

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 017 686**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2016 PCT/US2016/068459**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2017 WO17112917**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2016 E 16880133 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2025 EP 3393475**

54 Título: **Ciforadent solo o en combinación con atezolizumab para uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

24.12.2015 US 201562387383 P

18.04.2016 US 201662324211 P

15.06.2016 US 201662350602 P

11.11.2016 US 201662421109 P

11.11.2016 US 201662421171 P

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

13.05.2025

73 Titular/es:

**CORVUS PHARMACEUTICALS, INC. (100.00%)
901 Gateway Boulevard, 3rd Floor
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**WILLINGHAM, STEPHEN;
MILLER, RICHARD, A.;
HO, PO, Y.;
MCCAFFERY, LAN y
HOTSON, ANDREW**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 3 017 686 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

Ciforadent solo o en combinación con atezolizumab para uso en el tratamiento del cáncer

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica prioridad con la solicitud provisional estadounidense n.º 62/387,383, presentada el 24 de diciembre de 2015, la solicitud provisional estadounidense n.º 62/324,211, presentada el 18 de abril de 2016, la solicitud provisional estadounidense n.º 62/350,602, presentada el 15 de junio de 2016, la solicitud provisional estadounidense n.º 62/421,109, presentada el 11 de noviembre de 2016, y la solicitud provisional estadounidense n.º 62/421,171, presentada el 11 de noviembre de 2016.

Antecedentes de la invención

10 El objetivo de la inmunoterapia es impulsar respuestas de células T citotóxicas para erradicar el cáncer. Para evitar la reacción a los autoantígenos, o una reacción exagerada, existen múltiples señales de puntos de control inhibidores, entre ellas PD1/2, CTLA4 y adenosina. La adenosina extracelular, un nucleósido de purina, se produce durante procesos inflamatorios agudos mediante la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) a través de las ectonucleotidasas CD73 y CD39 expresadas en la superficie celular de múltiples tipos de tejidos.
15 La adenosina normalmente se sobreexpone para proteger al huésped de una lesión excesiva en respuesta a estímulos como una infección o isquemia uniéndose a sus receptores extracelulares acoplados a proteína G en las células objetivo (incluidos A1R, A2AR, A2BR y A3R) y comenzar la curación {Hasko 2008}. Sin embargo, múltiples tipos de tumores pueden mantener activamente los niveles de adenosina extracelular mucho más allá de las reacciones de fase aguda para amortiguar la respuesta inmune del huésped a través de múltiples mecanismos {Antionoli 2013}. Los aumentos de adenosina en el microambiente de las células malignas reclutan células T reguladoras (Treg), que expresan una cantidad sustancial de CD39, en el área y aumentan aún más los niveles de adenosina {Sica 2010}.

25 Las células cancerosas también parecen utilizar directamente la adenosina. Como resultado, la adenosina provoca una presentación ineficiente de los antígenos tumorales al sistema adaptativo y mejora el crecimiento del tumor. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de tratamientos eficaces contra el cáncer. Los métodos y composiciones proporcionados en este documento abordan estas y otras deficiencias en la técnica.

30 Thomas Powles et al.: "MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer", Nature, vol. 515, no. 7528, 26 November 2014, páginas 558-562, examina el anticuerpo anti-PD-L1 MPDL3280A, una inmunoterapia sistémica contra el cáncer, para el tratamiento del cáncer de vejiga urotelial metastásico.

Roy S. Herbst et al.: " Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients", Nature, vol. 515, no. 7528, 26 November 2014, páginas 563-567, evalúa la seguridad, la actividad y los biomarcadores de la inhibición de PD-L1 utilizando el anticuerpo humanizado diseñado MPDL3280A.

35 Melanie Mediavilla-Varela et al.: "Antagonism of adenosine A2A receptor expressed by lung fibroblasts inhibits their growth", Cancer Biology & Therapy, vol. 14, no. 9, 19 September 2013, páginas 860-868, describe que los fibroblastos asociados al cáncer (CAF) expresan A2AR, y que los antagonistas de A2AR pueden disminuir CAF y el crecimiento de células tumorales *in vitro* y en tumores humanos trasplantados a ratones.

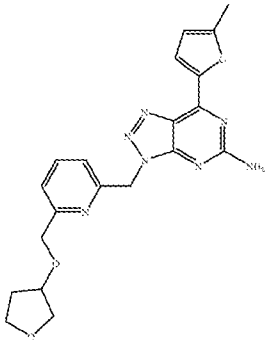
40 D. Mittal et al.: "Antimetastatic effects of blocking PD-1 and the adenosine A2A receptor", Cancer Research, vol. 74, no. 14, 15 July 2014, páginas 3652-3658, investiga si el bloqueo dual del punto de control inmunitario y el inhibidor de A_{2A}R podría aumentar la magnitud de las respuestas inmunes a la metástasis.

El documento US 2011/172252 A1 describe derivados de triazol[4,5-d]pirimidina y su uso como antagonistas del receptor de purina.

45 Mahoney et al.: "Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets", Nature Reviews Drug Discovery, vol. 14, August 2015, páginas 561-585, analiza los objetivos farmacológicos que se expresan en las células tumorales y en el microambiente tumoral que permiten mejorar la respuesta inmune antitumoral.

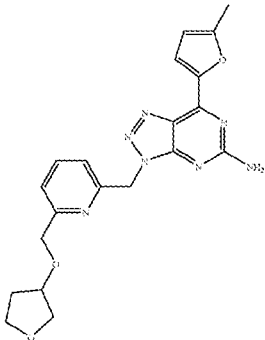
Breve resumen de la invención

Se proporciona en el presente documento un antagonista del receptor de adenosina-A_{2A} de fórmula:



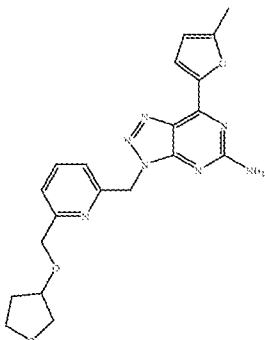
5 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y atezolizumab para su uso en un método para tratar un cáncer seleccionado entre: cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama triple negativo, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal o linfoma en un sujeto que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A y una cantidad terapéuticamente eficaz de atezolizumab.

También se proporciona un antagonista del receptor de adenosina-A2A de fórmula:



10 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar un cáncer seleccionado entre: cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama triple negativo, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal o linfoma en un sujeto que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A, en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A se administra a razón de 100 mg dos veces al día.

También se proporciona un antagonista del receptor de adenosina-A2A de fórmula:



15 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(i) para su uso en un método para aumentar una respuesta inmunitaria antitumoral en un sujeto que padece cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama triple negativo, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal o linfoma, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A, preferiblemente a razón de 100 mg BID, comprendiendo además opcionalmente administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de atezolizumab, preferiblemente dicho atezolizumab se administra a razón de 840 mg una vez cada dos semanas o a razón de 1200 mg una vez cada tres semanas; o

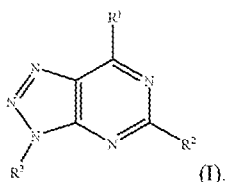
20 (ii) para su uso en un método para disminuir el volumen del tumor en un sujeto que padece cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama triple negativo, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal o linfoma, comprendiendo dicho método

administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A, preferiblemente a razón de 100 mg BID, comprendiendo opcionalmente además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de atezolizumab, preferiblemente dicho atezolizumab se administra a razón de 840 mg una vez cada dos semanas o a razón de 1200 mg una vez cada tres semanas; o

- 5 para su uso en un método para mejorar la memoria inmunitaria antitumoral en un sujeto que padece cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama triple negativo, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal o linfoma, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A, preferiblemente a razón de 100 mg BID, comprendiendo además opcionalmente administrar
 10 una cantidad terapéuticamente eficaz de atezolizumab, preferiblemente dicho atezolizumab se administra a razón de 840 mg una vez cada dos semanas o a razón de 1200 mg una vez cada tres semanas.

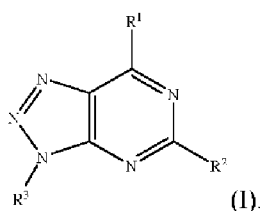
En un aspecto, se proporciona un antagonista del receptor de adenosina-A2A como se define en las reivindicaciones para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-
 15 A2A (A2A) y un inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1).

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) de fórmula:



- 20 En la fórmula (I), R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n₁}R⁹, -SO_{v₁}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m₁}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -
 25 SO_{n₂}R¹¹, -SO_{v₂}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m₂}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -
 30 CN, -SO₂Cl, -SO_{n₃}R¹³, -SO_{v₃}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m₃}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -
 35 SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I. Los símbolos n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0 a 4. Los símbolos m₁, m₂ y m₃ son independientemente un número entero de 1 a 2. Y los símbolos v₁, v₂ y v₃ son independientemente un número entero de 1 a 2.

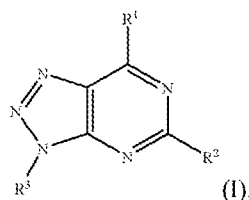
- 40 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para activar una célula T. El método incluye poner en contacto la célula T con un antagonista del receptor A2A, donde el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



- 45 En la fórmula (I), R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n₁}R⁹, -SO_{v₁}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m₁}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o

heteroarilo sustituido o no sustituido. R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^b_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_2}R^{11}$, $-SO_{v_2}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m_2}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NH-O-R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^c_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_3}R^{13}$, $-SO_{v_3}NR^{13}R^{14}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{13}R^{14}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{13}R^{14}$, $-N(O)_{m_3}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NH-O-R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, halógeno, $=O$, $=S$, $-CF_3$, $-CN$, $-CCl_3$, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^a , X^b y X^c son independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$. Los símbolos n_1 , n_2 y n_3 son independientemente un número entero de 0 a 4. Los símbolos m_1 , m_2 y m_3 son independientemente un número entero de 1 a 2. Los símbolos v_1 , v_2 y v_3 son independientemente un número entero de 1 a 2.

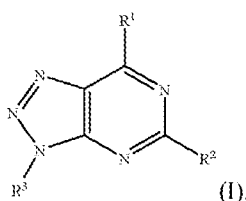
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para inhibir la actividad del receptor A2A de una célula. El método incluye poner en contacto la célula con un antagonista del receptor A2A, en donde el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En la fórmula (I), R^1 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^a_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_1}R^9$, $-SO_{v_1}NR^9R^{10}$, $-NHNH_2$, $-ONR^9R^{10}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^9R^{10}$, $-N(O)_{m_1}$, $-NR^9R^{10}$, $-NH-O-R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^b_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_2}R^{11}$, $-SO_{v_2}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m_2}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NH-O-R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^c_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_3}R^{13}$, $-SO_{v_3}NR^{13}R^{14}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{13}R^{14}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{13}R^{14}$, $-N(O)_{m_3}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NH-O-R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, halógeno, $=O$, $=S$, $-CF_3$, $-CN$, $-CCl_3$, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^a , X^b y X^c son independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$. Los símbolos n_1 , n_2 y n_3 son independientemente un número entero de 0 a 4. Los símbolos m_1 , m_2 y m_3 son independientemente un número entero de 1 a 2. Los símbolos v_1 , v_2 y v_3 son independientemente un número entero de 1 a 2.

En un aspecto, se proporciona un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método para aumentar una respuesta inmune antitumoral en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) y un inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1).

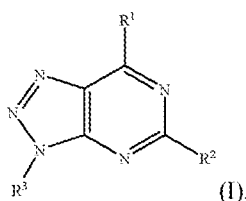
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para aumentar una respuesta inmune antitumoral en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En la fórmula (I), R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n₁}R⁹, -SO_{v₁}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m₁}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n₂}R¹¹, -SO_{v₂}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m₂}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n₃}R¹³, -SO_{v₃}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m₃}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I. Los símbolos n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0 a 4. Los símbolos m₁, m₂ y m₃ son independientemente un número entero de 1 a 2. Los símbolos v₁, v₂ y v₃ son independientemente un número entero de 1 a 2.

También se divulga un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método para aumentar la cantidad de células positivas para CD8 en relación con la cantidad de células T reguladoras en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) y un inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1).

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para aumentar la cantidad de células positivas para CD8 en relación con la cantidad de células T reguladoras en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

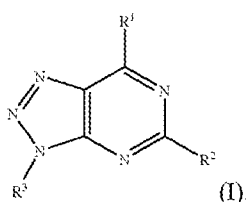


En la fórmula (I), R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n₁}R⁹, -SO_{v₁}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m₁}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n₂}R¹¹, -SO_{v₂}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m₂}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n₃}R¹³, -SO_{v₃}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m₃}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I. Los símbolos n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0

a 4. Los símbolos m_1 , m_2 y m_3 son independientemente un número entero de 1 a 2. Los símbolos v_1 , v_2 y v_3 son independientemente un número entero de 1 a 2.

En un aspecto, se proporciona un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método para disminuir el volumen del tumor en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) y un inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1).

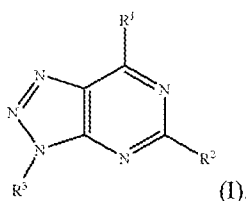
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para disminuir el volumen de un tumor en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En la fórmula (I), R^1 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^a_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_1}R^9$, $-SO_{v_1}NR^9R^{10}$, $-NHNH_2$, $-ONR^9R^{10}$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NR^9R^{10}$, $-N(O)_{m_1}$, $-NR^9R^{10}$, $-NH-O-R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^b_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_2}R^{11}$, $-SO_{v_2}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m_2}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NH-O-R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^c_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_3}R^{13}$, $-SO_{v_3}NR^{13}R^{14}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{13}R^{14}$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NR^{13}R^{14}$, $-N(O)_{m_3}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NH-O-R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, halógeno, $=O$, $=S$, $-CF_3$, $-CN$, $-CCl_3$, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^a , X^b y X^c son independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$. Los símbolos n_1 , n_2 y n_3 son independientemente un número entero de 0 a 4. Los símbolos m_1 , m_2 y m_3 son independientemente un número entero de 1 a 2. Los símbolos v_1 , v_2 y v_3 son independientemente un número entero de 1 a 2.

