médula ósea y/o biopsias y citogenéticas.

- 20 Los sujetos que suspendan el tratamiento del estudio antes de la recaída o la progresión completarán visitas mensuales al sitio hasta la confirmación de la recaída o la progresión. Para los sujetos que han interrumpido el tratamiento del estudio debido a una recaída o progresión, se puede realizar un seguimiento mensual mediante visitas al sitio o llamadas telefónicas. Los sujetos serán seguidos hasta que mueran, se pierdan durante el seguimiento, se retire el consentimiento para la recopilación de datos adicionales o hasta el cierre del estudio.

Descripción general de otras evaluaciones clave

Seguridad

- 25 Las evaluaciones de seguridad incluyen eventos adversos, examen físico, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), signos vitales, ecocardiograma (ECHO) o exploración de adquisición múltiple (MUGA), electrocardiograma (ECG), marcadores cardíacos, análisis de orina, coagulación, hematología, química sérica, transfusiones, pruebas de embarazo (solo para mujeres en edad fértil (FCBP)) y medicamentos o procedimientos concomitantes.

PK plasmática/PD de COMPUESTO 2 y COMPUESTO 1

- 30 El perfil PK del COMPUESTO 2/las combinaciones del COMPUESTO 1 y azacitidina se evaluarán mediante las concentraciones plasmáticas y los parámetros PK del COMPUESTO 2/combinaciones de COMPUESTO 1 y azacitidina en el segmento en fase 2. Las concentraciones plasmáticas de 2-HG se evaluarán en relación con las concentraciones plasmáticas de COMPUESTO 2 o COMPUESTO 1 a lo largo del tiempo.

Responsabilidad del producto en investigación

- 35 El COMPUESTO 2 y el COMPUESTO 1 orales se dispensan el Día 1 de cada ciclo de tratamiento y se contabilizan después de completar cada ciclo de tratamiento.

Laazacitidina será administrada SC por el personal del centro del estudio. Se realizará un registro preciso de todos los IP, incluida la preparación y la dosificación, en la sección correspondiente del CRF del sujeto y los documentos fuente.

40 **procedimientos estadísticos**

Fase 1b:

- 45 Los análisis estadísticos en la Fase 1b serán principalmente de naturaleza descriptiva. Se producirán tabulaciones para la disposición, las características demográficas y basales de la enfermedad, la seguridad, la PK, la PD y los parámetros de actividad clínica. Los datos categóricos se resumirán mediante distribuciones de frecuencia (números y porcentajes de sujetos) y los datos continuos se resumirán mediante estadísticas descriptivas (media, desviación estándar, mediana, mínima y máxima). Los datos se resumirán por nivel de dosis y en general cuando sea apropiado.

Fase 2:

El criterio principal de valoración de la eficacia de la Tasa de respuesta global (ORR) en la Fase 2 incluye respuestas de CR, CRp, estado libre de leucemia morfológica [MLFS], CRi y PR, según los criterios de respuesta AML modificados de IWG. La diferencia de tratamiento en la ORR se probará utilizando la prueba exacta de Fisher en la población ITT. Esta prueba proporcionará el valor p fundamental para la comparación de las ORR del grupo de monoterapia con azacitidina oral COMPUESTO 2 + azacitidina SC frente a el grupo de monoterapia de combinado que incluye sujetos con mutaciones de IDH1 o IDH2 y que se asignan al azar a la monoterapia con azacitidina y las ORR de monoterapia con azacitidina COMPUESTO 1 oral + azacitidina SC frente a grupo de monoterapia con azacitidina combinada por separado.

5

Un máximo de 150 sujetos serán asignados al azar en este estudio con 50 sujetos IDH1 en el Grupo de COMPUESTO 2 oral + azacitidina SC, 50 sujetos con IDH2 en el Grupo COMPUESTO 1 oral + azacitidina SC y 50 sujetos IDH1 o IDH2 combinados en el grupo de monoterapia con azacitidina (monoterapia con azacitidina combinada). Las comparaciones se realizarán por separado para el COMPUESTO 2 oral + azacitidina SC frente a monoterapia con azacitidina combinada y COMPUESTO 1 + azacitidina frente a monoterapia combinada de azacitidina.

10

15 **Criterios de inclusión**

Los sujetos deben cumplir con los siguientes criterios para ser inscritos en el estudio: El sujeto tiene ≥ 18 años de edad al momento de firmar el formulario de consentimiento informado (ICF).

El sujeto debe entender y firmar voluntariamente un ICF antes de cualesquiera evaluaciones/procedimientos de estudio relacionados que se está llevando a cabo.

20

El sujeto desea y puede cumplir con la pauta de visitas del estudio y otros requisitos del protocolo.

El sujeto tiene AML primaria (es decir, de novo) o AML secundaria sin tratar previamente (progresión de MDS o neoplasias mieloproliferativas ([MPN], o relacionada con el tratamiento) según la clasificación de la OMS con $\geq 20\%$ de blastos leucémicos en la médula ósea: tienen una mutación del gen IDH1 o IDH2 (R132, R140 o R172); Se pueden usar pruebas locales validadas para confirmar la elegibilidad para la Fase 1, pero se deben realizar pruebas centrales para confirmar la elegibilidad para la Fase 2; Según la evaluación del investigador quien no es candidato a recibir CI intensiva.

25

El sujeto tiene una valoración del estado funcional de 0 o 1 según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

El sujeto tiene una función orgánica adecuada definida como: aspartato aminotransferasa sérica/transaminasa glutámico oxalacética sérica (AST/SGOT) y alanina aminotransferasa (ALT/SGPT) $\leq 3 \times$ ULN, a menos que se considere debido a la afectación de órganos leucémicos; Bilirrubina sérica total $<1,5 \times$ ULN. Los niveles más altos son aceptables si pueden atribuirse a eritropoyesis ineficaz, síndrome de Gilbert (p. ej., una mutación genética en UGT1A1) o afectación de órganos leucémicos; Creatinina sérica $<2 \times$ ULN o aclaramiento de creatinina > 30 mL/min según la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) de Cockcroft-Gault: $(140 - \text{Edad}) \times (\text{peso en kg}) \times (0,85 \text{ si es mujer})/72 \times \text{creatinina sérica}$

30

35 Aceptar aspirados/biopsias seriadas de médula ósea.

Las mujeres en edad fértil (FCBP) pueden participar siempre que cumplan las siguientes condiciones: Aceptar abstenerse de tener relaciones sexuales o utilizar al menos dos procedimientos anticonceptivos eficaces (oral, inyectable, parche o anticonceptivo hormonal implantable; ligadura de trompas; dispositivo intrauterino; anticonceptivo sintético de doble barrera con espermicida; o pareja vasectomizada) en la detección y durante todo el estudio, y durante 4 meses después del último tratamiento del estudio (6 meses después de la última dosis de azacitidina en Canadá); y tener una prueba de embarazo negativa de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) (sensibilidad de al menos 25 mIU/mL) en la proyección; y tener un suero u orina negativo (a discreción del investigador según las regulaciones locales) prueba de embarazo de β -hCG (sensibilidad de al menos 25 mIU/mL) dentro de las 72 horas anteriores al inicio del tratamiento del estudio en el Período de tratamiento (tenga en cuenta que la prueba de embarazo en suero de detección se puede usar como prueba antes del inicio del tratamiento del estudio en el Período de tratamiento si se realiza dentro del período de 72 horas).

40

45

Los sujetos masculinos con una pareja femenina en edad fértil deben aceptar abstenerse de tener relaciones sexuales o utilizar al menos 2 procedimientos anticonceptivos eficaces (p. ej., condones sintéticos con espermicida, etc.) en la selección y durante el transcurso del estudio y deben evitar la paternidad. un niño durante el curso del estudio y durante 4 meses después del último tratamiento del estudio (6 meses después de la última dosis de azacitidina en Canadá).

50

Criterios de exclusión

La presencia de cualquiera de los siguientes excluirá a un sujeto de la inscripción:

Se sospecha o se ha demostrado que el sujeto tiene leucemia promielocítica aguda según la morfología, el inmunofenotipo, el ensayo molecular o el cariotipo.

55

ES 2 862 730 T3

El sujeto tiene AML secundaria a leucemia mielógena crónica (CML).

El sujeto ha recibido un agente dirigido contra una mutación de IDH1 o IDH2.

5 El sujeto ha recibido terapia anticáncer sistémico previo, HSCT, o radioterapia para la AML. Tenga en cuenta que la hidroxiurea está permitida antes del inicio del tratamiento del estudio para el control de la leucocitosis en sujetos con recuentos de glóbulos blancos (WBC) > 30 x 10⁹/L (sin embargo, la hidroxiurea no debe administrarse dentro de las 72 horas anteriores y posteriores a la administración de azacitidina). Para los sujetos con AML secundaria (p. ej., MDS o MPN), el tratamiento para un cáncer previo no es excluyente; la información completa del tratamiento se recopilará dentro del CRF.

El sujeto ha recibido tratamiento previo con azacitidina o decitabina para MDS.

10 El sujeto tiene o se sospecha que tiene leucemia del sistema nervioso central (SNC). La evaluación del líquido cefalorraquídeo solo se requiere si se sospecha que el SNC está afectado por leucemia durante la detección.

El sujeto tiene complicaciones graves de leucemia que ponen en peligro su vida de forma inmediata, tal como hemorragia incontrolada, neumonía con hipoxia o shock, y/o coagulación intravascular diseminada.

15 El sujeto tiene una enfermedad cardíaca activa significativa en los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento del estudio, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA); síndrome coronario agudo (ACS); y/o infarto; o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) < 40% mediante ecocardiograma (ECHO) o exploración de adquisición de múltiples puertas (MUGA) obtenida dentro de los 28 días anteriores al inicio del tratamiento del estudio.

20 El sujeto tiene antecedentes previos de neoplasia, distintos de MDS, MPN o AML, a menos que el sujeto haya estado libre de la enfermedad durante ≥ 1 año antes del inicio del tratamiento del estudio. Sin embargo, se permiten sujetos con las siguientes afecciones históricas/concurrentes: carcinoma de células basales o de células escamosas de la piel; carcinoma in situ del cuello uterino; carcinoma in situ de mama; hallazgo histológico incidental de cáncer de próstata (T1a o T1b utilizando el sistema de estadificación clínica de tumores, ganglios y metástasis).

25 Se sabe que el sujeto es seropositivo o tiene una infección viral activa por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o una infección activa por el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC)

Se sabe que el sujeto tiene disfagia, síndrome del intestino corto, gastroparesia u otras afecciones que limitan la ingestión o absorción gastrointestinal de fármacos administrados por vía oral.

30 El sujeto tiene hipertensión no controlada (presión sanguínea sistólica [BP] > 180 mmHg y/o presión sanguínea diastólica [BP] > 100 mmHg)

El sujeto está tomando los siguientes medicamentos de sustrato de CYP sensibles que tienen un intervalo terapéutico estrecho se excluyen del estudio a menos que el sujeto pueda ser transferido a otros medicamentos al menos 5 vidas medias previas al inicio del tratamiento del estudio: fenitoína (CYP2C9), S- mefenitoína (CYP2C19), tioridazina (CYP2D6), teofilina y tizanidina (CYP1A2).

35 El sujeto está tomando rosuvastatina, el sustrato sensible al transportador de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP); el sujeto debe ser excluido del estudio a menos que el/ella se puede transferir a otros medicamentos al menos 5 vidas medias antes del inicio del tratamiento del estudio.

40 El sujeto tiene una infección fúngica, bacteriana o viral sistémica activa no controlada (definida como signos/síntomas relacionados con la infección sin mejoría a pesar de los antibióticos apropiados, terapia antiviral, y/o otro tratamiento).

El sujeto tiene hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los componentes de la terapia del estudio.

El sujeto está tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT a menos que el/ella puede transferirse a otros medicamentos dentro de ≥ 5 vidas medias antes del inicio del tratamiento del estudio. (Si no se dispone de un medicamento equivalente, se controlará de cerca el QTc)

45 El sujeto tiene intervalo QTc (es decir, corrección de Fridericia [QTcF]) ≥ 450 ms u otros factores que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT o eventos arrítmicos (p. ej., insuficiencia cardíaca, hipopotasemia, antecedentes familiares de síndrome del intervalo QT largo) en la detección.

Sujeto femenino que está embarazada o en período de lactancia.

50 El sujeto tiene alguna condición médica significativa, anomalía de laboratorio o enfermedad psiquiátrica que le impediría participar en el estudio.

El sujeto tiene alguna afección, incluyendo la presencia de anomalías de laboratorio, que lo coloca en un riesgo inaceptable si el/ella iban a participar en el estudio.

El sujeto tiene alguna afección que confunda la capacidad de interpretar los datos del estudio.

5 En ciertas realizaciones, los pacientes con AML tratados con el COMPUESTO 1 y azacitidina, por ejemplo, que se someten al protocolo clínico descrito en el presente documento, mostrarán una respuesta al tratamiento. En algunas realizaciones, la respuesta al tratamiento es una respuesta completa (CR), un estado libre de leucemia morfológica (MLFS), una remisión morfológica completa con recuperación incompleta de neutrófilos (CRi), una remisión morfológica completa con recuperación incompleta de plaquetas (CRp) o una remisión parcial (PR), según los criterios de respuesta AML modificados de IWG. En algunas realizaciones, la respuesta al tratamiento es una mejora hematológica, por ejemplo, una mejora en la respuesta de neutrófilos (Hi-N), respuesta de plaquetas (HI-P), y/o respuesta eritroide (HI-E), según los criterios IWG MDS HI. En ciertas realizaciones, los pacientes con AML tratados con el COMPUESTO 1 y azacitidina mostrarán una mejora en la supervivencia sin eventos (EFS), duración de la respuesta, HRQoL y/o supervivencia promedio.

15 **Ejemplo 3. Estudio aleatorizado de etiqueta abierta en fase 1b/2 de 2 combinaciones de terapias dirigidas a mutantes de isocitrato deshidrogenasa (IDH) más azacitidina: COMPUESTO 2 oral más azacitidina subcutánea y COMPUESTO 1 oral más azacitidina subcutánea en sujetos con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada que albergan una mutación de IDH1 o IDH2, respectivamente, que no son candidatos para recibir quimioterapia de inducción intensiva**

20 **Indicación:** Tratamiento de pacientes mayores de 18 años con leucemia mieloide aguda (AML) recientemente diagnosticada que albergan una mutación de IDH1 o IDH2 que no son candidatos para recibir quimioterapia de inducción intensiva (IC).

Objetivos clave - Etapa de búsqueda de dosis en fase 1b

Objetivos principales

- 25
- Para evaluar la seguridad y tolerabilidad de los tratamientos de combinación del COMPUESTO 2 oral (un compuesto de referencia) cuando se administra con azacitidina subcutánea (SC) y el COMPUESTO 1 oral cuando se administra con azacitidina SC en sujetos con AML recientemente diagnosticada con una mutación de IDH1 o IDH2 respectivamente, que no son candidatos a recibir IC intensiva.

30 Para establecer la dosis recomendada (RCD) del COMPUESTO 2 oral y del Compuesto 1 oral cuando se administran con azacitidina SC.

Objetivo secundario

35 Para evaluar la eficacia preliminar de los tratamientos de combinación del COMPUESTO 2 oral cuando se administra con azacitidina SC y el COMPUESTO 1 oral cuando se administra con azacitidina SC en sujetos con AML recientemente diagnosticada con una mutación de IDH1 o IDH2 respectivamente, que no son candidatos a recibir CI intensiva.

Etapa de expansión COMPUESTO 2 en fase 1b

Objetivos principales

40 Para evaluar la seguridad y tolerabilidad de los tratamientos de combinación del COMPUESTO 2 oral cuando se administra con azacitidina SC en sujetos con AML recientemente diagnosticada con una mutación de IDH1 que no son candidatos para recibir IC intensiva.

Objetivo secundario

45 Para evaluar la eficacia preliminar de los tratamientos de combinación del COMPUESTO 2 oral cuando se administra con azacitidina SC en sujetos con AML recientemente diagnosticada con una mutación de IDH1 que no son candidatos para recibir IC intensiva.

45 Para caracterizar la farmacocinética (PK) del COMPUESTO 2 oral cuando se administra con azacitidina SC.

Fase 2 (Etapa aleatorizada COMPUESTO 1)

Objetivos principales

50 Para evaluar la eficacia del COMPUESTO 1 oral cuando se administra con azacitidina SC frente a azacitidina SC sola en sujetos con AML recientemente diagnosticada con una mutación de IDH2, que no son candidatos para recibir IC intensiva.

Objetivos secundarios

Para evaluar la seguridad del COMPUESTO 1 oral cuando se administran con azacitidina SC.

Caracterizar la PK del COMPUESTO 1 oral cuando se administra con azacitidina SC.

5 Para evaluar el efecto del COMPUESTO 1 oral cuando se administran con azacitidina SC frente a azacitidina SC sola en los resultados de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL).

Diseño del estudio

10 Este estudio en fase 1b/2 es un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto para evaluar la seguridad y eficacia del COMPUESTO 2 oral + azacitidina SC y COMPUESTO 1 oral + azacitidina SC en sujetos con AML recientemente diagnosticada que albergan una mutación de IDH1 o IDH2, respectivamente. La población de estudio consiste en sujetos que no son candidatos a recibir CI intensiva. El estudio comprende una búsqueda de dosis en fase 1b y una etapa de expansión del COMPUESTO 2 y una fase aleatorizada en fase 2.

Etapas de búsqueda de dosis en fase 1b

15 La etapa de la Fase 1b es un estudio de búsqueda de dosis de etiqueta abierta para evaluar la seguridad y tolerabilidad de las combinaciones de COMPUESTO 2 oral y COMPUESTO 1 oral con azacitidina SC para definir los RCD de estos 2 agentes cuando se administran en combinación con azacitidina SC. También se evaluarán las actividades clínicas preliminares de los regímenes de COMPUESTO 2 oral + azacitidina SC y del COMPUESTO 1 oral + azacitidina SC.

La etapa de la Fase 1b consta de 3 períodos: 1) detección; 2) tratamiento; y 3) seguimiento.

20 Los procedimientos de detección de sujetos ocurrirán durante el período de detección dentro de los 28 días anteriores al inicio del tratamiento del estudio. El diagnóstico de AML con una mutación de IDH se basará en la revisión local de la hematopatología y las pruebas de mutación del gen IDH del aspirado de médula ósea y/o muestras de sangre periférica. Los sujetos elegibles para la inscripción no deben ser candidatos para recibir CI intensiva, basados en el criterio del investigador, debido a la presencia de comorbilidades, deterioro del estado funcional u otros factores. Los sujetos con AML recientemente diagnosticada que albergan una mutación de IDH1 serán asignados al grupo del COMPUESTO 2 oral + azacitidina SC y los sujetos con AML recientemente diagnosticada con una mutación de IDH2 se asignarán al grupo del COMPUESTO 1 oral + azacitidina SC. En el raro caso en el que a un sujeto se le diagnostica una AML asociada con mutaciones duales de IDH1 e IDH2, la asignación al grupo de tratamiento con COMPUESTO 2 o COMPUESTO 1 oral se basará en una decisión conjunta del investigador y el monitor médico y se documentará en la fuente.

30 Durante el período de tratamiento, se utilizará un diseño 3 + 3 estándar. Un equipo de revisión de dosis (DRT), que consiste de un monitor médico Celgene, un médico de seguridad líder Celgene, un bioestadístico Celgene, otros representantes del área funcional o personas designadas, según corresponda, y todos los investigadores y/o los designados del sitio activo (en los sitios con un sujeto que ha recibido el fármaco del estudio), revisarán todos los eventos adversos (AEs) experimentados por los sujetos durante el Ciclo 1 de cada nivel de dosis para determinar si la dosis máxima tolerada (MTD) del COMPUESTO 2 oral o del COMPUESTO 1 cuando administrado en combinación con azacitidina SC ha sido excedido. Está previsto evaluar un nivel de dosis de COMPUESTO 2 oral (500 mg diarios) y 2 niveles de dosis de COMPUESTO 1 oral (100 mg diarios y 200 mg diarios). Se evaluarán niveles de dosis inferiores a 500 mg diarios para el COMPUESTO 2 oral e inferiores a 100 mg diarios para el COMPUESTO 1 oral si se determina que estas dosis en combinación con azacitidina SC superan la MTD durante el Ciclo 1. Se pueden utilizar interrupciones/retrasos de dosis y reducciones de dosis para controlar las toxicidades. Los sujetos pueden recibir el tratamiento del estudio hasta que la enfermedad progrese/recaiga, el tratamiento del estudio se vuelva intolerable o el sujeto desee interrumpir el tratamiento del estudio por cualquier motivo. La respuesta al tratamiento será evaluada por los investigadores según los Criterios de respuesta AML modificados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) (Cheson et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2003;21(24):4642-9.

45 La mejoría hematológica (HI) en sujetos con AML recientemente diagnosticada también se evaluará según los criterios HI de síndromes mielodisplásicos de IWG (Cheson et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006;108(2):419-25). Los sujetos deben someterse a evaluaciones de final de tratamiento cuando se interrumpe el tratamiento del estudio. El motivo de la interrupción del tratamiento se registrará en las páginas del formulario de informe de caso electrónico (eCRF) y en el documento fuente.

55 Todos los sujetos interrumpidos del tratamiento del estudio por cualquier motivo que no sea el retiro del consentimiento para el seguimiento continuarán siendo evaluados para detectar AEs, medicamentos concomitantes, procedimientos concomitantes, transfusiones, utilización de recursos sanitarios, respuesta, mejoría hematológica, terapias posteriores para AML y supervivencia.

Todos los sujetos interrumpidos del tratamiento del estudio por cualquier motivo, excepto el retiro del consentimiento para el seguimiento o la progresión de la enfermedad, continuarán evaluándose durante el período de seguimiento del estudio para determinar la respuesta hasta la progresión de la enfermedad.

5 Todos los sujetos interrumpidos del tratamiento del estudio por cualquier motivo, excepto el retiro del consentimiento para el seguimiento, continuarán siendo evaluados para terapias posteriores contra la AML y supervivencia.

El estudio se llevará a cabo de conformidad con las directrices de Buenas Prácticas Clínicas (GCP) de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH).

Etapa de expansión COMPUESTO 1 en fase 1b

10 Una cohorte de expansión en fase 1b de aproximadamente 15 sujetos con AML recientemente diagnosticada con mutación de IDH1 se inscribirá en la combinación COMPUESTO 2. Los sujetos inscritos en la expansión COMPUESTO 2 recibirán el COMPUESTO 2 + azacitidina en el RCD.

Etapa aleatorizada COMPUESTO 2 Fase 2

15 La etapa en fase 2 es un estudio aleatorizado de etiqueta abierta para evaluar la eficacia del COMPUESTO 1 oral con azacitidina SC frente a azacitidina subcutánea sola para evaluar la tasa de respuesta general (ORR) y la supervivencia libre de eventos (EFS).

La etapa de la Fase 2 también constará de 3 períodos: 1) detección; 2) tratamiento; y 3) seguimiento.

20 Al igual que con la Fase 1b, los procedimientos de detección de sujetos se llevarán a cabo durante el período de detección dentro de los 28 días anteriores al inicio del tratamiento del estudio, pero el diagnóstico de AML se realizará localmente para la inscripción y se confirmará en base a una revisión central posterior. El estado mutacional de IDH se evaluará localmente y, para los sitios sin capacidad de prueba local, se identificará un laboratorio de derivación. Se debe enviar un aspirado de médula ósea y una muestra de sangre periférica junto con las muestras correlativas al laboratorio central para una posible confirmación retrospectiva del estado mutacional. La inclusión en el ensayo puede basarse en pruebas de IDH locales. Los sujetos elegibles para la
25 inscripción no deben ser candidatos para recibir IC intensiva, basado en el criterio del investigador, debido a la presencia de comorbilidades, deterioro del estado funcional u otros factores.

30 Después de la revisión de la elegibilidad, los sujetos con AML recientemente diagnosticada con una mutación de IDH2 serán aleatorizados para recibir el COMPUESTO 1 oral + Azacitidina SC (grupo 1) versus azacitidina SC sola (grupo 2) en una relación 2:1. El grupo 1 incluirá un mínimo de 66 sujetos y el grupo 2 incluirá un mínimo de 33 sujetos (99 sujetos en total en ambos grupos).

Los sujetos serán estratificados por AML primaria (es decir, de novo) o secundaria (progresión del síndrome mielodisplásico (MDS) o neoplasmas mieloproliferativas [MPN], o relacionada con la terapia) según la clasificación de la OMS.

35 El tratamiento del estudio comenzará dentro de los 3 días posteriores a la aleatorización. Las evaluaciones durante el tratamiento del estudio incluyen eficacia, seguridad, HRQoL, utilización de recursos sanitarios, farmacocinética, farmacodinámica y estudios correlativos.

40 Durante la Fase 1b y la Fase 2, una revisión patológica central retrospectiva de todos los aspirados y/o biopsias de médula ósea y los frotis de sangre periférica recolectados durante la selección serán realizados por personal ciego al tratamiento del sujeto para confirmar la elegibilidad. El aspirado y/o biopsia de médula ósea (BMA) y el frotis de sangre periférica obtenidos después del inicio del tratamiento del estudio deben estar disponibles para la revisión patológica local y central. Si se realiza la revisión patológica central retrospectiva, se requerirá un conjunto de portaobjetos duplicados para cada punto de tiempo de recolección de médula ósea, incluyendo BMA, frotis de sangre periférica y biopsia de médula ósea (BMB). La revisión patológica central será realizada por personal ciego al tratamiento del estudio.

45 La respuesta al tratamiento y el HI serán evaluados por los investigadores según los Criterios de respuesta de AML de IWG modificados (Cheson, 2003) y los criterios de HI de síndromes mielodisplásicos de IWG (Cheson, 2006), respectivamente.

Pueden ocurrir interrupciones de la dosificación, retrasos en la dosificación o modificaciones de la dosificación para controlar las toxicidades y/o aumentar la respuesta al tratamiento durante el tratamiento del estudio.

50 Se permite la interrupción del COMPUESTO 2, COMPUESTO 1 o azacitidina para los sujetos en los grupos de combinación del estudio. Los sujetos pueden continuar el tratamiento con un agente único COMPUESTO 2, COMPUESTO 1 o azacitidina si, en la evaluación del investigador, el sujeto continúa mostrando un beneficio clínico y se cumplen todos los criterios especificados por el protocolo para continuar el tratamiento del estudio. El tratamiento del estudio se interrumpirá si el sujeto tiene una enfermedad progresiva o recibe terapias alternativas.

La decisión de interrumpir un sujeto, que el patrocinador no retrasará ni rechazará, sigue siendo responsabilidad del médico tratante. Sin embargo, antes de interrumpir un sujeto, se recomienda que el investigador se comuniquen con el monitor médico y envíe los documentos de respaldo apropiados para su revisión y discusión.

5 Todos los sujetos que hayan recibido al menos una dosis del tratamiento del estudio deben someterse a evaluaciones de fin de tratamiento (EOT) cuando se interrumpa el tratamiento del estudio. El motivo de la interrupción del tratamiento se registrará en las páginas del formulario de informe de caso electrónico (eCRF) y en el documento fuente.

10 Todos los sujetos interrumpidos del tratamiento del estudio por cualquier motivo que no sea el retiro del consentimiento para el seguimiento continuarán siendo evaluados para detectar AEs, medicamentos concomitantes, procedimientos concomitantes, transfusiones, utilización de recursos sanitarios, respuesta, mejoría hematológica, terapias posteriores para AML y supervivencia.

Todos los sujetos interrumpidos del tratamiento del estudio por cualquier motivo, excepto el retiro del consentimiento para el seguimiento o la progresión de la enfermedad, continuarán evaluándose durante el período de seguimiento del estudio para determinar la respuesta hasta la progresión de la enfermedad.

15 Todos los sujetos interrumpidos del tratamiento del estudio por cualquier motivo, excepto el retiro del consentimiento para el seguimiento, continuarán siendo evaluados para terapias posteriores contra la AML y supervivencia.

El estudio se llevará a cabo de conformidad con las directrices de Buenas Prácticas Clínicas (GCP) de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH).

20 **Duración de los estudios**

Se espera que la duración total del estudio sea de aproximadamente 60 meses, incluyendo el reclutamiento, la detección, el tratamiento y el seguimiento para la Fase 1b y la Fase 2. Para un solo sujeto, la duración esperada del segmento de la Fase 1b del estudio es de aproximadamente 13 meses, incluyendo un período de detección de hasta 28 días, y la duración esperada del segmento de la Fase 2 del estudio es de aproximadamente 30 meses, incluida una período de detección de hasta 28 días.

El Final del Ensayo se define como la fecha de la última visita del último sujeto en completar el estudio, o la fecha de recepción del último punto de datos del último sujeto que es necesaria para el análisis primario, secundario y/o exploratorio, como se especifica previamente en el protocolo, la fecha que sea mayor.

Tratamientos de estudio

30 El COMPUESTO 2 y el COMPUESTO 1 se administran por vía oral una vez al día (QD) los días 1-28 de cada ciclo de 28 días. Se debe indicar a los sujetos que tomen su dosis diaria aproximadamente a la misma hora cada día \pm 6 horas. Cada dosis debe tomarse con un vaso de agua y consumirse durante el menor tiempo posible. Se debe indicar a los sujetos que trague los comprimidos enteros y que no los mastiquen. Se requiere ayuno durante 2 horas antes y 1 hora después de la administración del COMPUESTO 1. Se permite agua durante el ayuno. No se requiere ayuno para la administración del COMPUESTO 2.

40 Se administrará azacitidina SC durante 7 días de cada ciclo de tratamiento de 28 días a partir del día 1 durante la fase 1b y la fase 2. En la etapa de expansión del COMPUESTO 2 de la fase 1b, los sujetos con AML y con una mutación de IDH1 puede recibir no más de un ciclo de azacitidina para el tratamiento de AML antes de la inscripción en el estudio. El ciclo 1 del COMPUESTO 2 con azacitidina debe administrarse dentro de los 28 días posteriores al inicio del ciclo previo al estudio de azacitidina.

45 Durante la etapa en fase 2, los sujetos asignados al azar a los grupos de azacitidina sola recibirán azacitidina 75 mg/m²/día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días. Todos los sujetos aleatorizados recibirán azacitidina 75 mg/m²/día SC durante 7 días cada 28 días hasta el final del estudio, a menos que se suspenda el tratamiento. Además, los sujetos pueden recibir la mejor atención de apoyo según sea necesario (consulte la información de prescripción local y las pautas terapéuticas locales para obtener más detalles sobre las formulaciones, la preparación y las condiciones de almacenamiento disponibles). [p. ej., refrigeración], las indicaciones aprobadas, las precauciones conocidas, las advertencias y las reacciones adversas de la mejor atención de apoyo; (véase la versión actual de la Información de prescripción), incluyendo los antibióticos y las transfusiones, según el criterio del investigador. En el caso de que se omitan 2 o menos dosis durante el período de dosificación de 7 días, la dosificación debe continuar para que el sujeto reciba los 7 días completos de terapia. Si se pierden 3 o más días durante el período de dosificación de 7 días, el investigador debe comunicarse con el patrocinador y se tomará una decisión sobre la dosificación caso por caso.

Etapas (Búsqueda de dosis y expansión del COMPUESTO 2) Fase 1b:

55 La búsqueda de dosis de la fase 1b utilizará un diseño 3 + 3. Para el COMPUESTO 2, se explorará un nivel de dosis en el que se inscriban 3 sujetos. La cohorte 1 se iniciará con 500 mg de COMPUESTO 2 por vía oral una vez al día y azacitidina 75 mg/m²/día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 de cada ciclo.

Se explorará una cohorte -1 con 250 mg de COMPUESTO 2 una vez al día y azacitidina 75 mg/m²/día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días si 2 o más sujetos de la Cohorte 1 tienen una toxicidad limitante de la dosis (DLT) en el ciclo 1. Una vez que el DRT declare el RCD, se inscribirá una cohorte de expansión de hasta 15 pacientes en el RCD para una mayor evaluación de seguridad y muestreo PK.