En un aspecto, se proporciona un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método para mejorar la memoria inmunitaria antitumoral en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) y un inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1).

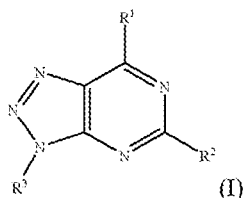
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para mejorar la memoria inmunitaria antitumoral en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En la fórmula (I), R^1 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^a_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_1}R^9$, $-SO_{v_1}NR^9R^{10}$, $-NHNH_2$, $-ONR^9R^{10}$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NR^9R^{10}$, $-N(O)_{m_1}$, $-NR^9R^{10}$, $-NH-O-R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

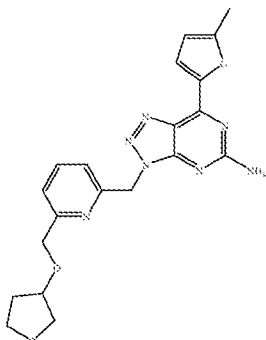
heteroarilo sustituido o no sustituido. R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^b_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_2}R^{11}$, $-SO_{v_2}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m_2}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NH-O-R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^c_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_3}R^{13}$, $-SO_{v_3}NR^{13}R^{14}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{13}R^{14}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{13}R^{14}$, $-N(O)_{m_3}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NH-O-R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, halógeno, $=O$, $=S$, $-CF_3$, $-CN$, $-CCl_3$, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^a , X^b y X^c son independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$. Los símbolos n_1 , n_2 y n_3 son independientemente un número entero de 0 a 4. Los símbolos m_1 , m_2 y m_3 son independientemente un número entero de 1 a 2. Los símbolos v_1 , v_2 y v_3 son independientemente un número entero de 1 a 2.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para aumentar la activación inmunitaria global en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En la fórmula (I), R^1 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^a_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_1}R^9$, $-SO_{v_1}NR^9R^{10}$, $-NHNH_2$, $-ONR^9R^{10}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^9R^{10}$, $-N(O)_{m_1}$, $-NR^9R^{10}$, $-NH-O-R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^b_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_2}R^{11}$, $-SO_{v_2}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m_2}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NH-O-R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^c_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_3}R^{13}$, $-SO_{v_3}NR^{13}R^{14}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{13}R^{14}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{13}R^{14}$, $-N(O)_{m_3}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NH-O-R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, halógeno, $=O$, $=S$, $-CF_3$, $-CN$, $-CCl_3$, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^a , X^b y X^c son independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$. Los símbolos n_1 , n_2 y n_3 son independientemente un número entero de 0 a 4. Los símbolos m_1 , m_2 y m_3 son independientemente un número entero de 1 a 2. Los símbolos v_1 , v_2 y v_3 son independientemente un número entero de 1 a 2.

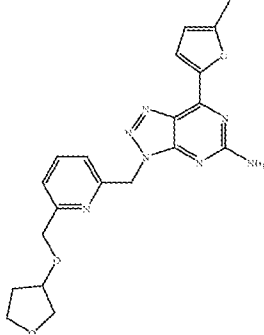
En un aspecto, un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) de fórmula:



, se proporciona para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del

receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde el antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) se administra a razón de 100 mg dos veces al día (BID).

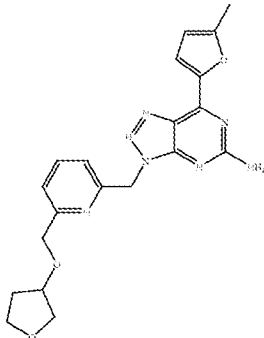
En un aspecto, un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) de fórmula:



- 5 , se proporciona para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) y una cantidad terapéuticamente eficaz de atezolizumab.

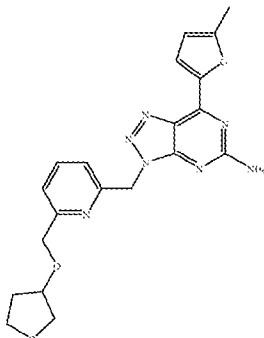
También se divulga una composición farmacéutica que incluye un antagonista del receptor A2A como se define en las reivindicaciones, un inhibidor de la vía de señalización de PD-1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 10 También se divulga una composición farmacéutica que incluye un antagonista del receptor A2A de fórmula:



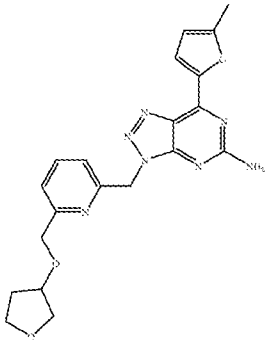
y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) está presente en 100 mg.

También se divulga una composición farmacéutica que incluye un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) de fórmula:



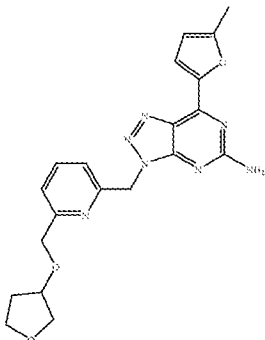
- 15 , atezolizumab y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se divulga un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) de fórmula:



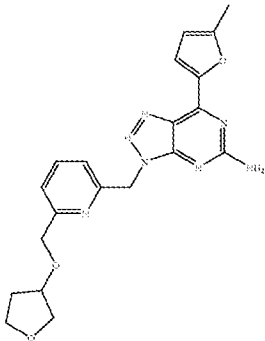
, para su uso en un método de activación de una célula T. El método incluye poner en contacto la célula T con el antagonista del receptor A2A.

También se divulga un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) de fórmula:



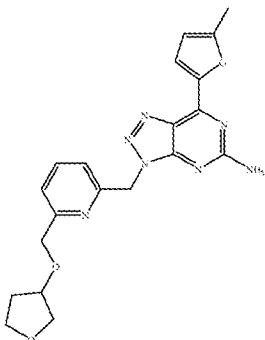
- 5 El método incluye poner en contacto dicha célula con el antagonista del receptor A2A.

En un aspecto, un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) de fórmula:



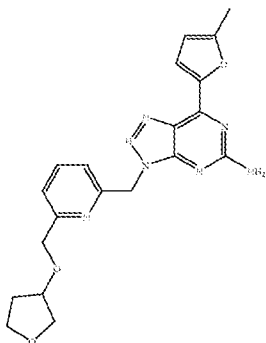
, se proporciona para su uso en un método para aumentar una respuesta inmune antitumoral en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A).

- 10 También se divulga un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) de fórmula:



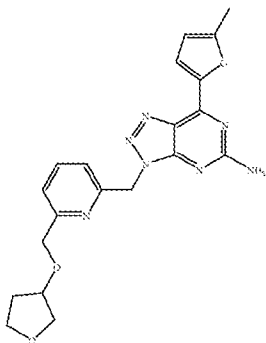
, para su uso en un método para aumentar la cantidad de células positivas para CD8 en relación con la cantidad de células T reguladoras en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A).

En un aspecto, un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) de fórmula:



, se proporciona para su uso en un método de disminución del volumen de un tumor en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A).

5 En un aspecto, un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) de fórmula:



, se proporciona para su uso en un método para mejorar la memoria inmunitaria antitumoral en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A).

10 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para detectar una proteína de unión al elemento de respuesta de AMPc fosforilada (pCREB) en una célula B o una célula T de un sujeto mamífero. El método incluye:

(i) obtener una muestra de sangre de un sujeto mamífero;

(ii) poner en contacto la muestra de sangre con un agonista del receptor de adenosina;

15 (iii) poner en contacto la muestra de sangre con un agente de detección de pCREB y un agente de detección de células sanguíneas, en donde el agente de detección de células sanguíneas incluye un agente de detección de células B o un agente de detección de células T, formando de este modo un complejo de agente de detección de células T o un complejo de agente de detección de células B; y

(iv) detectar el complejo de agente de detección de células T o el complejo de detección de células B, detectando así el pCREB en una célula T o una célula B.

20 También se divulga que el agonista del receptor de adenosina incluye adenosina, 5'-N-etilcarboxamidoadenosina (NECA) o un análogo de la misma. El agente de detección de pCREB incluye un anticuerpo contra pCREB. El agente de detección de células B incluye un anticuerpo contra CD19 y/o un anticuerpo contra CD20. El agente de detección de células T incluye un anticuerpo contra CD3, CD4 y/o un anticuerpo contra CD8.

25 También se divulga que el método incluye además poner en contacto la muestra de sangre con un agente de fijación y un agente permeabilizador de células después de poner en contacto la muestra de sangre con un agonista del receptor de adenosina y antes de poner en contacto la muestra de sangre con un agente de detección de pCREB. El método incluye además poner en contacto la muestra de sangre con un agente de detección de células apoptóticas. El agente de detección de células apoptóticas incluye un anticuerpo contra cPARP. El método incluye, además, antes de obtener la muestra de sangre, administrar al sujeto mamífero un
30 antagonista del receptor de adenosina.

También se divulga que el antagonista del receptor de adenosina incluye un antagonista del receptor A2a o un antagonista del receptor A2b. El método incluye, además, antes de obtener la muestra de sangre, administrar

al sujeto mamífero un agente anticancerígeno. El agente anticancerígeno incluye un antagonista de PD-L1. El antagonista de PD-L1 incluye atezolizumab. El método incluye además poner en contacto la muestra de sangre con un agente de detección de subconjuntos de células. El agente de detección de subconjuntos de células incluye un agente de detección de células no modificadas, un agente de detección de células de memoria o un agente de detección de células efectoras. El agente de detección de subconjuntos de células incluye un anticuerpo contra CD27 o un anticuerpo contra CD45RA. La muestra de sangre se recoge de la sangre circulante. La muestra de sangre incluye una muestra intratumoral.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para tratar a un sujeto con cáncer. El método incluye:

- 10 (i) obtener una muestra de sangre de un sujeto con cáncer;
- (ii) detectar un nivel de pCREB inducido por un agonista del receptor de adenosina en la muestra;
- (iii) administrar una cantidad efectiva de un antagonista del receptor de adenosina al sujeto.

También se divulga que la detección del nivel de pCREB inducido en la muestra incluye:

- (a) poner en contacto la muestra de sangre con un agonista del receptor de adenosina; y
- 15 (b) poner en contacto la muestra de sangre con un agente de detección de pCREB y un agente de detección de células sanguíneas, en donde el agente de detección de células sanguíneas incluye un agente de detección de células B o un agente de detección de células T.

También se divulga que el agente de detección de pCREB incluye un anticuerpo contra pCREB. El agente de detección de células B incluye un anticuerpo contra CD 19 y/o contra CD20. El agente de detección de células T incluye un anticuerpo contra CD3, CD4 y/o un anticuerpo contra CD8. La detección del nivel de pCREB inducido en el sujeto comprende medir un nivel de pCREB en células B o células T antes de administrar la cantidad efectiva de un antagonista del receptor de adenosina al sujeto.

También se divulga que el método incluye, además: (iv) detectar un nivel de pCREB inducido en dicha muestra después de dicha administración de la cantidad efectiva de antagonista del receptor de adenosina a dicho sujeto. La detección del nivel de pCREB inducido en dicha muestra comprende medir un nivel de pCREB inducido en células B o células T después de dicha administración de la cantidad efectiva de antagonista del receptor de adenosina a dicho sujeto.

También se divulga que el método incluye aumentar una dosis de un antagonista del receptor de adenosina en función del nivel de pCREB inducido en dichas células B o células T.

También se divulga una célula sanguínea permeabilizada. La célula sanguínea permeabilizada incluye un agente de detección de pCREB y un agente de detección de células sanguíneas, en donde el agente de detección de células sanguíneas incluye un agente de detección de células B o un agente de detección de células T y la célula sanguínea permeabilizada incluye una célula B permeabilizada o una célula T permeabilizada. La célula sanguínea permeabilizada incluye además un agente de detección de células apoptóticas. El agente de detección de células apoptóticas incluye un anticuerpo contra cPARP. La célula sanguínea permeabilizada incluye además un agente de detección de células maduras. El agente de detección de células maduras incluye un anticuerpo contra CD27 o un anticuerpo contra CD45RA.

También se divulga un recipiente que incluye un agonista del receptor de adenosina en combinación con la célula permeabilizada como se describió anteriormente.

También se divulga un citómetro de flujo que incluye la célula sanguínea permeabilizada como se describió anteriormente.

Breve descripción de los dibujos

Los compuestos que quedan fuera del alcance de las reivindicaciones son compuestos de referencia.

FIG. 1: CPI-444 ± anti-PD-1 en el modelo CT26 temprano. Sinergia terapéutica en combinación con anti-PD-1.

FIG. 2: CPI-444 ± anti-PD-L1 en el modelo MC38. El tratamiento combinado inhibe el crecimiento del tumor.

FIG. 3: Modelo de eficacia: Cáncer de colon MC38. Sinergia en combinación con anti-PD-L1.

FIG. 4: Modelo de eficacia: Cáncer de colon MC38. Sesgo hacia la respuesta inmune antitumoral en los tumores.

FIG. 5: Modelo de eficacia: Cáncer de colon MC38. Sesgo hacia la respuesta inmune antitumoral en los tumores.

FIG. 6: CPI-444 inhibe la producción de AMPc en las células T

FIG. 7: CPI-444 restaura IL-2 e IFN γ de células T activadas. Las PBMC humanas primarias se cultivaron durante 1 hora en presencia de un agonista A2Ar (NECA o CGS21680, 1 μ m) para estimular los efectos de la adenosina en la función de las células inmunitarias. Luego se añadieron anticuerpos monoclonales anti-CD3 y anti-CD28 purificados (1 μ g/mL) para activar las células T durante 48 horas. NECA y CGS21680 suprimieron la liberación de las citocinas Th1 IL-1 e IFN γ , imitando los efectos inmunosupresores de la señalización de adenosina. El bloqueo de A2AR con CPI-444 (1 μ M) neutralizó los efectos inmunosupresores de NECA y CGS21680 y restauró la secreción de IL-2 e IFN γ a los niveles observados en ausencia de señalización de adenosina exógena (control con DMSO).