- 5 Para el COMPUESTO 1 se explorarán dos niveles de dosis. La cohorte 1 se iniciará con 100 mg de COMPUESTO 1 oral una vez al día y azacitidina 75 mg/m²/día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 de cada ciclo. Si no se observan DLT, el DRT confirmará el RCD y se utilizará la dosis de 100 mg como dosis inicial para el segmento en fase 2 del estudio. El escalado de la dosis a la cohorte 2 también se iniciará con 200mg de COMPUESTO 1 oral una vez al día y azacitidina 75 mg/m²/día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 de cada ciclo para explorar la tolerabilidad del COMPUESTO 1 + azacitidina SC a este nivel de dosis. La cohorte 1 se iniciará con 50 mg de COMPUESTO 1 oral una vez al día y azacitidina 75 mg/m²/día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 de cada ciclo se explorará si 2 o más sujetos tienen una DLT en el cohorte 1.

- 15 El DRT evaluará todas las toxicidades de cada sujeto después de 1 ciclo y determinará si se necesitan más modificaciones de dosis para los sujetos individuales.

Etapa aleatorizada COMPUESTO 1 Fase 2

COMPUESTO 1 + grupo de azacitidina (grupo 1):

Los sujetos con una mutación de IDH2 recibirán el COMPUESTO 1 en el RCD por vía oral QD los días 1-28 de cada ciclo de 28 días + azacitidina 75 mg/m²/día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días.

- 20 **Grupo de azacitidina (grupo 2):**

Los sujetos con una mutación de IDH2 recibirán azacitidina 75 mg/m² /día SC durante 7 días de cada ciclo de 28 días.

Evaluación general de las evaluaciones de eficacia clave

Eficacia

- 25 Se utilizarán muestras seriadas de sangre y médula ósea para determinar la respuesta a la terapia a partir del ciclo 2. La respuesta se evaluará localmente durante ambas fases según los criterios de IWG modificados basados en los parámetros de laboratorio de hematología informados centralmente, sangre periférica frotis, aspirados de médula ósea y/o biopsias. La evaluación exploratoria de la respuesta, medida por la medición citométrica de flujo de la enfermedad residual mínima, también se realizará en los sujetos de la Fase 2. El sitio debe garantizar que la sangre periférica para hematología central se recolecte y envíe en el momento de cada recolección de médula ósea.

- 35 Se realizará una revisión patológica retrospectiva. Si se realiza la revisión patológica central retrospectiva, se requerirá un conjunto de portaobjetos duplicados para cada punto de tiempo de recolección de médula ósea, incluyendo BMA, frotis de sangre periférica y BMB. La revisión patológica central será realizada por personal ciego al tratamiento del estudio.

Las instrucciones para enviar portaobjetos de aspirado de médula ósea (y/o biopsia) y frotis de sangre periférica para revisión patológica central se proporcionan en la Referencia del estudio y/o Estudio del Manual del Laboratorio Central.

- 40 Los sujetos que suspendan el tratamiento del estudio antes de la recaída o la progresión completarán visitas mensuales al sitio hasta la confirmación de la recaída o la progresión. Para los sujetos que han interrumpido el tratamiento del estudio debido a una recaída o progresión, se puede realizar un seguimiento mensual mediante visitas al sitio o llamadas telefónicas. Los sujetos serán seguidos hasta que mueran, se pierdan durante el seguimiento, se retire el consentimiento para la recopilación de datos adicionales o hasta el cierre del estudio.

Descripción general de otras evaluaciones clave

- 45 ***Seguridad***

- 50 Las evaluaciones de seguridad incluyen eventos adversos, examen físico, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), signos vitales, ecocardiograma (ECHO) o exploración de adquisición múltiple (MUGA), electrocardiograma (ECG), marcadores cardíacos, análisis de orina, coagulación, hematología, química sérica, transfusiones, pruebas de embarazo (solo para mujeres en edad fértil (FCBP)) y medicamentos o procedimientos concomitantes.

PK plasmática/PD de COMPUESTO 2 y COMPUESTO 1

El perfil PK del COMPUESTO 2 cuando se administra con azacitidina subcutánea se evaluará mediante las concentraciones plasmáticas y los parámetros PK del COMPUESTO 2 en el segmento de expansión de la Fase 1b. Las concentraciones plasmáticas de 2-HG se evaluarán en relación con las concentraciones plasmáticas de COMPUESTO 2 a lo largo del tiempo.

- 5 El perfil PK del COMPUESTO 1 cuando se administra azacitidina SC se evaluarán mediante las concentraciones plasmáticas y los parámetros PK del COMPUESTO 1 en el segmento de fase 2. Las concentraciones plasmáticas de 2-HG se evaluarán en relación con las concentraciones plasmáticas de COMPUESTO 1 a lo largo del tiempo.

Responsabilidad del producto en investigación

- 10 El COMPUESTO 2 y el COMPUESTO 1 orales se dispensan el Día 1 de cada ciclo de tratamiento y se contabilizan después de completar cada ciclo de tratamiento.

La azacitidina será administrada SC por el personal del centro del estudio. Se realizará un registro preciso de todos los IP, incluida la preparación y la dosificación, en la sección correspondiente del eCRF del sujeto y los documentos fuente.

Procedimientos estadísticos

- 15 **Etapa (Búsqueda de dosis y expansión del COMPUESTO 2) Fase 1b:**

- Los análisis estadísticos en la Fase 1b serán principalmente de naturaleza descriptiva. Se producirán tabulaciones para la disposición, las características demográficas y basales de la enfermedad, la seguridad, la PK, la PD y los parámetros de actividad clínica. Los datos categóricos se resumirán mediante distribuciones de frecuencia (números y porcentajes de sujetos) y los datos continuos se resumirán mediante estadísticas descriptivas (media, desviación estándar, mediana, mínima y máxima). Los datos se resumirán por nivel de dosis y en general cuando sea apropiado.
- 20

Etapa aleatorizada COMPUESTO 1 Fase 2

- 25 El criterio principal de valoración de la eficacia de la Tasa de respuesta global (ORR) en la Fase 2 incluye respuestas de CR, CRp, CRi, estado libre de leucemia morfológica [MLFS], y PR, según los criterios de respuesta AML modificados de IWG. La diferencia de tratamiento en la ORR se probará utilizando la prueba exacta de Fisher en la población ITT. Esta prueba proporcionará el valor p fundamental para la comparación de las ORR del COMPUESTO 1 oral + azacitidina SC frente a grupo de monoterapia con azacitidina.

- 30 Aproximadamente 99 sujetos serán aleatorizados en este estudio con 66 sujetos de IDH2 en el COMPUESTO 1 oral + grupo de azacitidina SC y 33 sujetos de IDH2 en el grupo de monoterapia con azacitidina SC. Suponiendo un ORR del 30% en el grupo de monoterapia con azacitidina y un ORR del 50% para el grupo de COMPUESTO 1 + azacitidina SC oral, este tamaño de muestra diseñado (66 en el grupo de COMPUESTO 1 + azacitidina SC y 33 en el grupo de monoterapia con azacitidina) proporcionará 75% de potencia para detectar una diferencia del 20% en la ORR con una tasa de error de tipo I de 0,2 (bilateral).

Criterios de inclusión

- 35 Los sujetos deben cumplir con los siguientes criterios para ser inscritos en el estudio: El sujeto tiene ≥ 18 años de edad al momento de firmar el formulario de consentimiento informado (ICF).

El sujeto debe entender y firmar voluntariamente un ICF antes de cualquier evaluación/procedimientos relacionados con el estudio que se está llevando a cabo.

El sujeto desea y puede cumplir con la pauta de visitas del estudio y otros requisitos del protocolo.

- 40 El sujeto tiene una AML diagnosticada recientemente, primaria (es decir, de novo) o secundaria (progresión de MDS o neoplasias mieloproliferativas [MPN], o relacionada con el tratamiento) según la clasificación de la OMS con $\geq 20\%$ de blastos leucémicos en la médula ósea:

Tiene una mutación del gen de IDH1 o IDH2 (R132, R140 o R172)

- 45 El estado mutacional de IDH se evaluará localmente y, para los sitios sin capacidad de prueba local, se identificará un laboratorio de derivación.

Según la evaluación del investigador quien no es candidato a recibir IC intensiva

El sujeto tiene un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, 1 o 2.

- 50 El sujeto tiene una función orgánica adecuada definida como: aspartato aminotransferasa sérica/transaminasa glutámico-oxalacética sérica (AST/SGOT) y alanina aminotransferasa (ALT/SGPT) $\leq 3 \times$ ULN, a menos que se considere debido a la afectación de órganos leucémicos.

ES 2 862 730 T3

Bilirrubina total en suero < 1,5 x ULN Los niveles más altos son aceptables si pueden atribuirse a eritropoyesis ineficaz, ≤ 3 veces el límite superior de lo normal para el síndrome de Gilbert (p. ej., una mutación genética en UGT1A1) o afectación de órganos leucémicos.

- 5 Suero de creatinina < 2 x LSN o aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min basado en la Modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD) Tasa de filtración glomerular (TFG):

$$\text{GFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{S}_{\text{Cr}})^{-1,154} \times (\text{Edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,212 \text{ si africano americano})$$

Aceptar aspirados/biopsias de médula ósea seriadas.

Pueden participar mujeres en edad fértil (FCBP) *, siempre que cumplan las siguientes condiciones:

- 10 Acepta practicar la verdadera abstinencia ** de las relaciones sexuales o el uso de procedimientos anticonceptivos altamente efectivos (p. ej., combinación [containing estrógeno y progestágeno] o progestágeno solo asociado con la inhibición de la ovulación, anticonceptivo hormonal oral, inyectable, intravaginal, parche o implantable; oclusión tubárica bilateral; dispositivo intrauterino; sistema de liberación de hormonas intrauterinas; o esterilización de pareja masculina [note que una pareja vasectomizada es un procedimiento anticonceptivo altamente eficaz siempre que la pareja sea la única pareja sexual del participante del ensayo FCBP y que una pareja vasectomizada haya recibido una evaluación médica de la cirugía satisfactoria]) en la detección y durante todo el estudio, y durante al menos 4 meses después del último tratamiento del estudio; y

- 15 Tener una prueba de embarazo negativa de la subunidad β de gonadotropina coriónica humana (β-hCG) en suero (sensibilidad de al menos 25 mIU/mL) en la detección; y

- 20 Tener una prueba de embarazo de βhCG (sensibilidad de al menos 25 mIU/mL) en suero u orina negativo (a discreción del investigador según las regulaciones locales) dentro de las 72 horas anteriores al inicio del tratamiento del estudio en el Período de tratamiento (tenga en cuenta que la prueba de embarazo en suero de detección se puede utilizar como prueba antes del inicio del tratamiento del estudio en el Período de tratamiento si se realiza dentro del período de 72 horas).

- 25 Los sujetos masculinos deben aceptar practicar la verdadera abstinencia de las relaciones sexuales o aceptar el uso de procedimientos anticonceptivos altamente efectivos (como se describe anteriormente) con parejas femeninas no embarazadas en edad fértil en el momento de la detección y durante el curso del estudio y deben evitar la concepción sus parejas durante el curso del estudio y durante al menos 4 meses después del último tratamiento del estudio (6 meses después de la última dosis de azacitidina en Canadá).

- 30 Además, el sujeto masculino debe aceptar usar un condón mientras esté tratado con azacitidina y durante al menos 4 meses después de la última dosis de azacitidina.

Criterios de exclusión

- 35 La presencia de cualquiera de los siguientes excluirá a un sujeto de la inscripción: Se sospecha o se ha demostrado que el sujeto tiene leucemia promielocítica aguda según la morfología, inmunofenotipo, ensayo molecular o cariotipo.

El sujeto tiene AML secundaria a leucemia mielógena crónica (CML).

El sujeto ha recibido un agente dirigido contra una mutación de IDH1 o IDH2.

- 40 El sujeto ha recibido terapia anticancer sistémico previo, HSCT, o radioterapia para la AML. Nota: Se permite la hidroxiurea antes de la inscripción para el control de blastos leucémicos periféricos en sujetos con leucocitosis. (sin embargo, la hidroxiurea no debe administrarse dentro de las 72 horas anteriores y posteriores a la administración de azacitidina). Para los sujetos con AML secundaria (p. ej., MDS o MPN), el tratamiento para un cáncer previo no es excluyente; la información completa del tratamiento se recopilará dentro del CRF. El uso de todo el ácido transretinoico (ATRA) para la sospecha de APL no es excluyente siempre que se interrumpa antes del inicio del tratamiento en el protocolo.

- 45 El sujeto ha recibido más de 1 ciclo de tratamiento previo con azacitidina, o el sujeto ha recibido algún tratamiento previo con decitabina para MDS.

- 50 Aclaración: Los sujetos con AML recientemente diagnosticada que actualmente reciben su primer ciclo de azacitidina (7 días) pueden ser detectados para el estudio. En el estudio, el ciclo 1 del COMPUESTO 1 o el COMPUESTO 2 con azacitidina debe iniciarse a los 28 días. (+/- 3 días) después del inicio de la azacitidina previa al estudio.

El sujeto tiene o se sospecha que tiene leucemia del sistema nervioso central (SNC). La evaluación del líquido cefalorraquídeo solo se requiere si se sospecha que el SNC está afectado por leucemia durante la detección.

El sujeto tiene complicaciones graves de leucemia que ponen en peligro su vida de forma inmediata, tal como hemorragia incontrolada, neumonía con hipoxia o shock, y/o coagulación intravascular diseminada.

5 El sujeto tiene una enfermedad cardíaca activa significativa en los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento del estudio, incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA); síndrome coronario agudo (ACS); y/o infarto; o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) < 40% mediante ecocardiograma (ECHO) o exploración de adquisición de múltiples puertas (MUGA) obtenida dentro de los 28 días anteriores al inicio del tratamiento del estudio.

10 El sujeto tiene antecedentes previos de neoplasia, distintos de MDS, MPN o AML, a menos que el sujeto haya estado libre de la enfermedad durante ≥ 1 año antes del inicio del tratamiento del estudio. Sin embargo, se permiten sujetos con los siguientes afecciones historiales/concurrentes:

Carcinoma de piel de células basales o escamosas

Carcinoma in situ de cuello uterino

Carcinoma in situ de mama

15 Hallazgo histológico incidental de cáncer de próstata (T1a o T1b utilizando el sistema de estadificación clínica de tumores, ganglios y metástasis)

Se sabe que el sujeto es seropositivo o tiene una infección viral activa por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o una infección activa por el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC)

Se sabe que el sujeto tiene disfagia, síndrome del intestino corto, gastroparesia u otras afecciones que limitan la ingestión o absorción gastrointestinal de fármacos administrados por vía oral.

20 El sujeto tiene hipertensión no controlada (presión sanguínea sistólica [BP] > 180 mmHg y/o presión sanguínea diastólica [BP] > 100 mmHg)

25 El sujeto está tomando los siguientes medicamentos de sustrato de CYP sensibles que tienen un intervalo terapéutico estrecho se excluyen del estudio a menos que el sujeto pueda ser transferido a otros medicamentos al menos 5 vidas medias previos al inicio del tratamiento del estudio: fenitoína (CYP2C9), S-mefenitoína (CYP2C19), tioridazina (CYP2D6), teofilina y tizanidina (CYP1A2).

El sujeto está tomando rosuvastatina, sustrato sensible al transportador de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP); el sujeto debe ser excluido del estudio a menos que el/ella se puede transferir a otros medicamentos al menos 5 vidas medias antes del inicio del tratamiento del estudio.

30 El sujeto tiene una infección fúngica, bacteriana o viral sistémica activa no controlada (definida como signos/síntomas relacionados con la infección sin mejoría a pesar de los antibióticos apropiados, terapia antiviral, y/o otro tratamiento).

El sujeto tiene hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los componentes de la terapia del estudio.

35 El sujeto está tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT a menos que el/ella puede transferirse a otros medicamentos dentro de ≥ 5 vidas medias antes del inicio del tratamiento del estudio. (Si no se dispone de un medicamento equivalente, se controlará de cerca el QTc)

El sujeto tiene intervalo QTc (es decir, corrección de Fridericia [QTcF]) ≥ 450 ms u otros factores que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT o eventos arrítmicos (p. ej., insuficiencia cardíaca, hipopotasemia, antecedentes familiares de síndrome del intervalo QT largo) en la detección.