10 FIG. 8: CPI-444 no afecta la proliferación de células tumorales *in vitro*

FIG. 9: CPI-444 restaura pERK en células T CD4⁺

FIG. 10: CPI-444 previene la inducción de pCREB en las células B

FIG. 11: CPI-444 inhibe el crecimiento del tumor EL4 en los ganglios linfáticos regionales

FIG. 12: CPI-444 inhibe el crecimiento de tumores MC38

15 FIG. 13: Modelo CT26: la combinación prolonga la supervivencia a largo plazo en el 80 % de los ratones. La administración oral del vehículo de control (solución al 40 % de hidroxipropil-beta-ciclodextrina) o CPI-444 (100 mg/kg) se inició el mismo día en que se injertaron los tumores (día 0). El tratamiento continuó durante 12 días. La mitad de los ratones del grupo de control con vehículo, así como la mitad de los ratones del grupo de tratamiento con CPI-444 recibieron mAb anti-PD-1 (RMP1-14, 100 μ g/ratón, i.p.) los días 7, 9, 11 y 13. La administración de anti-PD-1 o CPI-444 resultó en una inhibición del crecimiento del tumor, sin embargo, los tumores no fueron erradicados completamente con ninguno de los tratamientos. La administración de CPI-444 en combinación con anti-PD-1 estabilizó o eliminó los tumores en 8/9 ratones, lo que resultó en una mejor supervivencia general durante más de 3 semanas después de la última dosis de CPI-44 o anticuerpo anti-PD-1.

25 FIGS. 14A y 14B: Modelo MC38: CPI-444 elimina tumores en el 30 % de los ratones. La combinación elimina tumores en el 50 % de los ratones. Las células de cáncer de colon de ratón MC 38 se injertaron en la espalda de ratones singénicos C57B1/6. La administración oral del vehículo de control o CPI-444 (100 mg/kg) se inició el mismo día en que se injertaron los tumores (día 0). El tratamiento continuó durante 12 días. La mitad de los ratones del grupo de control con vehículo, así como la mitad de los ratones del grupo de tratamiento con CPI-444, recibieron mAb anti-PD-L1 (10F.9G2, 200 μ g/ratón, i.p.) los días 7, 10, 13 y 16. La administración de anti-PD-L1 o CPI-444 resultó en una inhibición del crecimiento del tumor, sin embargo, los tumores no fueron erradicados completamente con ninguno de los tratamientos. Por el contrario, la administración de CPI-444 en combinación con anti-PD-L1 estabilizó o eliminó los tumores en 5/10 ratones.

35 FIGS. 15A y 15B: Modelo MC38: CPI-444 eliminó tumores en el 30 % de los ratones. 100 % protegidos contra reexposición. Nueve ratones que lograron una inhibición completa del crecimiento del tumor al final del estudio de respuesta a la dosis de CPI-444 (FIG. 15A) fueron monitoreados para detectar signos de recurrencia durante 6 semanas adicionales. No se observó crecimiento del tumor, lo que indica que el tumor había sido completamente eliminado. Estos ratones fueron desafiados con el nuevo injerto de células tumorales MC38. Se observó un crecimiento tumoral modesto en los primeros 5 días después de la nueva exposición, sin embargo, los tumores fueron rechazados por completo en los 9 ratones durante los siguientes 15 días (FIG. 15B). Cabe destacar que la eliminación del tumor se produjo en ausencia de cualquier tratamiento adicional con CPI-444. Estos resultados demuestran claramente que el tratamiento con CPI-444 puede generar una memoria inmunitaria antitumoral sistémica duradera.

45 FIGS. 16A y 16B: Modelo MC38: Tumores establecidos eliminados en 8/9 ratones. FIG. 16A: Las células de cáncer de colon MC38 se injertaron en la espalda de ratones singénicos C57BL/6. Los ratones fueron tratados con CPI-444 (100 mg/kg), anti-PD-L1 (10F.9G2, 200 μ g) o controles apropiados según se indique. Todos los regímenes de tratamiento dieron como resultado una inhibición del crecimiento del tumor, sin embargo, la eficacia terapéutica fue óptima cuando se administró CPI-444 antes o simultáneamente con anti-PD-L1 (FIG. 16B). La combinación de CPI-444 con anti-PD-L1 fue particularmente efectiva cuando se inició en tumores establecidos (día 7) y resultó en la eliminación completa del tumor en 8/9 ratones.

50 FIG. 17: Cáncer de colon MC38: Dibujo de estrategias de dosificación: Determinar el orden óptimo de CPI-444 y anti-PD-L1.

FIGS. 18A y 18B: Cáncer de colon MC38: Todos los tratamientos comenzaron el día 7 (tumores establecidos). Tamaño del volumen del tumor (FIG. 18A). Dibujo de estrategias de dosificación (FIG. 18B).

FIGS. 19A y 19B: Activación de células T en sujetos tratados. Se recogió sangre completa el día 1 de los ciclos 1, 2, 4 y 8 para el análisis del flujo. Se muestra el porcentaje de células T CD4 y CD8 que tiñeron PD-1+ (FIG. 19A) o CD45RA- (células de memoria/efectoras) (FIG. 19B). Cada línea representa un solo sujeto a través del tiempo. El tratamiento con CPI-444 aumenta las frecuencias de PD-1+/CD8+ y de células de memoria como agente único y en cohortes combinadas, lo que sugiere la activación de la inmunidad mediada por células T.

FIGS. 20A-20C: CPI-444 está asociado con cambios en el repertorio de células T. Se recogió sangre completa el día 1 de los ciclos 1 y 2 y se prepararon PBMC. El ADN fue extraído de PBMC y secuenciado para el repertorio de TCRβ por Adaptive Biotechnologies. Se observa la expansión de clones de células T nuevos y preexistentes en respuesta al tratamiento con CPI-444 como agente único (FIG. 20A). El índice de Morisita mide la similitud del repertorio de células T comparando PBMC antes y después de la dosis. Un índice de Morisita de 1 es igual a identidad, lo que indica que no hay cambio longitudinal. Distribución del índice de Morisita en cohortes de agente único y de combinación (FIG. 20B). Gráfico que muestra el índice de Morisita por cohorte (FIG. 20C). CPI-444 induce cambios robustos en el repertorio de TCR en algunos pacientes tratados con CPI-444 como agente único y en combinación con Tecentriq®. Los cambios fueron impulsados predominantemente por la expansión del clon TCR (clonalidad).

FIGS. 21A-21C: Eficacia según el estado de PD-L1 y el estado de tratamiento previo anti-PD-1. La enfermedad es estable en pacientes sin modificaciones y refractarios al tratamiento anti-PD-L1+, así como en pacientes con tumores PD-L1+ y PD-L1- (FIG. 21A y FIG. 21B). Regresión tumoral en un paciente con cáncer de pulmón refractario a Nivolumab (agente único CPI-444 100 mg p.o. BID x 28 días/ciclo) (FIG. 21C). En la FIG. 21C, el índice de Morisita del paciente fue de 0.84 y se observó una mayor clonalidad después del tratamiento.

FIGS. 22A-22C: Relación entre el repertorio de TCR y la eficacia. Los cambios en el repertorio de TCR son similares entre pacientes que no recibieron tratamiento previo ni fueron refractarios a la terapia anti-PD-1 y pueden asociarse con la eficacia (FIG. 22A). La FIG. 22B muestra el cambio en el tamaño del tumor en relación con el valor inicial graficado frente al índice de Morisita. La FIG. 22C muestra el cambio en el tamaño del tumor en relación con el valor inicial, graficado frente a la clonalidad inicial.

FIGS. 23A-23C: La eficacia de CPI-444 requiere células T CD8+. Las células de cáncer de colon de ratón MC38 se injertaron en la espalda de ratones singénicos C57BL/6. La administración oral del vehículo de control o CPI-444 (100 mg/kg) se inició 7 días después de que se injertaron los tumores (día 0) (FIG. 23C). El tratamiento continuó durante más de 9 días (FIG. 23C). La mitad de los ratones del grupo de control con vehículo, así como la mitad de los ratones del grupo de tratamiento con CPI-444, recibieron mAb anti-PD-L1 (10F.9G2, 200 µg/ratón, i.p.) los días 7, 10, 13 y 16 (FIG. 23C). Se administraron 100 µg de anti-mCD4 (clon GK1.5) y/o 500 µg de anti-mCD8 (clon 53-6.72) el día 6. El agotamiento de células T se verificó mediante análisis de flujo. Las FIG. 23A y 23B muestran el volumen del tumor en diferentes puntos de tiempo desde el injerto para las cohortes de dosificación. Estos resultados sugieren que las células T CD8+ son necesarias para la eficacia de CPI-444 solo o en combinación con anti-PD-L1.

FIG. 24: Un esquema que muestra el papel de CPI-444 en la fosforilación de CREB.

FIG. 25: Un gráfico que indica que la 5'-N-etilcarboxamido-adenosina (NECA), NECA, un análogo sintético de la adenosina, activa CREB en sangre completa.

FIG. 26: Esquema que muestra la evolución farmacocinética temporal de la inducción de pCREB en la dosificación de CPI-444. El ensayo pCREB se realiza en: el día 1 antes de la dosificación; el día 14 con evolución temporal de PK. Las concentraciones utilizadas son: 50 mg BID, 100 mg BID y 200 mg QD.

FIG. 27: Una serie de gráficos que representan la inducción de pCREB en células B en un sujeto que recibió 200 QD de CPI-444 durante 14 días. El punto de tiempo más bajo se refiere a los puntos de tiempo farmacocinéticos más bajos como se ve en la FIG. 26.

FIG. 28: Una serie de gráficos que representan la inducción de pCREB en células B en un sujeto que recibió 50 mg BID de CPI-444 + atezolizumab durante 14 días. El punto de tiempo más bajo se refiere a los puntos de tiempo más bajos farmacocinéticos como se ve en la FIG. 26.

FIG. 29: Un gráfico que muestra la fosforilación de CREB en células B a diferentes concentraciones de NECA antes del tratamiento con antagonista del receptor de adenosina y después de 14 días de tratamiento en los puntos de tiempo más bajos, 1.5 horas, 3 horas, 5 horas y 8 horas para un sujeto que recibe CPI-444 solo y un sujeto que recibe terapia combinada de CPI-444 y atezolizumab.

FIG. 30: Un gráfico que muestra la inhibición de la fosforilación de CREB en las células B en relación con la señalización inicial a diferentes concentraciones de NECA después de 14 días de tratamiento con antagonista del receptor de adenosina en los puntos de tiempo más bajos, 1.5 horas, 3 horas, 5 horas y 8 horas para sujetos que recibieron CPI-444 solo (sujeto 100301: 200 mg QD de CPI-444; y sujeto 100303: 100 mg BID de CPI-444) y sujetos que recibieron terapia combinada de CPI-444 y atezolizumab (sujeto 100302: 50 mg BID de CPI-444 + atezolizumab; y sujeto 100402: 50 mg BID de CPI-444 + atezolizumab).

FIG. 31: Un gráfico que muestra la fosforilación de CREB en células T a diferentes concentraciones de NECA en los puntos de tiempo más bajos, 1.5 horas, 3 horas, 5 horas y 8 horas para un sujeto que recibe CPI-444 solo (200 QD de CPI-444 durante 14 días) y un sujeto que recibe terapia combinada de CPI-444 y atezolizumab (50 mg BID de CPI-444 + atezolizumab durante 14 días).

5 FIG. 32: Diseño de ensayo clínico de fase 1/1B. La etapa 1 muestra los objetivos de los biomarcadores para 1) informar la selección y el cronograma de dosis utilizando ensayos farmacodinámicos (pCREB y marcadores de activación inmunitaria) y 2) explorar las relaciones entre la eficacia y los biomarcadores, e.g., la activación inmunitaria en muestras seriadas de sangre periférica y biopsia tumoral. La etapa 2 muestra el diseño de la prueba.

10 FIGS. 33A-33B: CPI-444 bloquea A2AR en sujetos tratados. Se recogió sangre completa el día 1 antes del tratamiento y el día 14 antes y después de la dosis en los puntos de tiempo de 1.5 horas, 3 horas, 5.5 horas y 8 horas. La sangre se activó con un análogo de adenosina (NECA) y posteriormente se tiñó para fosfo-CREB intracelular (pCREB) y marcadores de linaje celular para citometría de flujo. Para cada punto de tiempo del día 14, el porcentaje de inhibición de pCREB inducido por NECA es relativo al valor inicial. La FIG. 33A es un gráfico que muestra la inhibición de pCREB en relación con los niveles iniciales a lo largo del tiempo. Se observó una inhibición completa y sostenida en 7 de 7 pacientes tratados con 100 mg BID de CPI-444 como agente único. Se observó una inhibición variable en las cohortes de 200 mg QD y 50 mg BID. La FIG. 33B muestra la inhibición de pCREB en relación con el valor inicial para diferentes concentraciones plasmáticas de CPI-444. El análisis PK/PD respalda que 100 mg BID es la dosis óptima para las cohortes de expansión de dosis de la etapa 2. La vía A2AR se inhibe completamente con exposiciones a CPI-444 superiores a 2000 ng/mL.

15 FIGS. 34A-34D: Gráficos que muestran el porcentaje de inhibición de pCREB en células B a lo largo del transcurso de 8 horas del día 14. Cada línea representa un solo paciente y cada gráfico representa una dosis diferente utilizada en la etapa 1 del ensayo clínico. La FIG. 34A muestra el porcentaje de inhibición de pCREB en células B en pacientes que recibieron 50 mg BID de CPI-444. La FIG. 34B muestra el porcentaje de inhibición de pCREB en células B en pacientes que recibieron 100 mg BID de CPI-444. La FIG. 34C muestra el porcentaje de inhibición de pCREB en células B en pacientes que recibieron 200 QD de CPI-444. La mayoría de los pacientes de la cohorte de 100 mg BID demuestran una alta inhibición de pCREB en el punto de tiempo más bajo y una inhibición casi completa después de tomar su dosis matutina. La FIG. 34D es un diagrama de puntos que muestra el cambio en el porcentaje de inhibición entre el punto de tiempo más bajo (0 h) y el más alto (3 h). Hay poca fluctuación desde el punto de tiempo más bajo hasta el más alto en el grupo de dosificación de 100 mg BID, lo que hace que 100 mg BID sea una dosis apropiada para la inhibición funcional continua. La dosis de 50 mg BID no es lo suficientemente alta para lograr una inhibición sostenida y la dosis de 200 mg QD alcanza niveles máximos altos, pero no se mantiene en los más bajos ya que el CPI-444 se administra una vez al día.

25 FIGS. 35A-35B: Porcentaje de inhibición de la fosforilación de CREB por los niveles plasmáticos de CPI-444. Cada punto de la FIG. 35A y FIG. 35B representa un único punto de tiempo de un único sujeto. Para niveles plasmáticos superiores a 2,000 ng/mL se observó una inhibición casi completa en las células B (FIG. 35A) y células T CD4+ (FIG. 35B).

30 FIG. 36: La inhibición de pCREB está correlacionada entre las células B y las células T CD4+. Cada punto representa un único punto en el tiempo para un único sujeto. El eje x muestra el porcentaje de inhibición de pCREB en células B y el eje y muestra el porcentaje de inhibición de pCREB en células T CD4+. Existe una fuerte correlación entre la inhibición de las células B y las células T CD4+.

Descripción detallada de la invención

35 La invención queda definida por las reivindicaciones. Cualquier tema que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos. Cualquier referencia en la descripción a métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia o métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal se refiere a los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en los métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia o para su uso en un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal.

50 Definiciones

Si bien en este documento se muestran y describen diversas realizaciones y aspectos de la presente invención, será obvio para los expertos en la materia que dichas realizaciones y aspectos se proporcionan sólo a modo de ejemplo. A los expertos en la materia se les ocurrirán ahora numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención. Se debe entender que se pueden emplear varias alternativas a las realizaciones de la invención descritas en este documento para practicar la invención.

55 Los títulos de las secciones utilizadas en este documento son sólo para fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes del tema descrito.

Las abreviaturas utilizadas en este documento tienen su significado convencional dentro de las artes químicas y biológicas. Las estructuras químicas y fórmulas expuestas en este documento se construyen de acuerdo con las reglas estándar de valencia química conocidas en las artes químicas.

5 Cuando los grupos sustituyentes se especifican mediante sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, e.g., $-\text{CH}_2\text{O}-$ es equivalente a $-\text{OCH}_2-$.

10 El término "alquilo", por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, una cadena carbonada (o carbono) no cíclica lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, o una combinación de las mismas, que puede estar completamente saturada, ser monoinsaturada o poliinsaturada y puede incluir radicales divalentes y multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designado (es decir, C_1 - C_{10} significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos de radicales de hidrocarburos saturados incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, (ciclohexil)metilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Un grupo alquilo insaturado es aquel que tiene uno o más enlaces dobles o triples. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y los homólogos e isómeros superiores. Un alcoxi es un alquilo unido al resto de la molécula a través de un enlace de oxígeno (-O-). Una fracción alquilo puede ser una fracción alquenilo. Una fracción alquilo puede ser una fracción alquinilo. Una fracción alquilo puede estar completamente saturada. Un alquenilo puede incluir más de un doble enlace y/o uno o más triples enlaces además de uno o más dobles enlaces. Un alquinilo puede incluir más de un triple enlace y/o uno o más enlaces dobles además de uno o más enlaces triples.

25 El término "alquileo", por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de un alquilo, como se ejemplifica, pero no se limita a, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Normalmente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferidos en la presente invención aquellos grupos que tienen 10 átomos de carbono o menos. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que generalmente tiene ocho o menos átomos de carbono. El término "alquenileo", por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de un alqueno.

30 El término "heteroalquilo", por sí solo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, una cadena no cíclica estable, lineal o ramificada, o combinaciones de las mismas, que incluye al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo (e.g., O, N, P, Si y S), y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El o los heteroátomos (e.g., O, N, P, S y Si) pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en donde el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH=CH-O-CH}_3$, $-\text{Si(CH}_3\text{)}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$, $-\text{CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{O-CH}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$, y $-\text{CN}$. Pueden ser consecutivos hasta dos o tres heteroátomos, como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-O-Si(CH}_3\text{)}_3$. Una fracción heteroalquilo puede incluir un heteroátomo (e.g., O, N, S, Si o P). Una fracción heteroalquilo puede incluir dos heteroátomos opcionalmente diferentes (e.g., O, N, S, Si o P). Una fracción heteroalquilo puede incluir tres heteroátomos opcionalmente diferentes (e.g., O, N, S, Si o P). Una fracción heteroalquilo puede incluir cuatro heteroátomos opcionalmente diferentes (e.g., O, N, S, Si o P). Una fracción heteroalquilo puede incluir cinco heteroátomos opcionalmente diferentes (e.g., O, N, S, Si o P). Una fracción heteroalquilo puede incluir hasta 8 heteroátomos opcionalmente diferentes (e.g., O, N, S, Si o P). El término "heteroalquenilo", por sí solo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, un heteroalquilo que incluye al menos un doble enlace. Un heteroalquenilo puede incluir opcionalmente más de un doble enlace y/o uno o más triples enlaces además de uno o más dobles enlaces. El término "heteroalquinilo", por sí solo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, un heteroalquilo que incluye al menos un triple enlace. Un heteroalquinilo puede incluir opcionalmente más de un triple enlace y/o uno o más enlaces dobles además de los uno o más triples enlaces.

55 De manera similar, el término "heteroalquileo", por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica, pero no se limita a, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2-$. Para los grupos heteroalquileo, los heteroátomos también pueden ocupar uno o ambos extremos de la cadena (e.g., alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Además, para los grupos de enlace alquileo y heteroalquileo, la dirección en donde se escribe la fórmula del grupo de enlace no implica ninguna orientación del grupo de enlace. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C(O)}_2\text{R}'-$ representa tanto $-\text{C(O)}_2\text{R}'-$ como $-\text{R}'\text{C(O)}_2-$. Como se describió anteriormente, los grupos heteroalquilo, como se usan en este documento, incluyen aquellos grupos que están unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo, tal como $-\text{C(O)R}'$, $-\text{C(O)NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$ y/o $-\text{SO}_2\text{R}'$. Cuando se menciona "heteroalquilo", seguido de menciones de grupos heteroalquilo específicos, tales como $-\text{NR}'\text{R}'$ o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y $-\text{NR}'\text{R}'$ no son redundantes ni mutuamente excluyentes. Más bien, se mencionan los grupos heteroalquilo específicos para agregar claridad. Por lo tanto,

el término "heteroalquilo" no debe interpretarse en este documento como excluyente de grupos heteroalquilo específicos, tales como -NR'R" o similares.

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí solos o en combinación con otros términos, significan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas no aromáticas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente, en donde los carbonos que forman el anillo o anillos no necesariamente necesitan estar unidos a un hidrógeno debido a que todas las valencias de carbono participan en enlaces con átomos que no son hidrógeno. Además, para el heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en donde el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, 3-hidroxi-ciclobut-3-enil-1,2-diona, 1H-1,2,4-triazolil-5(4H)-ona, 4H-1,2,4-triazolilo y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares. Un "cicloalquileno" y un "heterocicloalquileno", solos o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un cicloalquilo y heterocicloalquilo, respectivamente. Una fracción heterocicloalquilo puede incluir un heteroátomo de anillo (e.g., O, N, S, Si o P). Una fracción heterocicloalquilo puede incluir dos heteroátomos de anillo opcionalmente diferentes (e.g., O, N, S, Si o P). Una fracción heterocicloalquilo puede incluir tres heteroátomos de anillo opcionalmente diferentes (e.g., O, N, S, Si o P). Una fracción heterocicloalquilo puede incluir cuatro heteroátomos de anillo opcionalmente diferentes (e.g., O, N, S, Si o P). Una fracción heterocicloalquilo puede incluir cinco heteroátomos de anillo opcionalmente diferentes (e.g., O, N, S, Si o P). Una fracción heterocicloalquilo puede incluir hasta 8 heteroátomos de anillo opcionalmente diferentes (e.g., O, N, S, Si o P).

Los términos "halo" o "halógeno", por sí solos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos como "haloalquilo" incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo(C₁-C₄)" incluye, pero no se limita a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término "acilo" significa, a menos que se indique lo contrario, -C(O)R donde R es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente hidrocarbonado aromático poliinsaturado, que puede ser un solo anillo o múltiples anillos (preferiblemente de 1-3 anillos) que están fusionados entre sí (es decir, un arilo de anillo fusionado) o unidos covalentemente. Un arilo de anillo fusionado se refiere a múltiples anillos fusionados entre sí, donde al menos uno de los anillos fusionados es un anillo arilo. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen al menos un heteroátomo tal como N, O o S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Por lo tanto, el término "heteroarilo" incluye grupos heteroarilo de anillo fusionado (es decir, anillos múltiples fusionados entre sí en los que al menos uno de los anillos fusionados es un anillo heteroaromático). Un heteroarileno con anillo fusionado en 5,6 se refiere a dos anillos fusionados entre sí, en donde un anillo tiene 5 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y en donde al menos un anillo es un anillo heteroarilo. De manera similar, un heteroarileno con anillo fusionado en 6,6 se refiere a dos anillos fusionados entre sí, en donde un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y en donde al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Y un heteroarileno de anillo fusionado en 6,5 se refiere a dos anillos fusionados entre sí, en donde un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 5 miembros, y en donde al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Un grupo heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de un carbono o un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables que se describen a continuación. Un "arileno" y un "heteroarileno", solos o como parte de otro sustituyente, significan un radical divalente derivado de un arilo y un heteroarilo, respectivamente. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tienilo, furanilo, indolilo, benzoxadiazolilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, tianaftanilo, pirrolopiridinilo, indazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, piridopirazinilo, quinazolinonilo, benzoisoxazolilo, imidazopiridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofenilo, fenilo, naftilo, bifenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furiltienilo, piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, isoquinolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzotiadiazolilo, isotiazolilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo o quinolilo. Los ejemplos anteriores pueden ser radicales sustituidos o no sustituidos y los radicales divalentes de cada ejemplo de heteroarilo anterior son ejemplos no limitantes de heteroarileno. Una fracción heteroarilo puede incluir un heteroátomo de anillo (e.g., O, N o S). Una fracción heteroarilo puede incluir dos heteroátomos de anillo opcionalmente diferentes (e.g., O, N o S). Una fracción heteroarilo puede incluir tres heteroátomos de anillo opcionalmente diferentes (e.g., O, N o S). Una fracción heteroarilo puede incluir cuatro heteroátomos de

anillo opcionalmente diferentes (e.g., O, N o S). Una fracción heteroarilo puede incluir cinco heteroátomos de anillo opcionalmente diferentes (e.g., O, N o S). Una fracción arilo puede tener un solo anillo. Una fracción arilo puede tener dos anillos opcionalmente diferentes. Una fracción arilo puede tener tres anillos opcionalmente diferentes. Una fracción arilo puede tener cuatro anillos opcionalmente diferentes. Una fracción heteroarilo puede tener un anillo. Una fracción heteroarilo puede tener dos anillos opcionalmente diferentes. Una fracción heteroarilo puede tener tres anillos opcionalmente diferentes. Una fracción heteroarilo puede tener cuatro anillos opcionalmente diferentes. Una fracción heteroarilo puede tener cinco anillos opcionalmente diferentes.

Un anillo fusionado heterocicloalquil-arilo es un arilo fusionado a un heterocicloalquilo. Un anillo fusionado heterocicloalquil-heteroarilo es un heteroarilo fusionado a un heterocicloalquilo. Un anillo fusionado heterocicloalquil-cicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado a un cicloalquilo. Un anillo fusionado heterocicloalquil-heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado a otro heterocicloalquilo. El heterocicloalquil-arilo de anillo fusionado, el heterocicloalquil-heteroarilo de anillo fusionado, el heterocicloalquil-cicloalquilo de anillo fusionado o el heterocicloalquil-heterocicloalquilo de anillo fusionado pueden cada uno independientemente no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos en este documento.

El término "oxo", como se utiliza en este documento, significa un oxígeno que está doblemente enlazado a un átomo de carbono.

El término "alquilsulfonilo", como se utiliza en este documento, significa una fracción que tiene la fórmula $-S(O_2)-R'$, donde R' es un grupo alquilo sustituido o no sustituido como se definió anteriormente. R' puede tener un número específico de carbonos (e.g., alquilsulfonilo " C_1-C_4 ").

Cada uno de los términos anteriores (e.g., "alquilo", "heteroalquilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo" y "heteroarilo") incluye formas sustituidas y no sustituidas del radical indicado. A continuación, se proporcionan los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluidos aquellos grupos a los que a menudo se hace referencia como alquileo, alqueno, heteroalquileo, heteroalqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno y heterocicloalqueno) pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados entre, pero sin limitarse a, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-halógeno$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR'R'''$, $-NR'C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR'R''$, $-ONR'R''$, $-NR'C=(O)NR'NR'R''''$, $-CN$, $-NO_2$, en un número que va de cero a $(2m'+1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R' , R'' , R''' y R'''' se refieren cada uno de ellos preferiblemente de forma independiente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo (e.g., arilo sustituido con 1-3 halógenos) sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R , por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente, al igual que cada grupo R' , R'' , R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, $-NR'R''$ incluye, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la discusión anterior sobre sustituyentes, un experto en la materia entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de los grupos hidrógeno, tal como haloalquilo (e.g., $-CF_3$ y $-CH_2CF_3$) y acilo (e.g., $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$, y similares).