Sujeto femenino que está embarazada o en período de lactancia.

40 El sujeto tiene alguna condición médica significativa, anomalía de laboratorio o enfermedad psiquiátrica que le impediría participar en el estudio.

El sujeto tiene alguna afección, incluyendo la presencia de anomalías de laboratorio, que lo coloca en un riesgo inaceptable si el/ella iban a participar en el estudio.

El sujeto tiene alguna afección que confunda la capacidad de interpretar los datos del estudio.

45 **Ejemplo 4: Síntesis de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol**

50 **Ejemplo 4, Etapa 1: preparación de ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico** Se añadieron éter dietílico (4,32 L) y hexanos (5,40 L) al recipiente de reacción en atmósfera de N₂ y se enfrió a -75 °C a -65 °C. La adición gota a gota de n-butil litio (3,78 L en hexano 1,6 M) bajo atmósfera de N₂ por debajo de -65 °C fue seguida por la adición gota a gota de dimetilamino etanol (327,45 g, 3,67 mol) y después de 10 min. adición

gota a gota de 2-trifluorometilpiridina (360 g, 2,45 mol). La reacción se agitó bajo N₂ mientras se mantenía la temperatura por debajo de -65 °C durante 1810aproximadamente 2,0-2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo seco triturado bajo N₂, después se llevó a una temperatura de 0 a 5 °C mientras se agitaba (aproximadamente 1,0 a 1,5 h) seguido de la adición de agua (1,8 L). La mezcla de reacción se agitó durante 5-10 minutos y se dejó calentar a 5-10 °C. Se añadió gota a gota HCl 6 N (900 mL) hasta que la mezcla alcanzó un pH de 1,0 a 2,0, después la mezcla se agitó durante 10-20 min. a 5-10 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo a 25-35°C, después se lavó con una disolución de salmuera. La reacción se concentró y se enjuagó con n-heptano y después se secó para producir ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico.

Ejemplo 4, Etapa 2: éster metílico del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico. Se añadió metanol al recipiente de reacción en atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (150 g, 0,785 mol) y se disolvió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (67,78 g, 0,863 mol) a una temperatura por debajo de 45 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 65-70 °C durante aproximadamente 2-2,5 h, y después se concentró a 35-45 °C al vacío y se enfrió a 25-35 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se aclaró con una disolución saturada de NaHCO₃ y después se aclaró con una disolución de salmuera. La mezcla se concentró a 35-45 °C al vacío y se enfrió a 25-35 °C, después se enjuagó con n-heptano y se concentró a 35-45 °C al vacío, después se desgasificó para obtener un sólido marrón, que se enjuagó con n-heptano y se agitó durante 10-15 minutos a 25-35 °C. La suspensión se enfrió a -40 a -30 °C mientras se agitaba, y se filtró y se secó para proporcionar éster metílico del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico.

Ejemplo 4, Etapa 3: preparación de 6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,3,5-triazin-2,4-diona. Se cargó 1 L de etanol absoluto en el recipiente de reacción bajo atmósfera de N₂ y se añadió sodio metálico (11,2 g, 0,488 mol) en porciones bajo atmósfera de N₂ a menos de 50 °C. La reacción se agitó durante 5-10 minutos, después se calentó a 50-55 °C. Se añadió Biuret seco (12,5 g, 0,122 mol) al recipiente de reacción en atmósfera de N₂ a una temperatura de 50-55 °C y se agitó durante 10-15 minutos. Mientras se mantenía a 50-55 °C, se añadió éster metílico del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (50,0 g, 0,244 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (75-80 °C) y se mantuvo durante 1,5-2 horas, luego se enfrió a 35-40 °C y se concentró a 45-50 °C al vacío. Se añadió agua y la mezcla se concentró al vacío, después se enfrió a 35-40 °C, se añadió más agua y la mezcla se enfrió a 0-5 °C. El pH se ajustó a 7-8 mediante la adición lenta de HCl 6 N, un sólido precipitado que se centrifugó y se enjuagó con agua y se centrifugó de nuevo. El sólido blanquecino a marrón claro de 6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,3,5-triazin-2,4-diona se secó al vacío durante 8 a 10 horas a 50 °C a 60 °C por debajo de 600 mm/Hg presión para proporcionar 6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,3,5-triazin-2,4-diona.

Ejemplo 4, etapa 4: preparación de 2,4-dicloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1, 3, 5-triazina. Se carga POCl₃ (175,0 ml) en el recipiente de reacción a 20-35 °C y 6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,3,5-triazina-2,4-diona (35,0 g, 0,1355 mol) en porciones por debajo de 50 °C. La mezcla de reacción fue de-gaseado 5-20 minutos purgando con N₂ gas. Se añadió pentacloruro de fósforo (112,86 g, 0,542 mol) mientras se agitaba por debajo de 50 °C, la suspensión resultante se calentó a reflujo (105-110 °C) y se mantuvo durante 3-4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 50-55 °C, se concentró por debajo de 55 °C y después se enfrió a 20-30 °C. La mezcla de reacción se aclaró con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se añadió lentamente a agua fría (temperatura de ~ 5°C) mientras se agitaba y se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó de 3-5 minutos a una temperatura entre 10 y 20 °C y se recogió la capa de acetato de etilo. La mezcla de reacción se enjuagó con una disolución de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material se secó 2-3 h al vacío por debajo de 45 °C para proporcionar 2,4-dicloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,3,5-triazina.

Ejemplo 4, Etapa 5: Preparación de 4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina. Se añadió una mezcla de THF (135 mL) y 2,4-dicloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,3,5-triazina (27,0 g, 0,0915 mol) al recipiente de reacción 20-35 °C, después se añadieron 4-amino-2-(trifluorometil) piridina (16,31 g, 0,1006 mol) y bicarbonato de sodio (11,52 g, 0,1372 mol). La suspensión resultante se calentó a reflujo (75-80 °C) durante 20-24 h. La reacción se enfrió a 30-40 °C y el THF se evaporó por debajo de 45 °C a presión reducida. La mezcla de reacción se enfrió a 20-35 °C, se aclaró con acetato de etilo y agua, y la capa de acetato de etilo se recogió y se aclaró con HCl 0,5 N y disolución de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío por debajo de 45 °C, después se enjuagó con diclorometano y hexanos, se filtró y se lavó con hexanos y se secó durante 5-6 h a 45-50 °C al vacío para proporcionar 4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometil)-piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina.

Ejemplo 4, Etapa 6: preparación de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. Se añadieron THF (290 ml), 4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometil)-piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2-amina (29,0 g, 0,06893 mol), bicarbonato de sodio (8,68 g, 0,1033 mol) y 1,1-dimetilaminoetanol (7,37 g, 0,08271 mol) al recipiente de reacción a 20-35 °C. La suspensión resultante se calentó a reflujo (75-80 °C) durante 16-20 h. La reacción se enfrió a 30-40 °C y el THF se evaporó por debajo de 45 °C a presión reducida. La mezcla de reacción se enfrió a 20-35 °C, se aclaró con acetato de etilo y agua y se recogió la capa de acetato de etilo. La capa orgánica se concentró al vacío por debajo de 45 °C, después se enjuagó con diclorometano y hexanos, se

filtró y se lavó con hexanos y se secó durante 8-10 h a 45-50 °C al vacío para proporcionar 2-metil-1-(4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)-piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol.

Ejemplo 5: Síntesis de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol metanosulfonato:

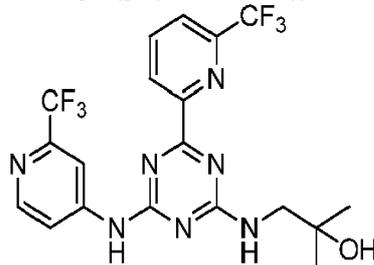
- 5 Se añadieron acetona (435,0 mL) y 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6- [[2-(trifluorometil)piridin-4-il] amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol (87,0 g, 0,184 mol) al recipiente de reacción a 20-35 °C. En un recipiente separado, se añadió ácido metanosulfónico durante 10 minutos a acetona fría (0-4 °C) (191,4 mL) mientras se agitaba para preparar una disolución de ácido metanosulfónico. Mientras se pasaba a través de un filtro de micras, se añadió gota a gota a la mezcla de reacción la disolución de ácido metanosulfónico recién preparada. La suspensión resultante se filtró usando un filtro Nutsche y se lavó con acetona. El material filtrado se secó durante 30-40 minutos usando vacío para proporcionar 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol metanosulfonato.

Ejemplo 6: Síntesis de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol metanosulfonato Forma 3

- 15 La cristalización en la Forma 3 se logró mediante la siguiente formación de sal: 1) se cargó acetona (500 ml, 4,17 vol) en el cristalizador, después la mezcla se agitó (550 rpm) durante 10 minutos, 2) 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il] amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol (120,0 g, 253,5 mmol) en el cristalizador *mediante* un cargador sólido durante 45 minutos, 3) el cargador sólido se enjuagó con acetona (100 ml, 0,83 vol), 4) la reacción se agitó (550 rpm) y se calentó a 35 °C para obtener una disolución transparente (en 10 min), 5) se añadió una primera porción (2%) de disolución de MSA/acetona (0,3 mol/L, 18,1 ml, 3,8 ml/min) durante 5 min a través de una bomba de pistón, luego la tubería de la bomba se lavó con acetona (5 ml, 0,04 vol), 6) la mezcla se envejeció a 35 °C durante 10 a 15 min, mientras se aseguraba que la disolución permaneciera transparente, 7) Se añadió semilla de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino] -1,3,5-triazin-2- il)amino]propan-2-ol metanosulfonato (2,4 g como se generó en el Ejemplo 2, 2% en peso) a la disolución transparente, 8) se añadió una segunda porción (49%) de disolución de MSA/acetona (0,3 mol/L, 444 ml, 3,7 ml/min) durante 2 h, 9) la mezcla se envejeció a 35 °C durante 30 min, 10) se añadió una tercera porción (49%) de disolución de MSA/acetona (0,3 mol/L, 444 ml, 7,4 ml/min) durante 1 hora, 11) la mezcla se envejeció a 35 ° C durante 2 horas, 12) la mezcla se enfrió a 20 °C durante 1 hora, 13) la mezcla se filtró y la torta se lavó con acetona (240 ml dos veces), 17) y se secó al vacío a 30 °C; para proporcionar cristales de Forma 3.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor mutante de isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2) para uso en un procedimiento para tratar la leucemia mielógena aguda, que comprende administrar a un sujeto dicho inhibidor mutante de IDH2 y azacitidina, en donde el inhibidor mutante de IDH2 es 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-



- 5 1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol que tiene la siguiente fórmula:
 solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo farmacéuticamente aceptable o un polimorfo del mismo (COMPUESTO 1), y en donde la leucemia mielógena aguda se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2.
- 10 2. El inhibidor de IDH2 mutante para uso de la reivindicación 1, en donde la mutación de IDH2 es una mutación R140Q o R172K de IDH2.
3. El inhibidor de IDH2 mutante para su uso de la reivindicación 1, en donde la leucemia mielógena aguda se diagnostica recientemente.
4. El inhibidor de IDH2 mutante para uso de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la dosis de COMPUESTO 1 es de aproximadamente 20 a 2000 mg/día; preferiblemente aproximadamente de 50 a 500 mg/día; preferiblemente aproximadamente de 50 mg/día; preferiblemente aproximadamente de 100 mg/día; o preferiblemente aproximadamente de 200 mg/día.
- 15 5. El inhibidor de IDH2 mutante para uso de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la dosis de azacitidina es de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg/m²; preferiblemente aproximadamente de 50 a aproximadamente de 200 mg/m²; preferiblemente aproximadamente de 50 mg/m²; preferiblemente aproximadamente de 60 mg/m²; o preferiblemente aproximadamente de 75 mg/m².
- 20 6. El inhibidor de IDH2 mutante para uso de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el COMPUESTO 1 y azacitidina se administran simultáneamente; o en el que el COMPUESTO 1 y la azacitidina se administran secuencialmente.
7. Una composición farmacéutica, que comprende 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol, o una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo farmacéuticamente aceptable o un polimorfo del mismo, y azacitidina.
- 25 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 para uso en un procedimiento para tratar la leucemia mielógena aguda, en donde el procedimiento comprende administrar a un sujeto dicha composición farmacéutica, y en donde la leucemia mielógena aguda se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