De manera similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan, por ejemplo, entre: $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-halógeno$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR'R'''$, $-NR'C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR'R''$, $-ONR'R''$, $-NR'C=(O)NR'NR'R''''$, $-CN$, $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoroalcoxi (C_1-C_4) y fluoroalquilo (C_1-C_4), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R' , R'' , R''' y R'''' se seleccionan preferiblemente independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R , por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente, al igual que cada uno de los grupos R' , R'' , R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos.

Se pueden unir opcionalmente dos o más sustituyentes para formar grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Estos llamados sustituyentes formadores de anillo normalmente, aunque no necesariamente, se encuentran unidos a una estructura de base cíclica. En una realización, los sustituyentes formadores de anillo están unidos a miembros adyacentes de la estructura base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillo unidos a miembros adyacentes de una estructura de base cíclica crean una estructura de anillo fusionado. En otra realización, los sustituyentes formadores de anillo están unidos a un solo miembro de

la estructura base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillo unidos a un solo miembro de una estructura de base cíclica crean una estructura espirocíclica. En otra realización más, los sustituyentes formadores de anillo están unidos a miembros no adyacentes de la estructura base.

- 5 Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden formar opcionalmente un anillo de la fórmula $-TC(O)-(CRR')_q-U-$, donde T y U son independientemente $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$, o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula $-A-(CH_2)_r-$ B-, donde A y B son independientemente $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$, o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede ser
10 opcionalmente reemplazado por un enlace doble. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula $-(CRR')_s-X'-$ $(C''R''R''')$ _d-, donde s y d son independientemente números enteros de 0 a 3, y X' es $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-S(O)_2NR'-$. Los sustituyentes R, R', R'', y R''' se seleccionan preferiblemente independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido,
15 cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

Tal como se utilizan en este documento, los términos "heteroátomo" o "heteroátomo de anillo" incluyen oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P) y silicio (Si).

- 20 Un "grupo sustituyente", como se utiliza en este documento, significa un grupo seleccionado entre las siguientes fracciones:

(A) oxo, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido y

- 25 (B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(i) oxo, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo
30 no sustituido, heteroarilo no sustituido y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(a) oxo, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo
35 no sustituido, heteroarilo no sustituido y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre: oxo, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido.
40

Un "sustituyente de tamaño limitado" o "grupo sustituyente de tamaño limitado", como se usa en este documento, significa un grupo seleccionado de todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en donde cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C_1-C_{20} sustituido o no sustituido,
45 cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada arilo sustituido o no sustituido es un arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, y cada heteroarilo sustituido o no sustituido es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

- 50 Un "sustituyente inferior" o "grupo sustituyente inferior", como se utiliza en este documento, significa un grupo seleccionado de todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en donde cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C_3-C_7 sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido, cada arilo sustituido o no sustituido es un arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, y cada heteroarilo sustituido o no sustituido es heteroarilo de 5 a 9 miembros sustituido o no sustituido.
55

En algunas realizaciones, cada grupo sustituido descrito en los compuestos de este documento está sustituido con al menos un grupo sustituyente. Más específicamente, en algunas realizaciones, cada alquilo sustituido, heteroalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, alquileno sustituido, heteroalquileno sustituido, cicloalquileno sustituido, heterocicloalquileno sustituido, arileno sustituido y/o heteroarileno sustituido descritos en los compuestos de este documento están sustituidos con al menos un grupo sustituyente. En otras realizaciones, al menos uno o todos estos grupos están sustituidos con al menos un grupo sustituyente de tamaño limitado. En otras realizaciones, al menos uno o todos estos grupos están sustituidos con al menos un grupo sustituyente inferior.

En otras realizaciones de los compuestos de este documento, cada alquilo sustituido o no sustituido puede ser un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada arilo sustituido o no sustituido es un arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y/o cada heteroarilo sustituido o no sustituido es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones de los compuestos de este documento, cada alquileno sustituido o no sustituido es un alquileno C₁-C₂₀, sustituido o no sustituido, cada heteroalquileno de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquileno sustituido o no sustituido es un cicloalquileno C₃-C₈ sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquileno sustituido o no sustituido es un heterocicloalquileno de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada arileno sustituido o no sustituido es un arileno C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y/o cada heteroarileno sustituido o no sustituido es un heteroarileno de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido, cada arilo sustituido o no sustituido es un arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y/o cada heteroarilo sustituido o no sustituido es heteroarilo de 5 a 9 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, cada alquileno sustituido o no sustituido es un alquileno C₁-C₈ sustituido o no sustituido, cada heteroalquileno sustituido o no sustituido es un heteroalquileno de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquileno sustituido o no sustituido es un cicloalquileno C₃-C₇ sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquileno sustituido o no sustituido es un heterocicloalquileno de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido, cada arileno sustituido o no sustituido es un arileno C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y/o cada heteroarileno sustituido o no sustituido es un heteroarileno de 5 a 9 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el compuesto es una especie química establecida en la sección de Ejemplos, figuras o tablas a continuación.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en este documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funciones relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funciones relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, hidroyódico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como el acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunónico y similares (véase, e.g., Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funciones tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido. Otros vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la materia son adecuados para la presente invención. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos que las formas de base libre correspondientes. En otros casos, la preparación puede ser un polvo liofilizado en 1 mM-50 mM de histidina, 0.1 %-2 % de sacarosa, 2 %-7 % de manitol en un intervalo de pH de 4.5 a 5.5, que se combina con un tampón antes de su uso.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como sales, tal como con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye dichas sales. Los ejemplos de dichas sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (e.g., (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos, incluidas mezclas racémicas),

succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos como el ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

5 Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares.

10 Se divulgan en el presente documento agentes (e.g., compuestos, fármacos, agentes terapéuticos) que pueden estar en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en este documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas seleccionadas para proporcionar los agentes finales (e.g., compuestos, fármacos, agentes terapéuticos). Además, los profármacos se pueden convertir en agentes (e.g., compuestos, fármacos, agentes terapéuticos) mediante métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*. Los profármacos descritos en este documento incluyen compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas seleccionadas para proporcionar agentes (e.g., compuestos, fármacos, agentes terapéuticos) a un sistema biológico (e.g., en un sujeto).

15 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluidas formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y están destinadas a estar dentro del
20 alcance de la presente invención.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sal" se refiere a sales ácidas o básicas de los compuestos utilizados en los métodos de la presente invención. Ejemplos ilustrativos de sales aceptables son sales de ácidos minerales (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares), sales de ácidos orgánicos (ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico y similares), sales de amonio cuaternario (yoduro de metilo, yoduro de etilo y similares).

30 Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos o quirales) o dobles enlaces; los enantiómeros, racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, formas estereoisométricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos, e isómeros individuales están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención no incluyen aquellos que se sabe en la técnica que son demasiado inestables para sintetizarlos y/o aislarlos. La presente invención pretende incluir compuestos en formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (R)- y (S)-, o (D)- y (L)-, pueden prepararse utilizando sintonos quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z.

Tal como se utiliza en este documento, el término "isómeros" se refiere a compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y, por lo tanto, el mismo peso molecular, pero que difieren con respecto a la disposición estructural o configuración de los átomos.

40 El término "tautómero", como se utiliza en este documento, se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra.

Será evidente para un experto en la materia que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas, estando todas estas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la invención.

45 A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura, es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

50 A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las estructuras actuales excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido en ^{13}C - o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención.

55 Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, como, por ejemplo, el tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radiactivos o no, quedan comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

El símbolo "~~~~" denota el punto de unión de una fracción química al resto de una molécula o fórmula química.

En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en este documento puede incluir múltiples instancias de R^2 y/u otras variables. En tales realizaciones, cada variable puede opcionalmente ser diferente y estar etiquetada apropiadamente para distinguir cada grupo para mayor claridad. Por ejemplo, donde cada R^2 es diferente, se les puede denominar, por ejemplo, como $R^{2,1}$, $R^{2,2}$, $R^{2,3}$, y/o $R^{2,4}$ respectivamente, donde la definición de R^2 es asumido por $R^{2,1}$, $R^{2,2}$, $R^{2,3}$, y/o $R^{2,4}$. Las variables utilizadas dentro de una definición de R^2 y/u otras variables que aparecen en múltiples instancias y son diferentes pueden etiquetarse similarmente de manera apropiada para distinguir cada grupo para mayor claridad. En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto descrito en este documento (e.g., en un aspecto, realización, ejemplo, reivindicación, tabla, esquema, dibujo o figura).

Los términos "un" o "uno, una", tal como se utilizan en este documento, significan uno o más. Además, la frase "sustituido con un [uno, una]", como se utiliza en este documento, significa que el grupo especificado puede estar sustituido con uno o más de cualquiera o todos los sustituyentes nombrados. Por ejemplo, cuando un grupo, como un grupo alquilo o heteroarilo, está "sustituido con un alquilo C_1 - C_{20} no sustituido, o heteroalquilo no sustituido de 2 a 20 miembros", el grupo puede contener uno o más alquilos no sustituidos C_1 - C_{20} , y/o uno o más heteroalquilos no sustituidos de 2 a 20 miembros.

Cuando una fracción está sustituida con un sustituyente R, el grupo puede denominarse "sustituido con R". Cuando una fracción está sustituida con R, la fracción está sustituida con al menos un sustituyente R y cada sustituyente R es opcionalmente diferente. Por ejemplo, cuando una fracción en este documento está sustituida o no sustituida con R^{12} , una pluralidad de sustituyentes con R^{12} pueden estar unidos a la fracción alquilo donde cada sustituyente con R^{12} es opcionalmente diferente. Cuando una fracción sustituida con R se sustituye con una pluralidad de sustituyentes R, cada uno de los sustituyentes R se puede diferenciar en este documento utilizando un símbolo prima (') tal como R', R'', etc. Por ejemplo, cuando una fracción es alquilo sustituido o no sustituido con R^{12} , y la fracción está sustituida con una pluralidad de sustituyentes R^{12} , la pluralidad de sustituyentes R^{12} pueden diferenciarse como $R^{12'}$, $R^{12''}$, $R^{12'''}$, etc. En realizaciones, la pluralidad de sustituyentes R es 3. En realizaciones, la pluralidad de sustituyentes R es 2.

En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en este documento puede incluir múltiples instancias de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y/u otras variables. En tales realizaciones, cada variable puede opcionalmente ser diferente y estar etiquetada apropiadamente para distinguir cada grupo para mayor claridad. Por ejemplo, donde cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , y/o R^{14} , es diferente, se les puede denominar, por ejemplo, como $R^{1,1}$, $R^{1,3}$, $R^{1,4}$, $R^{2,1}$, $R^{2,2}$, $R^{2,3}$, $R^{2,4}$, $R^{3,1}$, $R^{3,2}$, $R^{3,3}$, $R^{3,4}$, $R^{4,1}$, $R^{4,2}$, $R^{4,3}$, $R^{4,4}$, $R^{5,1}$, $R^{5,2}$, $R^{5,3}$, $R^{5,4}$, $R^{6,1}$, $R^{6,2}$, $R^{6,3}$, $R^{6,4}$, $R^{7,1}$, $R^{7,2}$, $R^{7,3}$, $R^{7,4}$, $R^{9,1}$, $R^{9,2}$, $R^{9,3}$, $R^{9,4}$, $R^{10,1}$, $R^{10,2}$, $R^{10,3}$, $R^{10,4}$, $R^{11,1}$, $R^{11,2}$, $R^{11,3}$, $R^{11,4}$, $R^{12,1}$, $R^{12,2}$, $R^{12,3}$, $R^{12,4}$, $R^{13,1}$, $R^{13,2}$, $R^{13,3}$, $R^{13,4}$, $R^{14,1}$, $R^{14,2}$, $R^{14,3}$, y/o $R^{14,4}$, respectivamente, donde la definición de R^1 es asumida por $R^{1,1}$, $R^{1,2}$, $R^{1,3}$, y/o $R^{1,4}$, la definición de R^2 es asumida por $R^{2,1}$, $R^{2,2}$, $R^{2,3}$, y/o $R^{2,4}$, la definición de R^3 es asumida por $R^{3,1}$, $R^{3,2}$, $R^{3,3}$, y/o $R^{3,4}$, la definición de R^4 es asumida por $R^{4,1}$, $R^{4,2}$, $R^{4,3}$, y/o $R^{4,4}$, la definición de R^5 es asumida por $R^{5,1}$, $R^{5,2}$, $R^{5,3}$, y/o $R^{5,4}$, la definición de R^6 es asumida por $R^{6,1}$, $R^{6,2}$, $R^{6,3}$, y/o $R^{6,4}$, la definición de R^7 es asumida por $R^{7,1}$, $R^{7,2}$, $R^{7,3}$, y/o $R^{7,4}$, la definición de R^9 es asumida por $R^{9,1}$, $R^{9,2}$, $R^{9,3}$, y/o $R^{9,4}$, la definición de R^{10} es asumida por $R^{10,1}$, $R^{10,2}$, $R^{10,3}$, y/o $R^{10,4}$, la definición de R^{11} es asumida por $R^{11,1}$, $R^{11,2}$, $R^{11,3}$, y/o $R^{11,4}$, la definición de R^{12} es asumida por $R^{12,1}$, $R^{12,2}$, $R^{12,3}$ y/o $R^{12,4}$ la definición de R^{13} es asumida por $R^{13,1}$, $R^{13,2}$, $R^{13,3}$, y/o $R^{13,4}$, la definición de R^{14} es asumida por $R^{14,1}$, $R^{14,2}$, $R^{14,3}$, y/o $R^{14,4}$. Las variables utilizadas dentro de una definición de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y/o R^{14} , y/u otras variables que aparecen en múltiples instancias y son diferentes pueden similarmente etiquetarse de manera apropiada para distinguir cada grupo para mayor claridad.

Las descripciones de los compuestos de la presente invención están limitadas por los principios de enlace químico conocidos por los expertos en la materia. En consecuencia, cuando un grupo puede ser sustituido por uno o más de varios sustituyentes, dichas sustituciones se seleccionan de modo que cumplan con los principios de enlace químico y para producir compuestos que no sean inherentemente inestables y/o que una persona con conocimientos ordinarios en la materia considere que es probable que sean inestables en condiciones ambientales, tales como condiciones acuosas, neutras y varias condiciones fisiológicas conocidas. Por ejemplo, un heterocicloalquilo o heteroarilo se une al resto de la molécula a través de un heteroátomo de anillo de acuerdo con los principios de enlace químico conocidos por los expertos en la materia, evitando así compuestos inherentemente inestables.

Los anticuerpos son moléculas grandes y complejas (peso molecular de ~150,000 aproximadamente 1320 aminoácidos) con una estructura interna intrincada. Una molécula de anticuerpo natural contiene dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, cada par tiene una cadena ligera y una cadena pesada. Cada cadena ligera y cadena pesada a su vez consta de dos regiones: una región variable ("V") involucrada en la unión del antígeno objetivo, y una región constante ("C") que interactúa con otros componentes del sistema inmunológico. Las regiones variables de la cadena ligera y pesada se unen en el espacio tridimensional para formar una región variable que se une al antígeno (por ejemplo, un receptor en la superficie de una célula). Dentro de cada región variable de cadena ligera o pesada, hay tres segmentos cortos (con un promedio de 10 aminoácidos de longitud) llamados regiones determinantes de complementariedad ("CDR"). Las seis CDR en un dominio

variable de anticuerpo (tres de la cadena ligera y tres de la cadena pesada) se pliegan juntas en un espacio tridimensional para formar el sitio de unión del anticuerpo real que se acopla al antígeno objetivo. La posición y la longitud de las CDR han sido definidas con precisión por Kabat, E. et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S. Department of Health and Human Services, 1983, 1987. La parte de una región variable que no está contenida en las CDR se denomina marco ("FR"), que forma el entorno para las CDR.

El término "anticuerpo" se utiliza según su significado comúnmente conocido en la técnica. Tal como se utiliza en este documento, "anticuerpo" también puede referirse al fragmento de unión al antígeno del mismo. Los anticuerpos existen, e.g., como inmunoglobulinas intactas o como un número de fragmentos bien caracterizados producidos por digestión con diversas peptidasas. Por lo tanto, por ejemplo, la pepsina digiere un anticuerpo debajo de los enlaces disulfuro en la región bisagra para producir $F(ab)_2$, un dímero de Fab que es a su vez una cadena ligera unida a V_H-C_{H1} por un enlace disulfuro. El $F(ab)_2$ puede reducirse en condiciones suaves para romper el enlace disulfuro en la región bisagra, convirtiendo así el dímero de $F(ab)_2$ en un monómero de Fab'. El monómero de Fab' es esencialmente Fab con parte de la región bisagra (véase *Fundamental Immunology* (Paul ed., 3d ed. 1993). Si bien varios fragmentos de anticuerpos se definen en términos de la digestión de un anticuerpo intacto, una persona experta apreciará que dichos fragmentos pueden sintetizarse *de novo* ya sea químicamente o utilizando la metodología del ADN recombinante. Por lo tanto, el término anticuerpo, tal como se utiliza en el presente documento, también incluye fragmentos de anticuerpos producidos mediante la modificación de anticuerpos completos o aquellos sintetizados *de novo* utilizando metodologías de ADN recombinante (e.g., Fv de cadena simple) o aquellos identificados utilizando bibliotecas de presentación en fagos (véase, e.g., McCafferty et al., *Nature* 348: 552-554 (1990)).

Un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) es típicamente una proteína de fusión de las regiones variables de las cadenas pesada (VH) y ligera (VL) de las inmunoglobulinas, conectadas con un péptido enlazador corto de 10 a aproximadamente 25 aminoácidos. El enlazador generalmente puede ser rico en glicina para mayor flexibilidad, así como en serina o treonina para mayor solubilidad. El enlazador puede conectar el extremo N de VH con el extremo C de VL, o viceversa.

Para la preparación de anticuerpos monoclonales o policlonales, se puede utilizar cualquier técnica conocida en la materia (véase, e.g., Kohler y Milstein, *Nature* 256: 495-497 (1975); Kozbor et al., *Immunology Today* 4: 72 (1983); Cole et al., págs. 77-96 en *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy* (1985)). Los anticuerpos "monoclonales" (mAb) se refieren a anticuerpos derivados de un solo clon. Técnicas para la producción de anticuerpos de cadena sencilla (patente de los Estados Unidos n.º 4,946,778) pueden adaptarse para producir anticuerpos contra polipéptidos de esta invención. Además, se pueden utilizar ratones transgénicos u otros organismos tal como otros mamíferos para expresar anticuerpos humanizados. Alternativamente, la tecnología de presentación en fagos se puede utilizar para identificar anticuerpos y fragmentos Fab heteroméricos que se unen específicamente a antígenos seleccionados (véase, e.g., McCafferty et al., *Nature* 348: 552-554 (1990); Marks et al., *Biotechnology* 10: 779-783 (1992)).

El epítipo de un mAb es la región de su antígeno a la que se une el mAb. Dos anticuerpos se unen al mismo epítipo o a uno superpuesto si cada uno inhibe competitivamente (bloquea) la unión del otro al antígeno. Es decir, un exceso de 1x, 5x, 10x, 20x o 100x de un anticuerpo inhibe la unión del otro en al menos un 30 % pero preferiblemente en un 50 %, 75 %, 90 % o incluso 99 %, medido en un ensayo de unión competitiva (véase, e.g., Junghans et al., *Cancer Res.* 50: 1495, 1990). Alternativamente, dos anticuerpos tienen el mismo epítipo si esencialmente todas las mutaciones de aminoácidos en el antígeno que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro. Dos anticuerpos tienen epítopos superpuestos si algunas mutaciones de aminoácidos que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro.

Para la preparación de anticuerpos adecuados de la invención y para su uso de acuerdo con la invención, e.g., anticuerpos recombinantes, monoclonales o policlonales, se pueden utilizar muchas técnicas conocidas en el arte (véase, e.g., Kohler y Milstein, *Nature* 256: 495-497 (1975); Kozbor et al., *Immunology Today* 4: 72 (1983); Cole et al., págs. 77-96 en *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc. (1985); Coligan, *Current Protocols in Immunology* (1991); Harlow y Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual* (1988); y Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice* (2d ed., 1986)). Los genes que codifican las cadenas pesadas y ligeras de un anticuerpo de interés se pueden clonar a partir de una célula, e.g., los genes que codifican un anticuerpo monoclonal se pueden clonar a partir de un hibridoma y utilizar para producir un anticuerpo monoclonal recombinante. También se pueden crear bibliotecas de genes que codifican cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos monoclonales a partir de hibridomas o células plasmáticas. Las combinaciones aleatorias de los productos de los genes de cadena pesada y ligera generan un gran grupo de anticuerpos con diferente especificidad antigénica (véase, e.g., Kuby, *Immunology* (3rd ed. 1997)). Técnicas para la producción de anticuerpos de cadena sencilla o anticuerpos recombinantes (patente de los Estados Unidos n.º 4,946,778, patente de Estados Unidos n.º 4,816,567) pueden adaptarse para producir anticuerpos contra polipéptidos de esta invención. Además, se pueden utilizar ratones transgénicos u otros organismos como otros mamíferos para expresar anticuerpos humanizados o humanos (véase, e.g., las patentes de los Estados Unidos n.º 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,661,016, Marks et al., *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992); Lonberg et al., *Nature* 368: 856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368: 812-13 (1994); Fishwild et al., *Nature*

Biotechnology 14: 845-51 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnology* 14: 826 (1996); y Lonberg & Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995)). Alternativamente, la tecnología de presentación en fagos se puede utilizar para identificar anticuerpos y fragmentos Fab heteroméricos que se unen específicamente a antígenos seleccionados (véase, e.g., McCafferty et al., *Nature* 348: 552-554 (1990); Marks et al., *Biotechnology* 10: 779-783 (1992)). Los anticuerpos también pueden hacerse biespecíficos, es decir, capaces de reconocer dos antígenos diferentes (véase, e.g., el documento WO 93/08829, Traunecker et al., *EMBO J.* 10:3655-3659 (1991); y Suresh et al., *Methods in Enzymology* 121: 210 (1986)). Los anticuerpos también pueden ser heteroconjugados, e.g., dos anticuerpos unidos covalentemente, o inmunotoxinas (véase, e.g., la patente de los Estados Unidos n.º 4,676,980, el documento WO 91/00360; el documento WO 92/200373; y el documento EP 03089).

Los métodos para humanizar o primatizar anticuerpos no humanos son bien conocidos en la técnica (e.g., patentes de los Estados Unidos n.º 4,816,567; 5,530,101; 5,859,205; 5,585,089; 5,693,761; 5,693,762; 5,777,085; 6,180,370; 6,210,671; y 6,329,511; el documento WO 87/02671; solicitud de patente europea 0173494; Jones et al. (1986) *Nature* 321: 522; y Verhoyen et al., (1988) *Science* 239: 1534). Los anticuerpos humanizados se describen además en, e.g., Winter and Milstein (1991) *Nature* 349: 293. Generalmente, un anticuerpo humanizado tiene uno o más residuos de aminoácidos introducidos en él desde una fuente que no es humana. Estos residuos de aminoácidos no humanos a menudo se denominan residuos de importación, que normalmente se toman de un dominio variable de importación. La humanización se puede realizar esencialmente siguiendo el método de Winter y colaboradores (véase, e.g., Morrison et al., *PNAS USA*, 81: 6851-6855 (1984), Jones et al., *Nature* 321: 522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332: 323-327 (1988); Morrison and Oi *Adv. Immunol.* 44: 65-92 (1988), Verhoeyen et al., *Science* 239: 1534-1536 (1988) y Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2: 593-596 (1992), Padlan, *Molec. Immun.*, 28: 489-498 (1991); Padlan, *Molec. Immun.*, 31(3): 169-217 (1994), sustituyendo las CDR de roedores o las secuencias de CDR por las secuencias correspondientes de un anticuerpo humano. Por consiguiente, dichos anticuerpos humanizados son anticuerpos quiméricos (patente de los Estados Unidos n.º 4,816,567), en donde sustancialmente menos de un dominio variable humano intacto ha sido sustituido por la secuencia correspondiente de una especie no humana. En la práctica, los anticuerpos humanizados son típicamente anticuerpos humanos en los que algunos residuos de CDR y posiblemente algunos residuos de FR están sustituidos por residuos de sitios análogos en anticuerpos de roedores. Por ejemplo, los polinucleótidos que comprenden una primera secuencia que codifica regiones marco de inmunoglobulina humanizada y un segundo conjunto de secuencias que codifica las regiones determinantes de complementariedad de inmunoglobulina deseadas se pueden producir sintéticamente o combinando segmentos de ADNc y ADN genómicos apropiados. Las secuencias de ADN de la región constante humana se pueden aislar de acuerdo con procedimientos bien conocidos a partir de una variedad de células humanas.

Un "anticuerpo quimérico" es una molécula de anticuerpo en donde (a) la región constante, o una porción de la misma, se altera, reemplaza o intercambia de modo que el sitio de unión del antígeno (región variable) está vinculado a una región constante de una clase, función efectora y/o especie diferente o alterada, o una molécula completamente diferente que confiere nuevas propiedades al anticuerpo quimérico, e.g., una enzima, toxina, hormona, factor de crecimiento, fármaco, etc.; o (b) la región variable, o una porción de la misma, se altera, reemplaza o intercambia con una región variable que tiene una especificidad de antígeno diferente o alterada. Los anticuerpos preferidos de, y para uso según la invención, incluyen anticuerpos monoclonales humanizados y/o quiméricos.

Las técnicas para conjugar agentes terapéuticos con anticuerpos son bien conocidas (véase, e.g., Arnon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy", en *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy*, Reisfeld et al. (eds.), págs. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies for Drug Delivery" en *Controlled Drug Delivery* (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), págs. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review" en *Monoclonal Antibodies '84: Biological and Clinical Applications*, Pinchera et al. (eds.), págs. 475-506 (1985); y Thorpe et al., "The Preparation and Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates", *Immunol. Rev.*, 62: 119-58 (1982)). Tal como se utiliza en este documento, el término "conjugado anticuerpo-fármaco" o "ADC" se refiere a un agente terapéutico conjugado o unido covalentemente de otro modo a un anticuerpo. Un "agente terapéutico", como se menciona en este documento, es una composición útil para tratar o prevenir una enfermedad como el cáncer.

La frase "se une específicamente (o selectivamente)" a un anticuerpo o "específicamente inmunorreactivo (o selectivamente) con", cuando se refiere a una proteína o péptido, se refiere a una reacción de unión que determina la presencia de la proteína, a menudo en una población heterogénea de proteínas y otros productos biológicos. De este modo, en condiciones de inmunoensayo designadas, los anticuerpos especificados se unen a una proteína particular al menos dos veces el fondo y, más típicamente, más de 10 a 100 veces el fondo. La unión específica a un anticuerpo en tales condiciones requiere un anticuerpo seleccionado por su especificidad para una proteína particular. Por ejemplo, se pueden seleccionar anticuerpos policlonales para obtener sólo un subconjunto de anticuerpos que sean específicamente inmunorreactivos con el antígeno seleccionado y no con otras proteínas. Esta selección se puede lograr eliminando los anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con otras moléculas. Se pueden utilizar diversos formatos de inmunoensayo para seleccionar anticuerpos específicamente inmunorreactivos con una proteína particular. Por ejemplo, los inmunoensayos ELISA en fase

sólida se utilizan rutinariamente para seleccionar anticuerpos específicamente inmunorreactivos con una proteína (véase, e.g., Harlow y Lane, Using Antibodies, A Laboratory Manual (1998) para obtener una descripción de los formatos y condiciones de inmunoensayo que pueden utilizarse para determinar la inmunorreactividad específica).