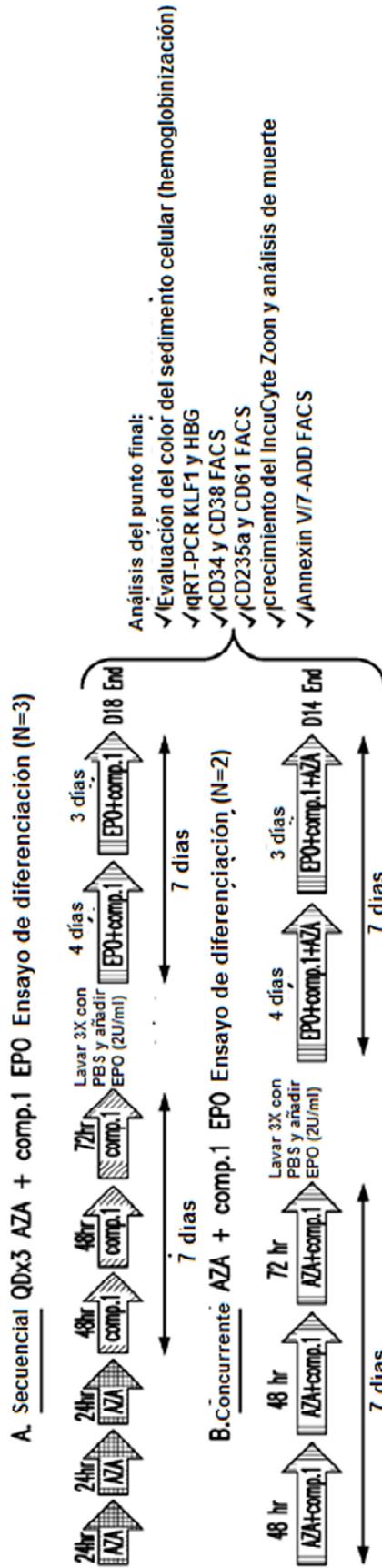


FIG. 1

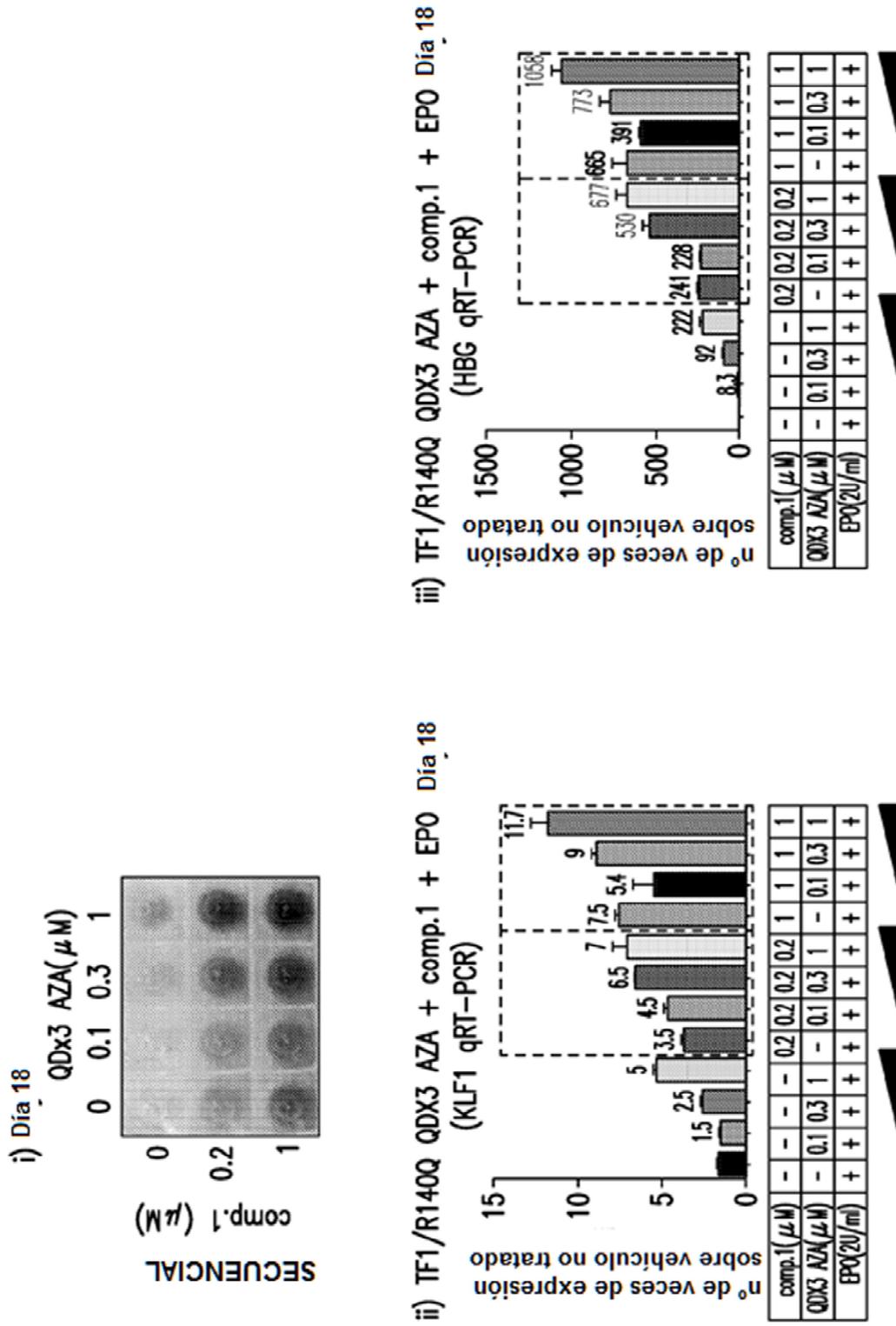


FIG. 2A

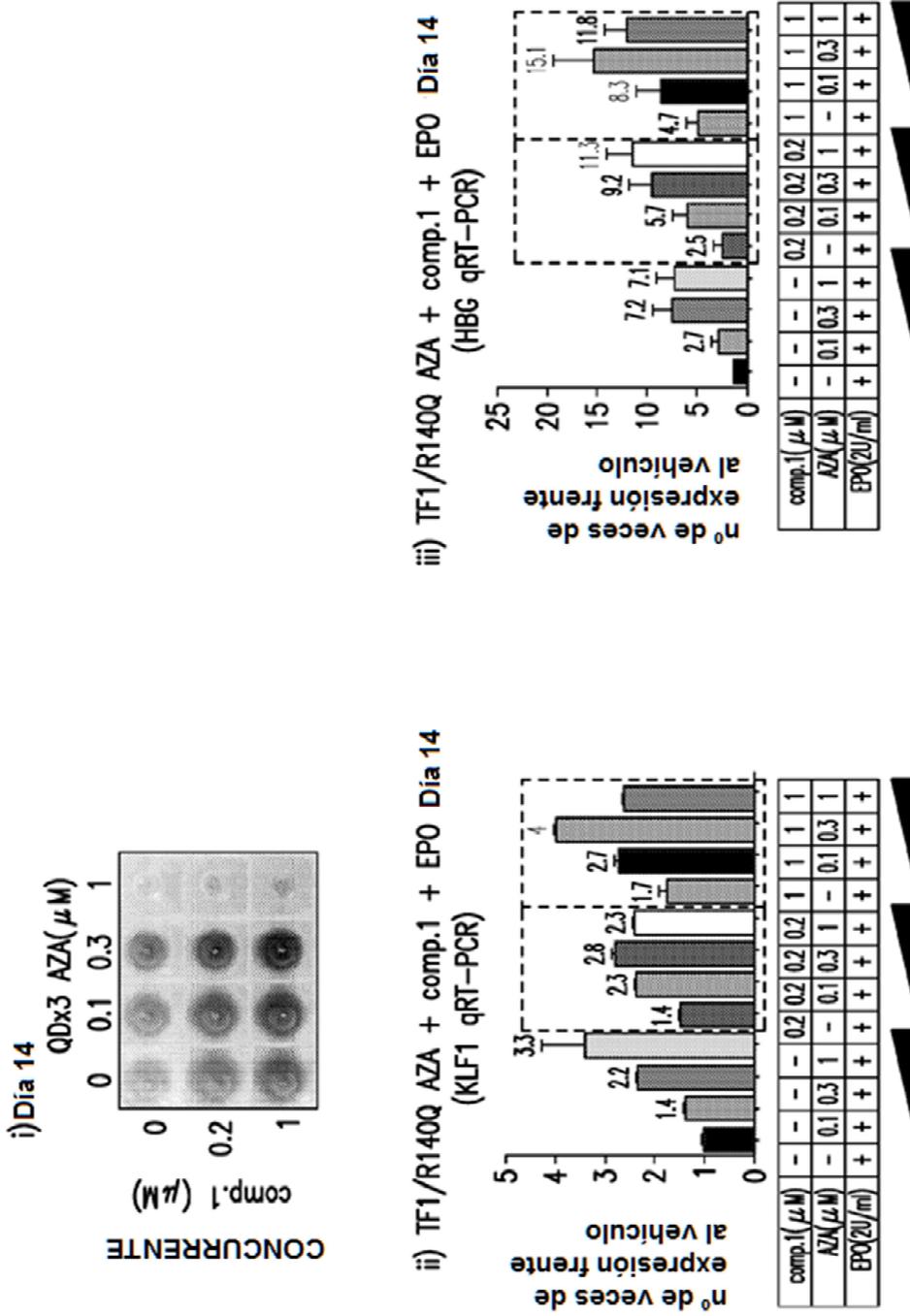


FIG. 2B

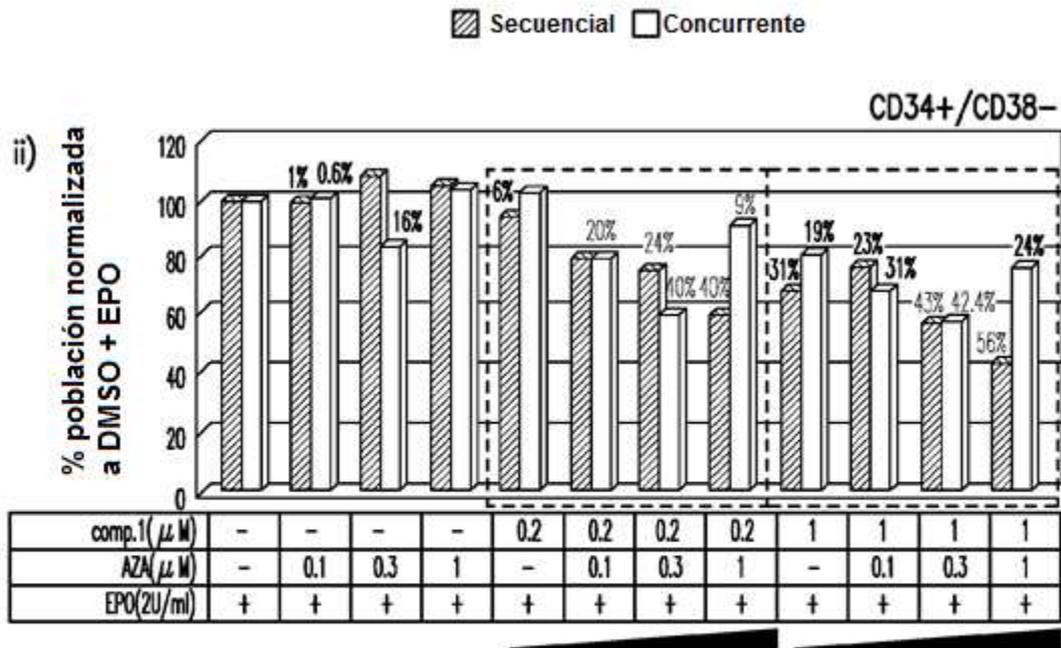
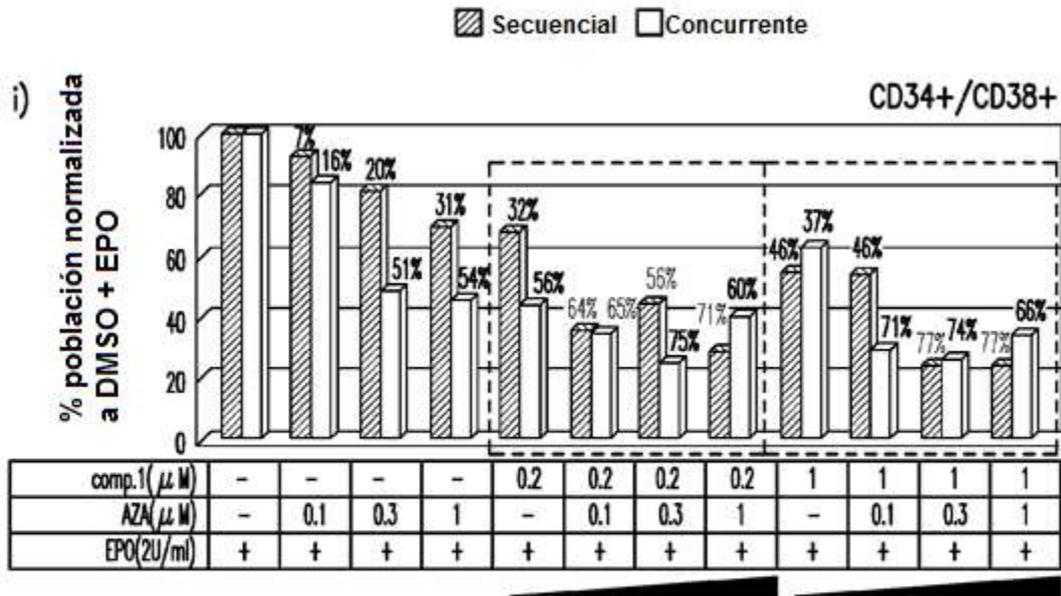


FIG. 3

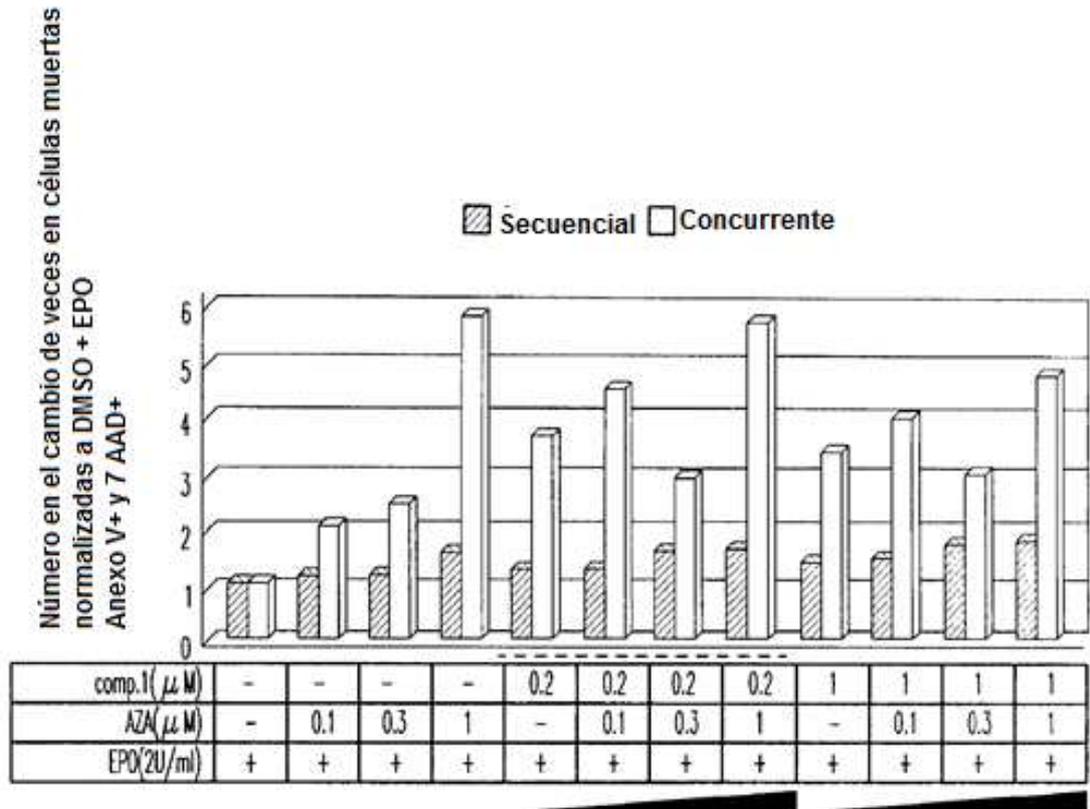


FIG. 4

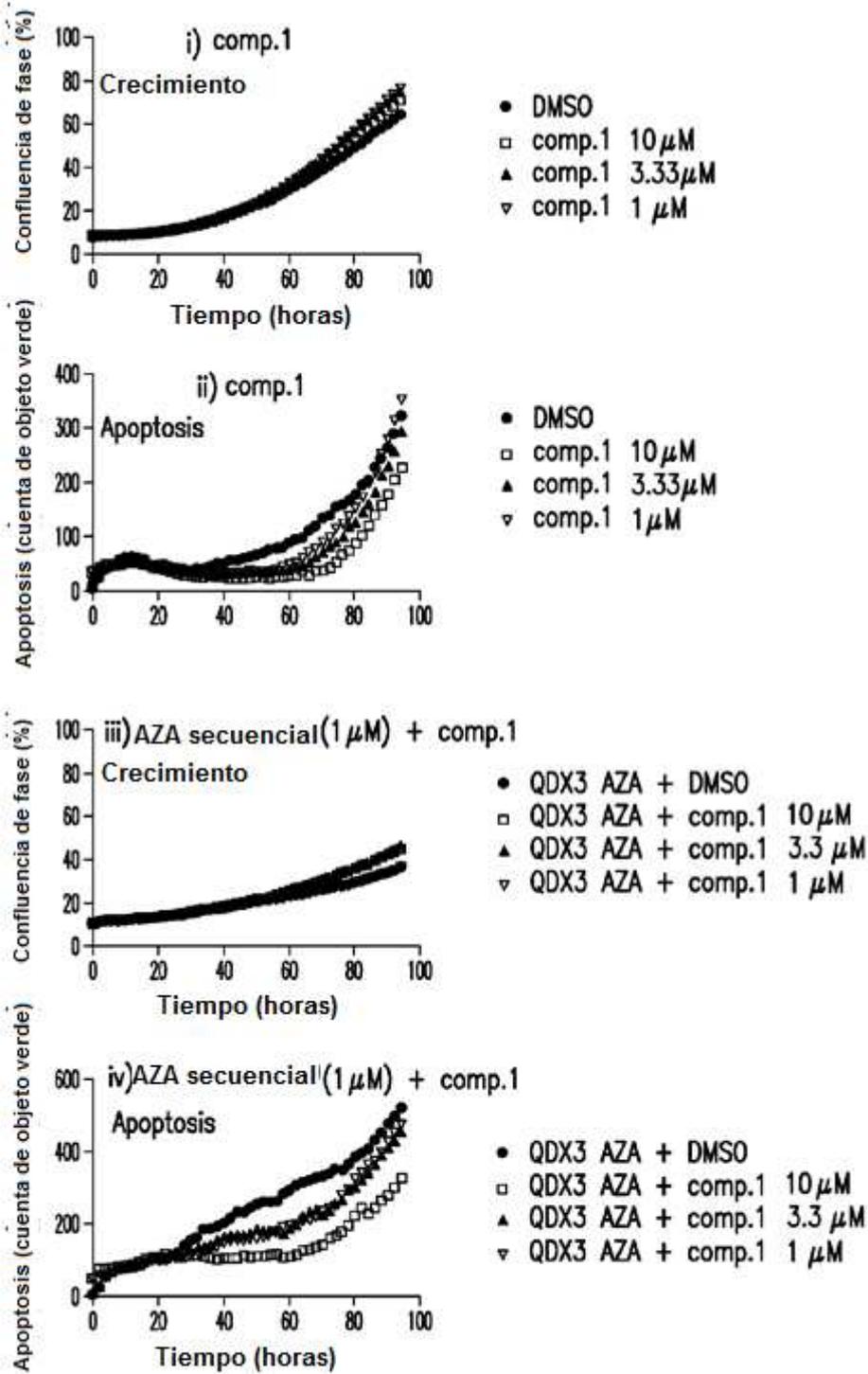


FIG. 5

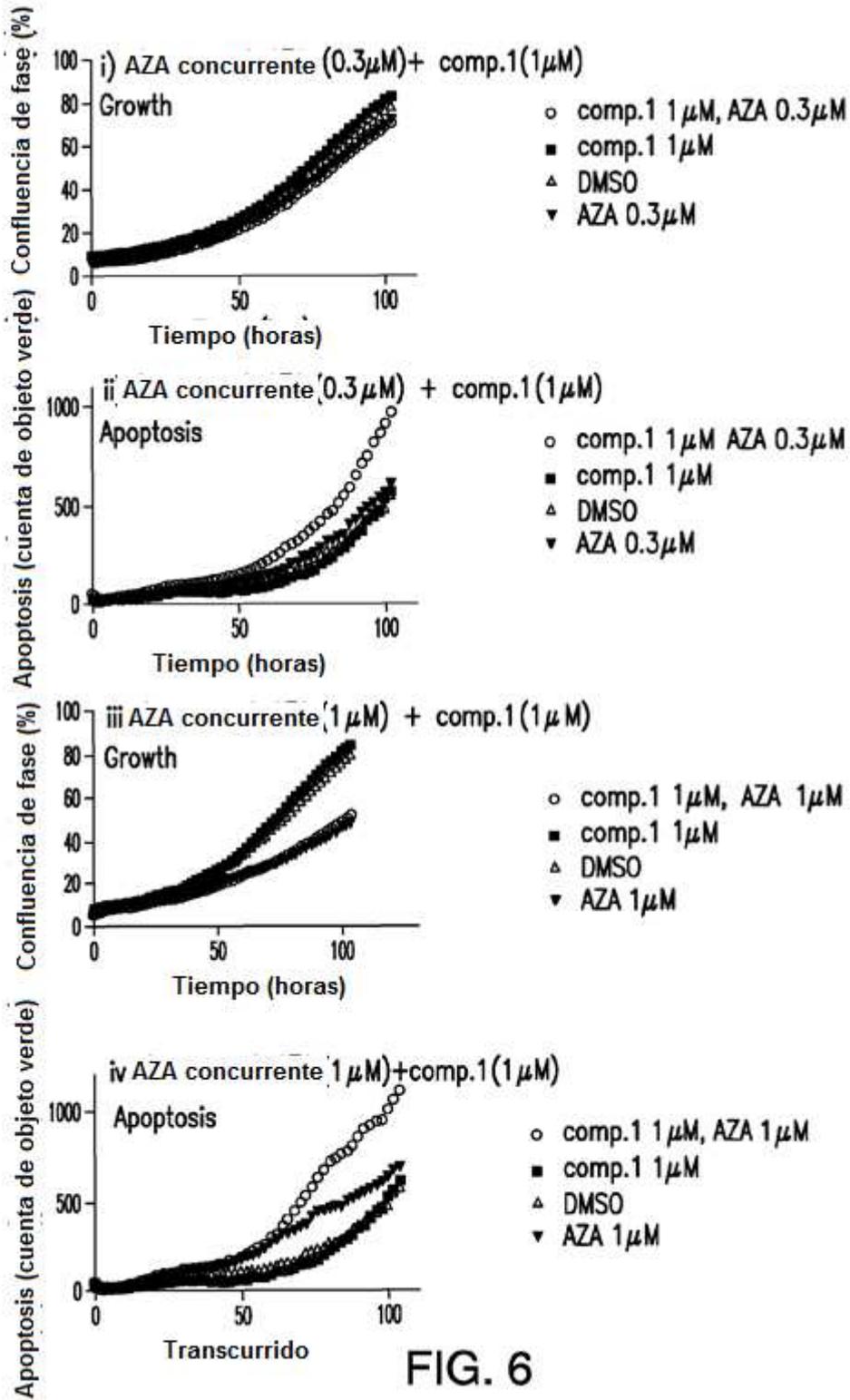


FIG. 6

CD34+/CD38- = célula madre hematopoyética
 CD34+/CD38- = célula progenitora hematopoyética

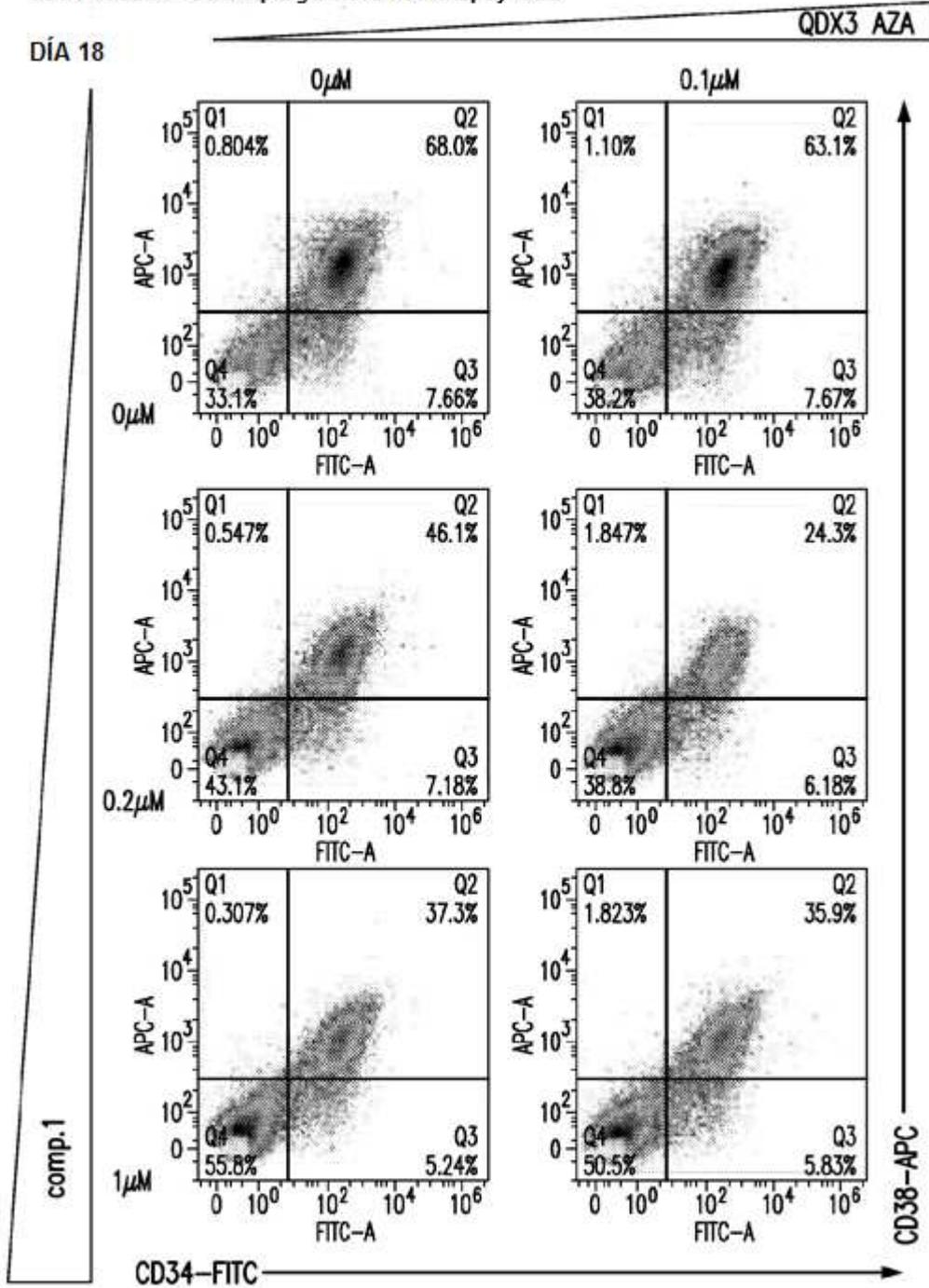


FIG. 8A

CD34⁺/CD38⁻ = célula madre hematopoyética
 CD34⁺/CD38⁺ = célula progenitora hematopoyética

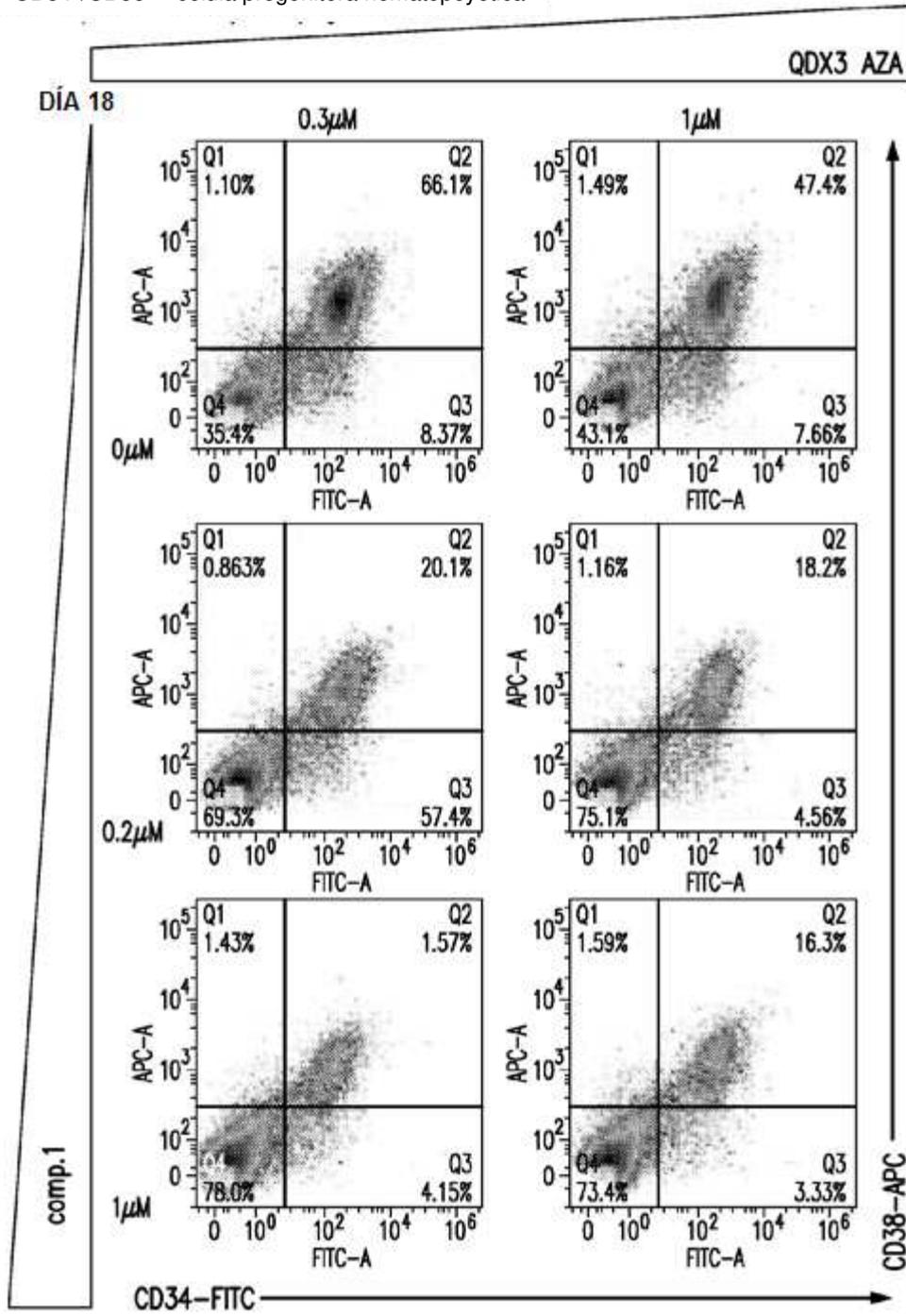


FIG.8A (continuación)

CD34⁺/CD38⁻ = célula madre hematopoyética
 CD34⁺/CD38⁺ = célula progenitora hematopoyética

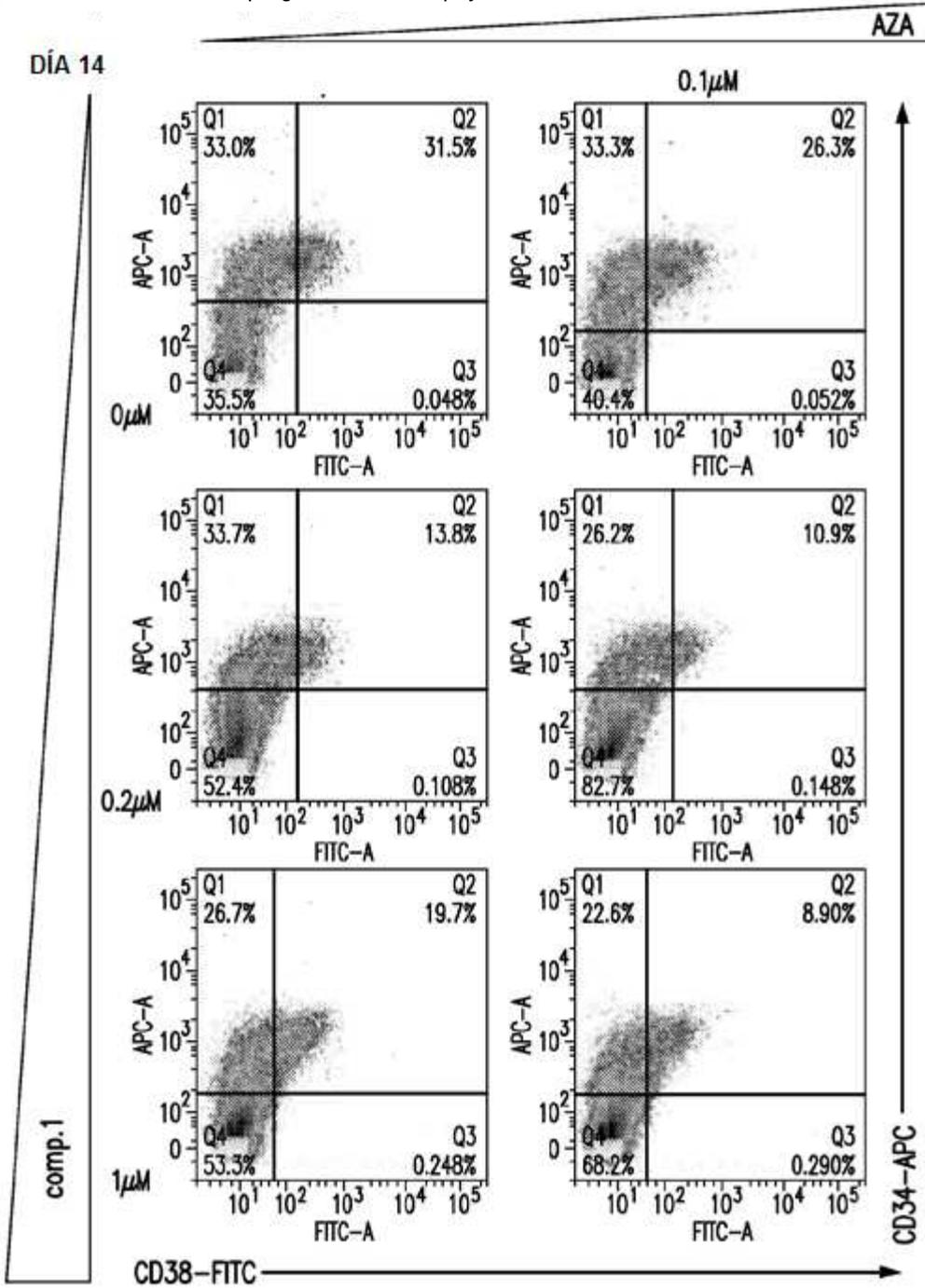


FIG. 8B

CD34⁺/CD38⁻ = célula madre hematopoyética
 CD34⁺/CD38⁺ = célula progenitora hematopoyética