5 Un "ligando" se refiere a un agente, e.g., un polipéptido u otra molécula, capaz de unirse a un receptor.

"Poner en contacto" se utiliza de acuerdo con su significado corriente y simple y se refiere al proceso de permitir que al menos dos especies distintas (e.g., compuestos químicos que incluyen biomoléculas o células) se vuelvan lo suficientemente próximas para reaccionar, interactuar o tocarse físicamente. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que el producto de reacción resultante se puede producir directamente a partir de una
10 reacción entre los reactivos añadidos o a partir de un intermedio de uno o más de los reactivos añadidos que se pueden producir en la mezcla de reacción.

El término "poner en contacto" puede incluir permitir que dos especies reaccionen, interactúen o se toquen físicamente, en donde las dos especies pueden ser, por ejemplo, una composición farmacéutica como la proporcionada en este documento y una célula o un agente de detección de pCREB como se describe en este
15 documento y un antígeno pCREB. En algunas realizaciones, el contacto incluye, por ejemplo, permitir que una composición farmacéutica como se describe en este documento interactúe con una célula o un paciente. En otras realizaciones, el contacto incluye, por ejemplo, permitir que un agente de detección de pCREB como se describe en este documento interactúe con un antígeno pCREB.

Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se utilizan indistintamente en este documento para referirse a un polímero de residuos de aminoácidos, en donde el polímero puede, en algunas realizaciones, estar conjugado con una fracción que no consiste en aminoácidos. Los términos se aplican a polímeros de aminoácidos en los que uno o más residuos de aminoácidos son miméticos químicos artificiales de un aminoácido natural correspondiente, así como a polímeros de aminoácidos naturales y polímeros de aminoácidos no naturales. Una "proteína de fusión" se refiere a una proteína quimérica que codifica dos o más
20 secuencias de proteínas separadas que se expresan de forma recombinante como una única fracción.

El término "peptidilo" y "fracción peptidilo" significa un péptido monovalente.

El término "aminoácido" se refiere a aminoácidos naturales y sintéticos, así como a análogos de aminoácidos y miméticos de aminoácidos que funcionan de manera similar a los aminoácidos naturales. Los aminoácidos naturales son aquellos codificados por el código genético, así como aquellos aminoácidos que se modifican posteriormente, e.g., hidroxiprolina, γ -carboxiglutamato y O-fosfoserina. Los análogos de aminoácidos se refieren a compuestos que tienen la misma estructura química básica que un aminoácido natural, es decir, un carbono α que está unido a un hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo amino y un grupo R, e.g., homoserina, norleucina, sulfóxido de metionina, metilsulfonio de metionina. Estos análogos tienen grupos R modificados (e.g., norleucina) o cadenas principales de péptidos modificados, pero conservan la misma estructura química básica que un aminoácido natural. Los miméticos de aminoácidos se refieren a compuestos químicos que tienen una estructura diferente de la estructura química general de un aminoácido, pero que funcionan de manera similar a un aminoácido natural. Los términos "aminoácido de origen no natural" y "aminoácido no natural" se refieren a análogos de aminoácidos, aminoácidos sintéticos y miméticos de aminoácidos que no se encuentran en la naturaleza.
30

Los aminoácidos pueden ser mencionados en el presente documento por sus símbolos de tres letras comúnmente conocidos o por los símbolos de una letra recomendados por la Comisión de Nomenclatura Bioquímica IUPAC-IUB. Los nucleótidos también pueden denominarse por sus códigos de una sola letra comúnmente aceptados.
35

"Variantes modificadas de forma conservadora" se aplica tanto a secuencias de aminoácidos como de ácidos nucleicos. Con respecto a secuencias de ácidos nucleicos particulares, "variantes modificadas de forma conservadora" se refiere a aquellos ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos idénticas o esencialmente idénticas. Debido a la degeneración del código genético, varias secuencias de ácidos nucleicos codificarán cualquier proteína determinada. Por ejemplo, los codones GCA, GCC, GCG y GCU codifican el aminoácido alanina. Por lo tanto, en cada posición donde una alanina está especificada por un codón, el codón puede alterarse a cualquiera de los codones correspondientes descritos sin alterar el polipéptido codificado. Estas variaciones de ácido nucleico son "variaciones silenciosas", que son un tipo de variaciones modificadas de forma conservadora. Cada secuencia de ácido nucleico presentada en el presente documento que codifica un polipéptido también describe cada posible variación silenciosa del ácido nucleico. Una persona experta reconocerá que cada codón en un ácido nucleico (excepto AUG, que normalmente es el único codón para la metionina, y TGG, que normalmente es el único codón para el triptófano) puede modificarse para producir una molécula funcionalmente idéntica. En consecuencia, cada variación silenciosa de un ácido nucleico que codifica un polipéptido está implícita en cada secuencia descrita.
40
45
50
55

En cuanto a las secuencias de aminoácidos, un experto reconocerá que las sustituciones, eliminaciones o adiciones individuales a una secuencia de ácido nucleico, péptido, polipéptido o proteína que altera, agrega o elimina un solo aminoácido o un pequeño porcentaje de aminoácidos en la secuencia codificada es una "variante modificada de manera conservadora" donde la alteración da como resultado la sustitución de un aminoácido con un aminoácido químicamente similar. Las tablas de sustitución conservadora que proporcionan aminoácidos funcionalmente similares son bien conocidas en la técnica. Estas variantes modificadas de forma conservadora se suman a, y no excluyen, las variantes polimórficas, los homólogos entre especies y los alelos de la invención.

Los siguientes ocho grupos contienen cada uno aminoácidos que son sustituciones conservadoras entre sí:

- 1) Alanina (A), Glicina (G);
- 2) Ácido aspártico (D), Ácido glutámico (E);
- 3) Asparagina (N), Glutamina (Q);
- 4) Arginina (R), Lisina (K);
- 5) Isoleucina (I), Leucina (L), Metionina (M), Valina (V);
- 6) Fenilalanina (F), Tirosina (Y), Triptófano (W);
- 7) Serina (S), Treonina (T); y
- 8) Cisteína (C), Metionina (M)

(véase, e.g., Creighton, Proteins (1984)).

El "porcentaje de identidad de secuencia" se determina comparando dos secuencias alineadas de manera óptima en una ventana de comparación, en donde la porción de la secuencia de polinucleótidos o polipéptidos en la ventana de comparación puede comprender adiciones o eliminaciones (es decir, huecos) en comparación con la secuencia de referencia (que no incluye adiciones ni eliminaciones) para una alineación óptima de las dos secuencias. El porcentaje se calcula determinando el número de posiciones en las que aparece la misma base de ácido nucleico o residuo de aminoácido en ambas secuencias para obtener el número de posiciones coincidentes, dividiendo el número de posiciones coincidentes por el número total de posiciones en la ventana de comparación y multiplicando el resultado por 100 para obtener el porcentaje de identidad de secuencia.

Los términos "idéntico" o porcentaje de "identidad", en el contexto de dos o más ácidos nucleicos o secuencias polipeptídicas, se refieren a dos o más secuencias o subsecuencias que son iguales o tienen un porcentaje específico de residuos de aminoácidos o nucleótidos que son iguales (es decir, 60 % de identidad, opcionalmente 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 % de identidad sobre una región específica, e.g., de todas las secuencias polipeptídicas de la invención o dominios individuales de los polipéptidos de la invención), cuando se comparan y alinean para lograr la máxima correspondencia en una ventana de comparación, o una región designada medida utilizando uno de los siguientes algoritmos de comparación de secuencias o mediante alineación manual e inspección visual. Se dice entonces que dichas secuencias son "sustancialmente idénticas". Esta definición también se refiere al complemento de una secuencia de prueba. Opcionalmente, la identidad existe en una región que tiene al menos aproximadamente 50 nucleótidos de longitud, o más preferiblemente en una región que tiene entre 100 y 500 o 1000 o más nucleótidos de longitud.

Para la comparación de secuencias, normalmente una secuencia actúa como secuencia de referencia, con la que se comparan las secuencias de prueba. Cuando se utiliza un algoritmo de comparación de secuencias, las secuencias de prueba y de referencia se ingresan en un ordenador, se designan las coordenadas de la subsecuencia, si es necesario, y se designan los parámetros del programa del algoritmo de secuencia. Se pueden utilizar parámetros de programa predeterminados o se pueden designar parámetros alternativos. Luego, el algoritmo de comparación de secuencias calcula el porcentaje de identidades de secuencia para las secuencias de prueba en relación con la secuencia de referencia, según los parámetros del programa.

Una "ventana de comparación", como se utiliza en este documento, incluye una referencia a un segmento de cualquiera del número de posiciones contiguas seleccionadas del grupo que consiste en, e.g., una secuencia de longitud completa o de 20 a 600, aproximadamente 50 a aproximadamente 200, o aproximadamente 100 a aproximadamente 150 aminoácidos o nucleótidos en los que una secuencia puede compararse con una secuencia de referencia del mismo número de posiciones contiguas después de que las dos secuencias estén alineadas de manera óptima. Los métodos de alineación de secuencias para comparación son bien conocidos en la técnica. La alineación óptima de secuencias para comparación se puede realizar, e.g., mediante el algoritmo de homología local de Smith y Waterman (1970) Adv. Appl. Math. 2: 482c, mediante el algoritmo de alineamiento de homología de Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48: 443, mediante el método de

búsqueda de similitud de Pearson and Lipman (1988) Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 85: 2444, mediante implementaciones computarizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el paquete de software de Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI), o mediante alineación manual e inspección visual (véase, e.g., Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology (suplemento de 1995)).

Un ejemplo de un algoritmo que es adecuado para determinar el porcentaje de identidad de secuencia y similitud de secuencia son los algoritmos BLAST y BLAST 2.0, que se describen en Altschul et al. (1977) Nuc. Acids Res. 25: 3389-3402, y Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410, respectivamente. El software para realizar análisis BLAST está disponible públicamente a través del Centro Nacional de Información Biotecnológica (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Este algoritmo implica primero identificar pares de secuencias de alta puntuación (HSP) mediante la identificación de palabras cortas de longitud W en la secuencia de consulta, que coinciden o satisfacen un puntaje umbral de valor positivo T cuando se alinean con una palabra de la misma longitud en una secuencia de base de datos. T se denomina umbral de puntuación de palabras vecinas (Altschul et al., supra). Estos resultados iniciales de palabras vecinas actúan como semillas para iniciar búsquedas para encontrar HSP más largos que los contengan. Los aciertos de palabras se extienden en ambas direcciones a lo largo de cada secuencia hasta donde se pueda aumentar la puntuación de alineación acumulada. Los puntajes acumulativos se calculan utilizando, para las secuencias de nucleótidos, los parámetros M (puntaje de recompensa por un par de residuos coincidentes; siempre > 0) y N (puntaje de penalización por residuos no coincidentes; siempre < 0). Para las secuencias de aminoácidos, se utiliza una matriz de puntuación para calcular la puntuación acumulativa. La extensión de los aciertos de palabras en cada dirección se detiene cuando: el puntaje de alineación acumulada cae en la cantidad X desde su valor máximo alcanzado; el puntaje acumulado llega a cero o menos, debido a la acumulación de uno o más alineamientos de residuos con puntaje negativo; o se alcanza el final de cualquiera de las secuencias. Los parámetros W, T y X del algoritmo BLAST determinan la sensibilidad y la velocidad de la alineación. El programa BLASTN (para secuencias de nucleótidos) utiliza como valores predeterminados una longitud de palabra (W) de 11, una expectativa (E) de 10, M=5, N=-4 y una comparación de ambas cadenas. Para las secuencias de aminoácidos, el programa BLASTP utiliza como valores predeterminados una longitud de palabra de 3, y una expectativa (E) de 10 y la matriz de puntuación BLOSUM62 (véase Henikoff y Henikoff (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915) alineaciones (B) de 50, expectativa (E) de 10, M=5, N=-4 y una comparación de ambas cadenas.

El algoritmo BLAST también realiza un análisis estadístico de la similitud entre dos secuencias (véase, e.g., Karlin and Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 5873-5787). Una medida de similitud proporcionada por el algoritmo BLAST es la probabilidad de suma más pequeña (P(N)), que proporciona una indicación de la probabilidad con la que se produciría por casualidad una coincidencia entre dos secuencias de nucleótidos o aminoácidos. Por ejemplo, un ácido nucleico se considera similar a una secuencia de referencia si la probabilidad de suma más pequeña en una comparación del ácido nucleico de prueba con el ácido nucleico de referencia es menor que aproximadamente 0.2, más preferiblemente menor que aproximadamente 0.01 y lo más preferiblemente menor que aproximadamente 0.001.

Una indicación de que dos secuencias de ácidos nucleicos o polipéptidos son sustancialmente idénticos es que el polipéptido codificado por el primer ácido nucleico es inmunológicamente reactivo de forma cruzada con los anticuerpos generados contra el polipéptido codificado por el segundo ácido nucleico, como se describe a continuación. Por lo tanto, un polipéptido suele ser sustancialmente idéntico a un segundo polipéptido, por ejemplo, donde los dos péptidos difieren solo por sustituciones conservadoras. Otra indicación de que dos secuencias de ácidos nucleicos son sustancialmente idénticas es que las dos moléculas o sus complementos se hibridan entre sí en condiciones estrictas, como se describe a continuación. Otra indicación de que dos secuencias de ácidos nucleicos son sustancialmente idénticas es que se pueden utilizar los mismos cebadores para amplificar la secuencia.

El término "aislado", cuando se aplica a una proteína, denota que la proteína está esencialmente libre de otros componentes celulares con los que está asociada en el estado natural. Se encuentra preferentemente en estado homogéneo, aunque puede estar tanto en solución seca como acuosa. La pureza y la homogeneidad se determinan normalmente mediante técnicas de química analítica como la electroforesis en gel de poliacrilamida o la cromatografía líquida de alto rendimiento. Una proteína que es la especie predominante presente en una preparación está sustancialmente purificada. El término "purificada" denota que una proteína da lugar esencialmente a una banda en un gel electroforético. En particular, significa que la proteína es al menos 85 % pura, más preferiblemente al menos 95 % pura, y lo más preferiblemente al menos 99 % pura.