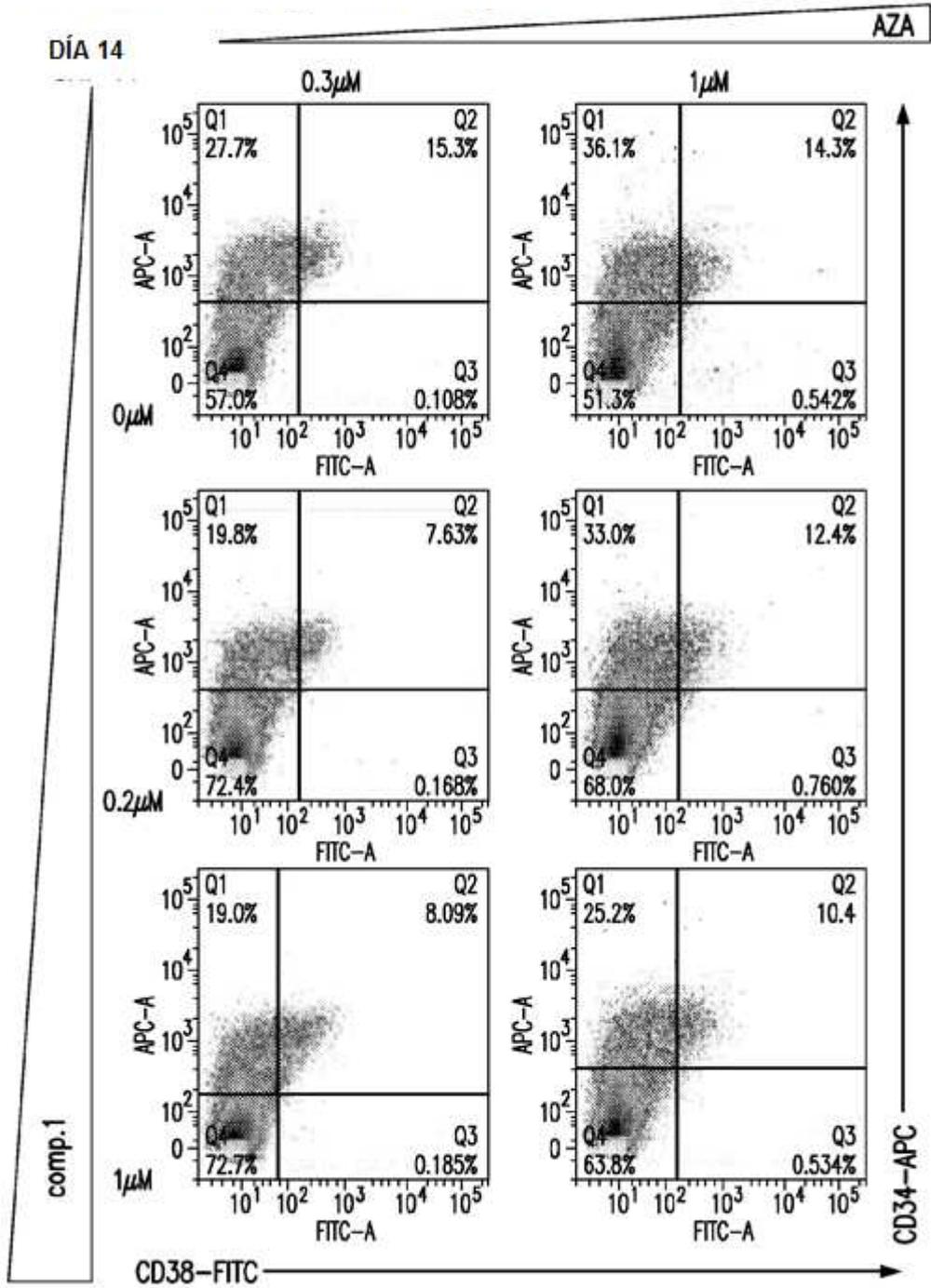


FIG.8B (continuación)

DÍA18

QDX3 AZA

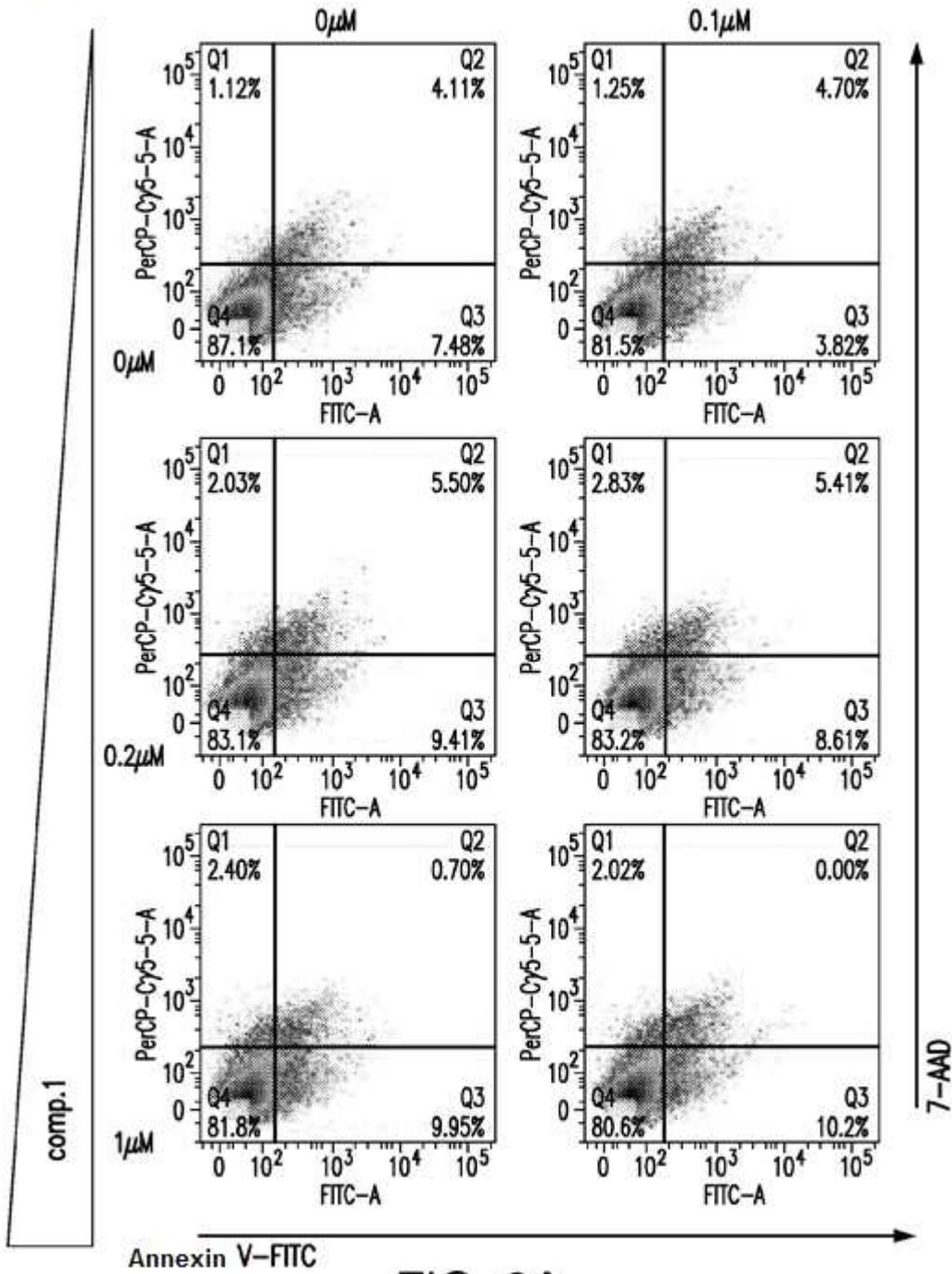


FIG. 9A

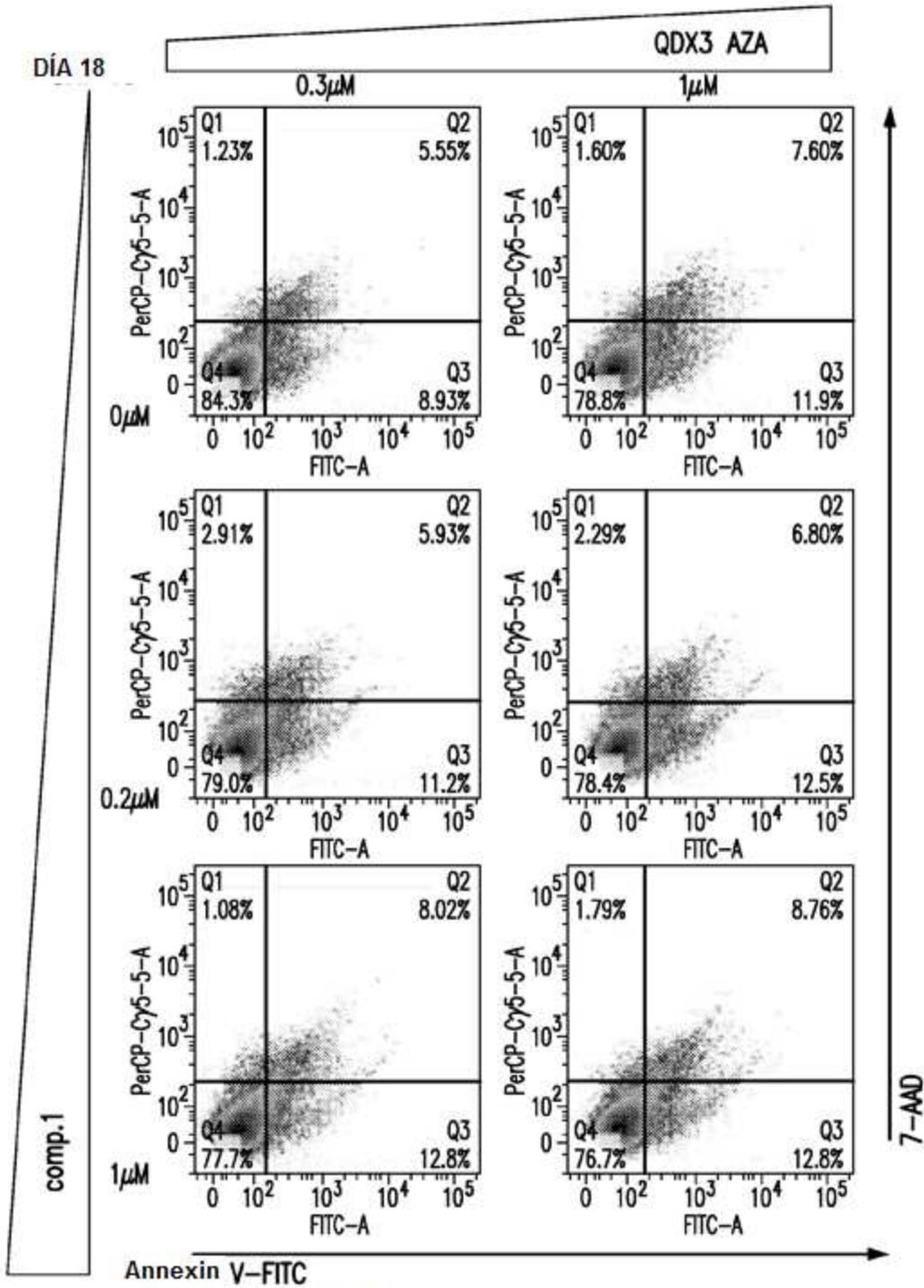


FIG.9A (continuación)

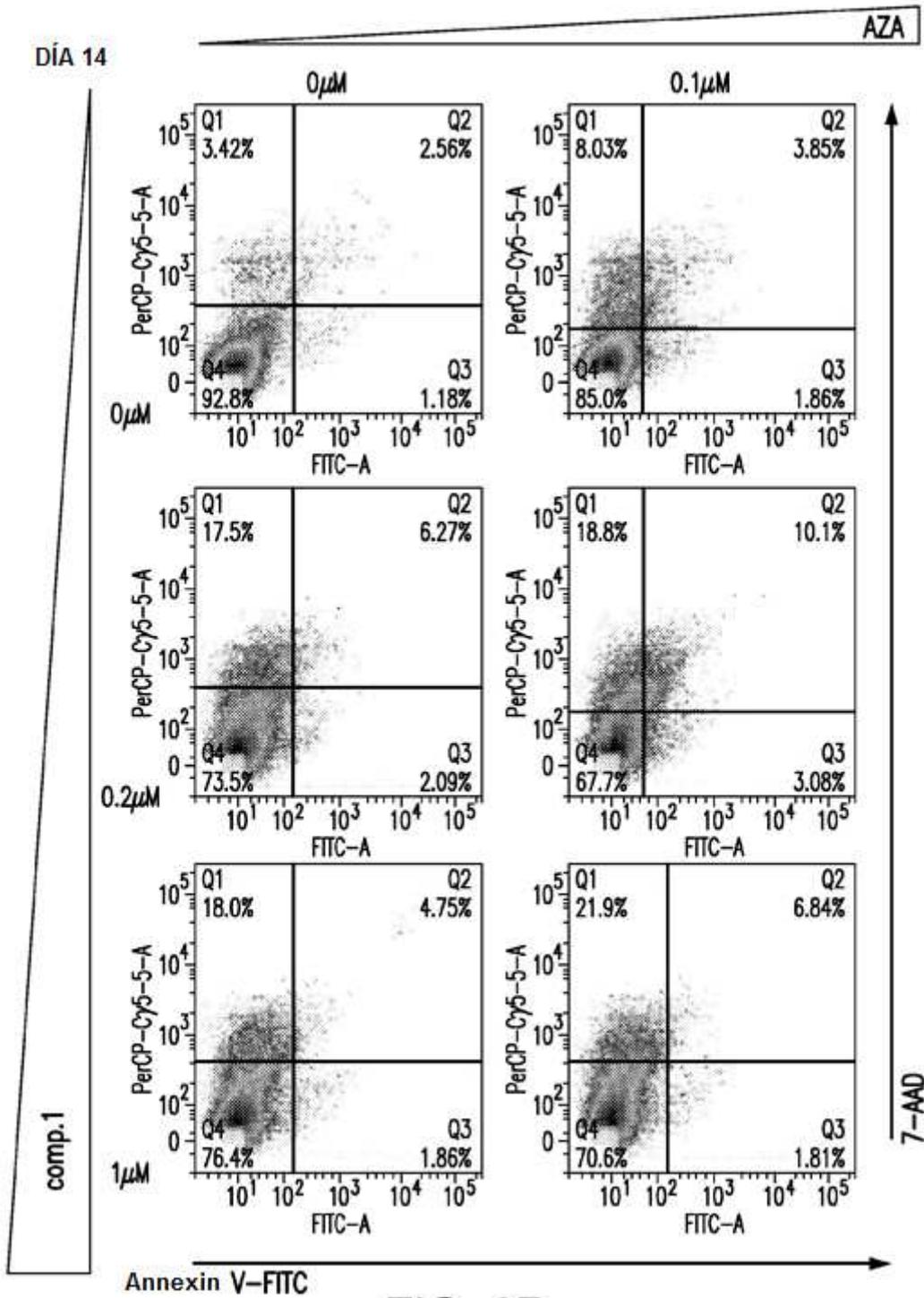


FIG. 9B

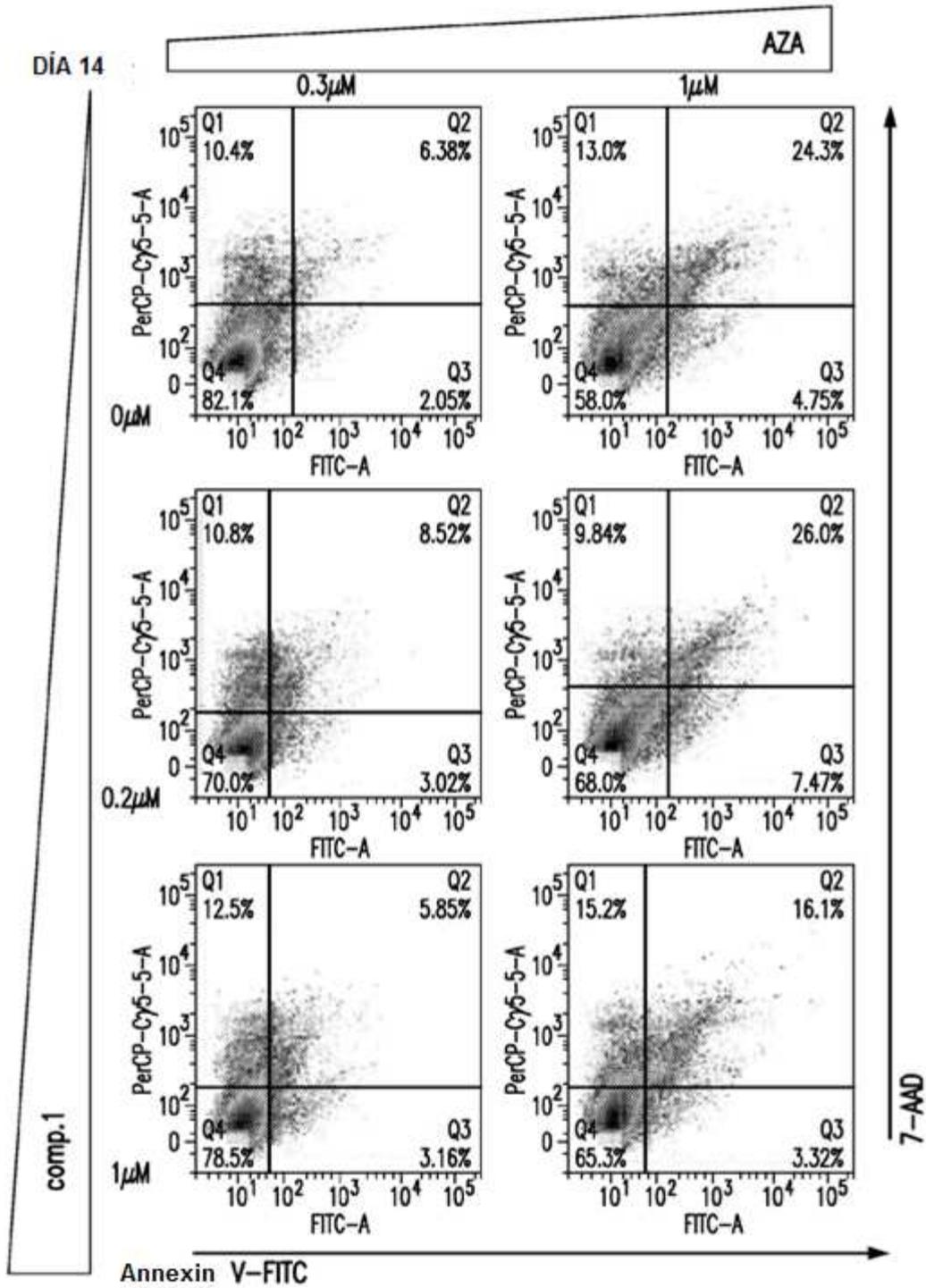


FIG. 9B (continuación)

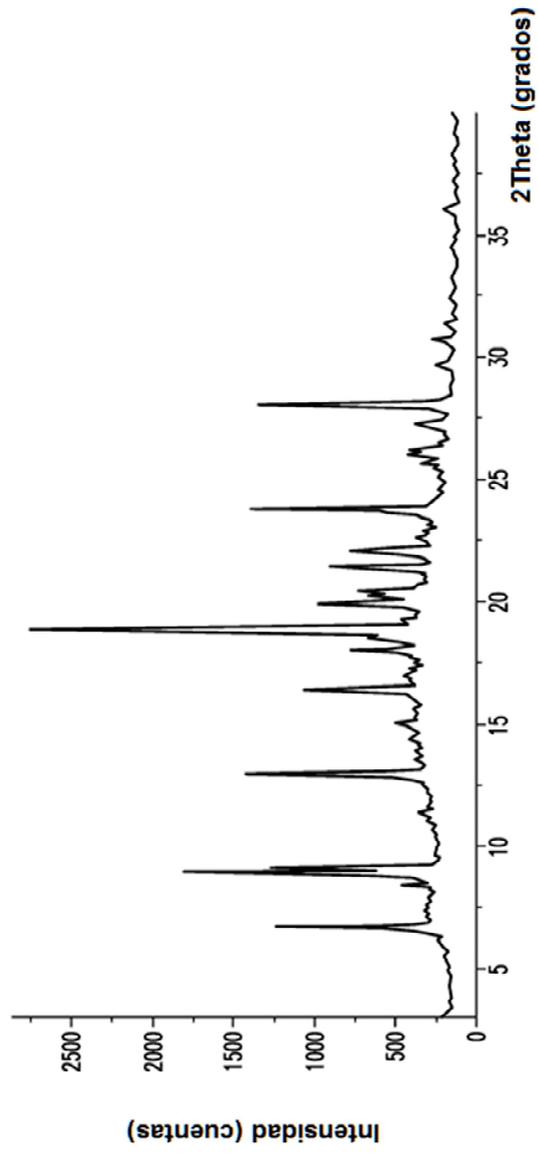


FIG. 10

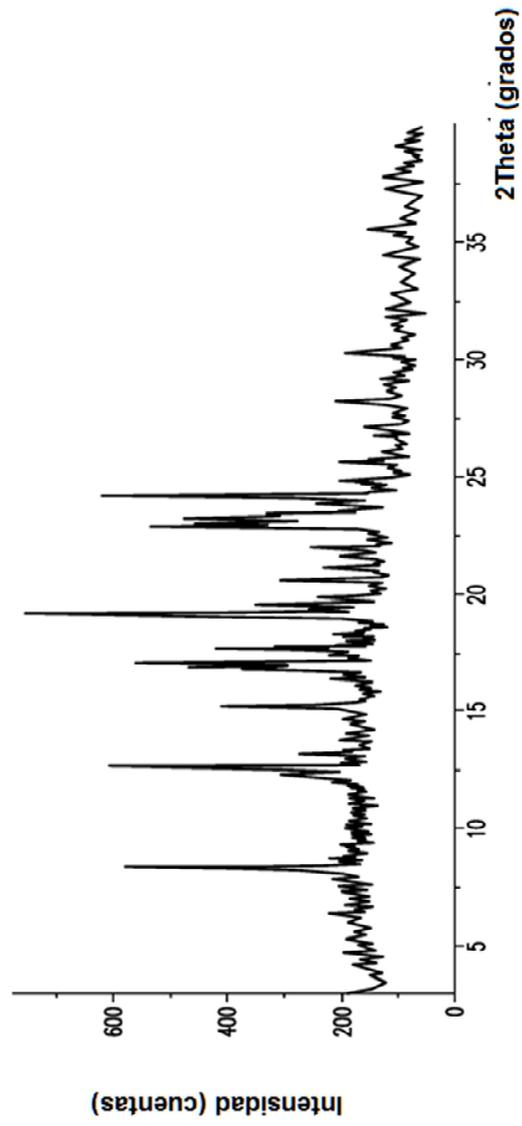


FIG. 11

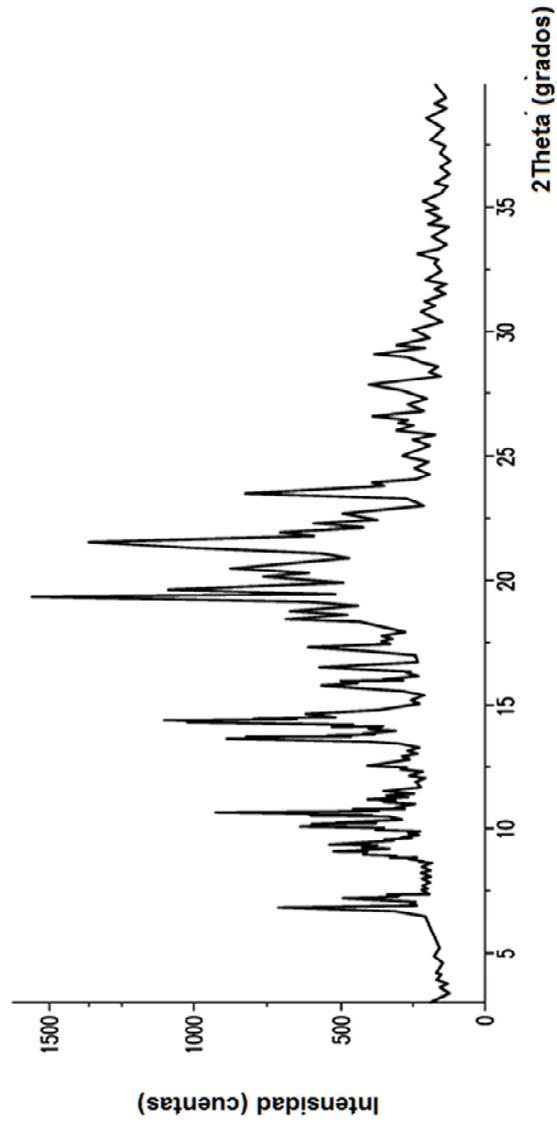


FIG. 12

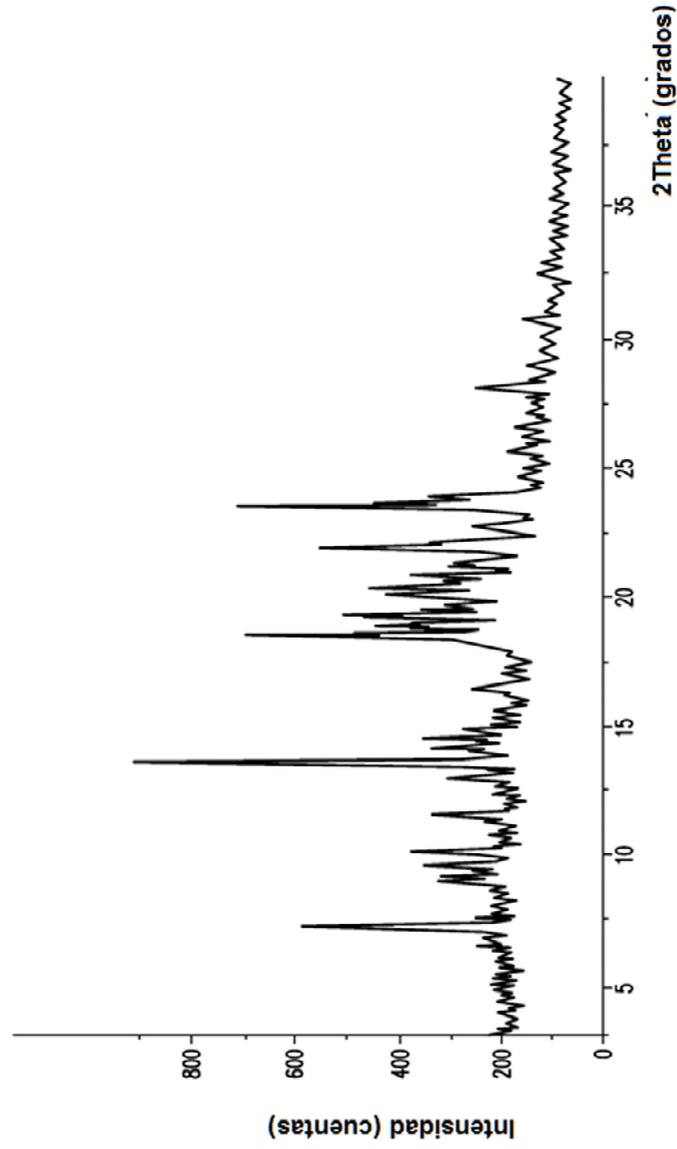


FIG. 13

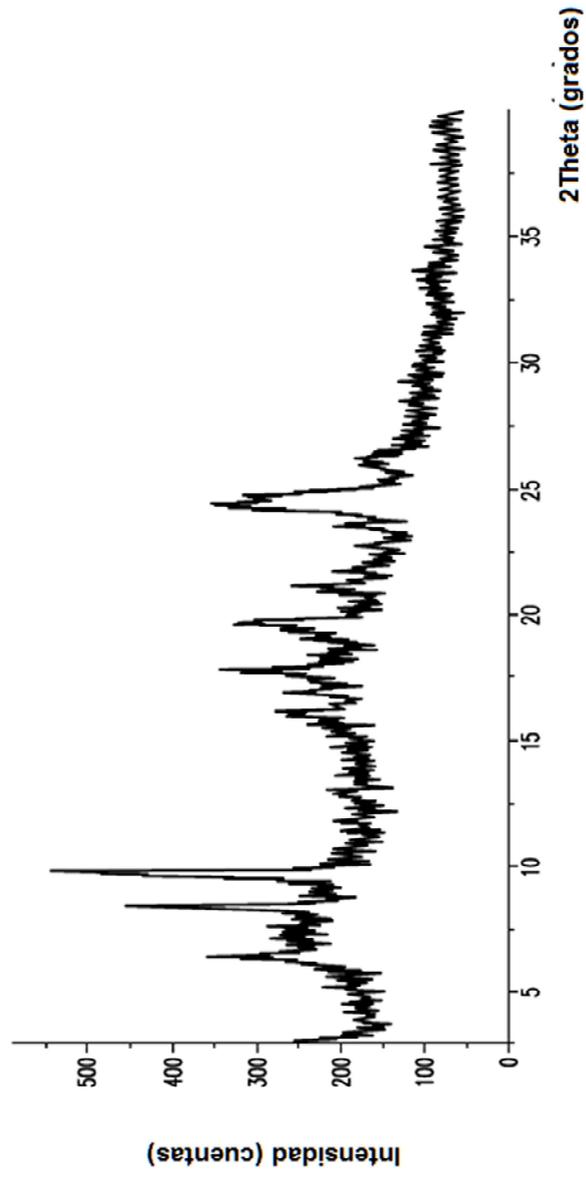


FIG. 14

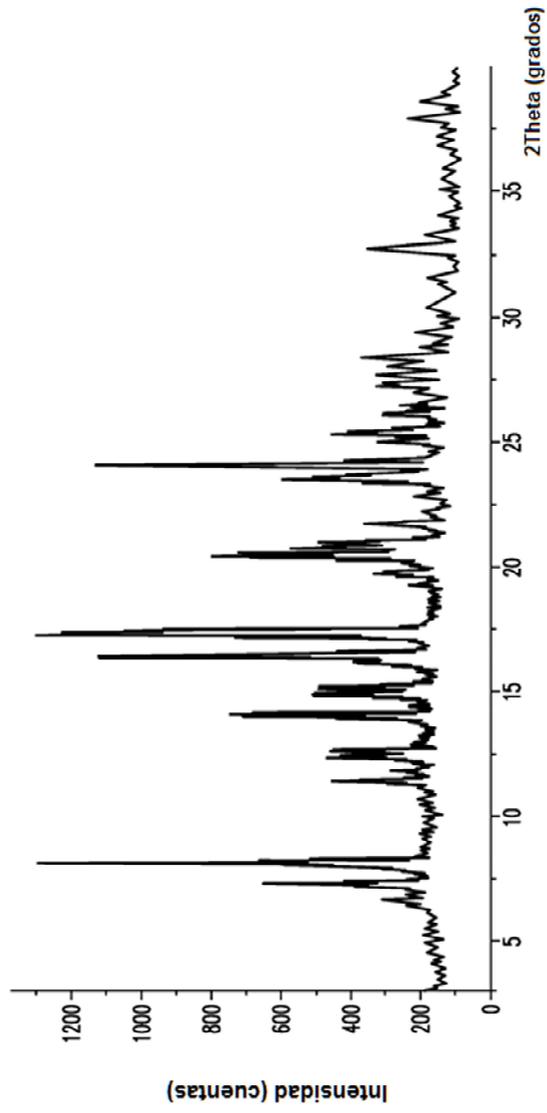


FIG. 15