La frase "se une específicamente (o selectivamente)" a un anticuerpo o "inmunorreactivo específicamente (o selectivamente) con", cuando se refiere a una proteína o péptido, se refiere a una reacción de unión que determina la presencia de la proteína en una población heterogénea de proteínas y otros productos biológicos. Por lo tanto, en condiciones de inmunoensayo designadas, los anticuerpos especificados se unen a una proteína particular al menos dos veces la cantidad de fondo y no se unen en una cantidad significativa a otras proteínas presentes en la muestra. Normalmente, una reacción específica o selectiva será al menos el doble de la señal o ruido de fondo y, más habitualmente, más de 10 a 100 veces el fondo.

Una "célula", como se utiliza en este documento, se refiere a una célula que lleva a cabo una función metabólica o de otro tipo suficiente para preservar o replicar su ADN genómico. Una célula puede identificarse mediante métodos bien conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, la presencia de una membrana intacta, la tinción con un tinte particular, la capacidad de producir progenie o, en el caso de un gameto, la capacidad de combinarse con un segundo gameto para producir una descendencia viable. Las células pueden incluir células procariotas y eucariotas. Las células procariotas incluyen, entre otras, las bacterias. Las células eucariotas incluyen, entre otras, células de levadura y células derivadas de plantas y animales, por ejemplo, células de mamíferos, de insectos (e.g., Spodoptera) y humanas.

Como se define en este documento, el término "inhibición", "inhibir", "que inhibe" y similares en referencia a una interacción proteína-inhibidor (e.g., un antagonista del receptor A2A o un inhibidor de la vía de señalización de PD-1) significa afectar negativamente (e.g., disminuir) la actividad o función de la proteína (e.g., disminuir la actividad de un receptor A2A o una proteína PD-1 o proteína PD-L1) en relación con la actividad o función de la proteína en ausencia del inhibidor (e.g., un antagonista del receptor A2A o un inhibidor de la vía de señalización de PD-1). En algunas realizaciones, la inhibición se refiere a la reducción de una enfermedad o de los síntomas de una enfermedad (e.g., cáncer). Por lo tanto, la inhibición incluye, al menos en parte, bloquear parcial o totalmente la estimulación, disminuir, prevenir o retrasar la activación, o inactivar, desensibilizar o subregular la transducción de señales o la actividad enzimática o la cantidad de una proteína (e.g., un receptor A2A o una proteína PD-1 o una proteína PD-L1). De manera similar, un "inhibidor" es un compuesto o proteína que inhibe un receptor A2A o una proteína PD-1 o una proteína PD-L1, e.g., mediante la unión, bloqueo parcial o total, disminución, prevención, retraso, inactivación, desensibilización o actividad subreguladora (e.g., una actividad del receptor A2A o una actividad de la proteína PD-1 o una actividad de la proteína PD-L1).

Un "agente anticancerígeno" es un agente terapéutico utilizado en el tratamiento o prevención del cáncer. Un agente anticancerígeno puede ser una molécula grande o pequeña. Los ejemplos de agentes anticancerígenos incluyen anticuerpos, moléculas pequeñas y moléculas grandes o combinaciones de las mismas.

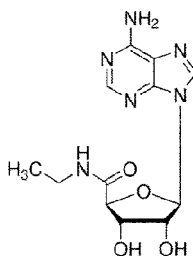
"Agente anticancerígeno" se utiliza de acuerdo con su significado ordinario simple y se refiere a una composición (e.g., compuesto, fármaco, antagonista, inhibidor, modulador) que tiene propiedades antineoplásicas o la capacidad de inhibir el crecimiento o la proliferación de células. En algunas realizaciones, un agente anticancerígeno es un quimioterapéutico. En algunas realizaciones, un agente anticancerígeno es un agente identificado en el presente documento que tiene utilidad en métodos de tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, un agente anticancerígeno es un agente aprobado por la FDA o una agencia reguladora similar de un país distinto de los Estados Unidos, para el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes anticancerígenos incluyen, entre otros, inhibidores de MEK (e.g. MEK1, MEK2, o MEK1 y MEK2) (e.g., XL518, CI-1040, PD035901, selumetinib/ AZD6244, GSK1120212/ trametinib, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), agentes alquilantes (e.g., ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, busulfano, melfalán, mecloretamina, uramustina, tiotepa, nitrosoureas, mostazas nitrogenadas (e.g., mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán), etilenimina y metilmetilaminas (e.g., hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (e.g., busulfano), nitrosoureas (e.g., carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina), triazenos (dacarbazina)), antimetabolitos (e.g., 5-azatioprina, leucovorina, capecitabina, fludarabina, gemcitabina, pemetrexed, raltitrexed, análogo del ácido fólico (e.g., metotrexato), o análogos de pirimidina (e.g., fluorouracilo, floxouridina, citarabina), análogos de purina (e.g., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina), etc.), alcaloides vegetales (e.g., vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, paclitaxel, docetaxel, etc.), inhibidores de la topoisomerasa (e.g., irinotecano, topotecano, amsacrina, etopósido (VP16), fosfato de etopósido, tenipósido, etc.), antibióticos antitumorales (e.g., doxorubicina, adriamicina, daunorubicina, epirubicina, actinomicina, bleomicina, mitomicina, mitoxantrona, plicamicina, etc.), compuestos a base de platino o agentes que contienen platino (e.g. cisplatino, oxaliplatino, carboplatino), antracendiona (e.g., mitoxantrona), urea sustituida (e.g., hidroxiiurea), derivado de metilhidrazina (e.g., procarbazona), supresor adrenocortical (e.g., mitotano, aminoglutetimida), epipodofilotoxinas (e.g., etopósido), antibióticos (e.g., daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (e.g., L-asparaginasa), inhibidores de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (e.g., U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002, inhibidores de Syk, inhibidores de mTOR, anticuerpos (e.g., rituxán), gospol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido transretinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido todo transretinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec.RTM.), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, PD184352, 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; alretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulinico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastona; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrinustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrona; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas;

benzoilestaurosporina; derivados de betalactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 de la viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinolaxina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshiodridemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodauorrubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatona; hepsulfam; heregulina; hexametilén bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1; agonistas del interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrona; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos lípticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteína de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario desapareado; mitoguzona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos de mitoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + pared celular de miobacteria sk; mopidamol; inhibidor de genes de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en supresores tumorales múltiples 1; agente anticancerígeno mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitruilina; O6-bencilguanina; octeotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrona; oracina; inductor oral de citocinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelitina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico de pentosano; pentostatina; pentozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propilbisacridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmunitario basado en proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxi-etileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrona; inhibidores de la farnesil proteína transferasa de ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcotitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena sencilla; sizofurano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de la estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo hiperactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metioduro de tamoxifeno; taoumustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinán; hormona estimulante de la tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrona; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vaporetóido; variolina B; sistema vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; estimalámero de zinostatina, adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina;

aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; 5 caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; 10 duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiaurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; iimofosina; interleucina I1 (incluida la interleucina II recombinante o rIL.sub.2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; 15 interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iproplatino; clorhidrato de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; 20 ácido micofenólico; nocodazoie; nogalamincina; ormaplatino; oxisurano; pegaspargasa; peliomincina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfíromincina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromincina; clorhidrato de puromincina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; 25 espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; 30 zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorrubicina, agentes que detienen las células en las fases G2-M y/o modulan la formación o estabilidad de los microtúbulos (e.g., Taxol.TM (es decir, paclitaxel), Taxotere.TM, compuestos que comprenden el esqueleto de taxano, Erbulozol (es decir, R-55104), Dolastatina 10 (es decir, DLS-10 y NSC-376128), Isetionato de mivobulina (es decir, como CI-980), Vincristina, NSC-639829, 35 Discodermolida (es decir, como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, es decir, E-7010), Altorhirtinas (e.g., Altorhirtina A y Altorhirtina C), Espongistatinas (e.g., Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 y Espongistatina 9), clorhidrato de cemadotina (es decir, LU-103793 y NSC-D-669356), epotilonas (e.g., Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (es decir, desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (es decir, KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de Epotilona B, N-óxido de Epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (es decir, BMS-310705), 21-hidroxi-epotilona D (es decir, Desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona, Auristatina PE (es decir, NSC-654663), Soblidotina (es decir, TZT-1027), Sulfato de vincristina, 40 Criptoficina 52 (es decir, LY-355703), Vitilevuamida, Tubulinsina A, Canadensol, Centaureidina (es decir, NSC-106969), Oncocidina A1 (es decir, BTO-956 y DIME), Fijianolida B, Laulimalida, Narcosina (también conocida como NSC-5366), Nascapina, Hemiasterlina, Acetilacetato de vanadoceno, Monsatrol, Inanocina (es decir, NSC-698666), Eleuterobinas (como Desmetileleuterobina, Desaeleuterobina, Isoeleuterobina A y Z-eleuterobina), Caribaeósido, Caribaeolina, Halicondrina B, Diazonamida A, Taccalonolida A, Diozostatina, (-)-Fenilhistina (es decir, NSCL-96F037), Mioseverina B, fosfato sódico de Resverastatina, esteroides (e.g., dexametasona), finasterida, inhibidores de la aromataasa, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) tal como goserelina o leuprolida, adrenocorticosteroides (e.g., prednisona), prostestinas (e.g., caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (e.g., dietilestilbestrol, etinilestradiol), antiestrógenos (e.g., tamoxifeno), andrógenos (e.g., propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógenos (e.g., flutamida), inmunoestimulantes (e.g., Bacillus Calmette-Guérin (BCG), levamisol, interleucina-2, interferón alfa, etc.), anticuerpos monoclonales (e.g., anticuerpos monoclonales anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR y anti-VEGF), inmunotoxinas (e.g., conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD33-calicheamicina, conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD22-exotoxina de Pseudomonas, etc.), radioinmunoterapia (e.g., anticuerpo monoclonal anti-CD20 conjugado con 111In, 90Y o 131I, etc.), triptolida, homoharringtonina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, topotecano, itraconazol, vindesina, cerivastatina, vincristina, desoxiadenosina, sertralina, pitavastatina, irinotecán, clofazimina, 5-noniloxitriptamina, vemurafenib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, inhibidores de EGFR, terapia o terapéutica dirigida al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (e.g. gefitinib (Iressa™), erlotinib (Tarceva™), cetuximab (Erbix™), lapatinib (Tykerb™), panitumumab (Vectibix™), vandetanib (Caprelsa™), afatinib/BIBW2992, CI-1033/canertinib, neratinib/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinib/PF299804, OSI-420/desmetil erlotinib, AZD8931, AEE788, pelitinib/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), sorafenib, imatinib, 65 sunitinib, dasatinib, terapias hormonales o similares.

"Análogo" se utiliza indistintamente y se emplea de acuerdo con su significado ordinario dentro de la Química y la Biología y se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro compuesto (es decir, un compuesto llamado "de referencia") pero difiere en composición, e.g., en el reemplazo de un átomo por un átomo de un elemento diferente, o en la presencia de un grupo funcional particular, o el reemplazo de un grupo funcional por otro grupo funcional, o la estereoquímica absoluta de uno o más centros quirales del compuesto de referencia, incluidos sus isómeros. En consecuencia, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en función y apariencia, pero no en estructura u origen, a un compuesto de referencia. En algunas realizaciones, un análogo es un análogo de adenosina.

Un ejemplo de análogo de adenosina es la 5'-N-etilcarboxamido-adenosina (NECA), que tiene la estructura que se muestra a continuación:



Tal como se utiliza en este documento, el término "aproximadamente" significa un intervalo de valores que incluye el valor especificado, que una persona con conocimientos ordinarios en la materia consideraría razonablemente similar al valor especificado. En algunas realizaciones, aproximadamente significa dentro de una desviación estándar utilizando mediciones generalmente aceptables en la técnica. En algunas realizaciones, aproximadamente significa un intervalo que se extiende hasta $\pm 10\%$ del valor especificado. En algunas realizaciones, aproximadamente significa el valor especificado.

Un "receptor A2A" o "receptor de adenosina A2A" como se hace referencia en este documento incluye cualquiera de las formas recombinantes o de origen natural del receptor de adenosina A2A también conocido como ADORA2A o variantes u homólogos del mismo que mantienen la actividad del receptor de adenosina A2A (e.g., dentro de al menos el 50 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de actividad en comparación con el receptor de adenosina A2A). En algunos aspectos, las variantes u homólogos tienen al menos un 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia de aminoácidos en toda la secuencia o una parte de la secuencia (e.g., una porción continua de 50, 100, 150 o 200 aminoácidos) en comparación con un receptor de adenosina A2A de origen natural. En algunas realizaciones, el receptor de adenosina A2A es sustancialmente idéntico a la proteína identificada con el número de referencia UniProt P29274 o una variante u homólogo que tiene una identidad sustancial con la misma. En algunas realizaciones, el receptor de adenosina A2A es sustancialmente idéntico a la proteína identificada con el número de referencia UniProt Q60613 o una variante u homólogo que tiene una identidad sustancial con la misma.

"Receptor A2B" o "A2BR" o "receptor de adenosina A_{2B}" se utilizan indistintamente. Los receptores A2B se expresan en algunos mastocitos, como la línea BR de células de mastocitoma canino, que parecen ser responsables de desencadenar la movilización y desgranulación aguda de Ca²⁺. (Véase Auchampach et al., Mol. Farmacol. 1997, 52, 846-S60 y Forsyth et al., Inflamm. Res. 1999, 48, 301-307). Los receptores de adenosina A_{2B} también desencadenan la movilización de Ca²⁺, y participan en una liberación retardada de IL8 de los mastocitos HMC-1 humanos. Otras funciones asociadas al AR A_{2B} controlan el crecimiento celular y la expresión genética (véase Neary et al., Trends Neurosci. 1996, 19, 13-18.) vasodilatación dependiente del endotelio (véase Martín et al., J Pharmacol. Exp. Ther. 1993, 265, 248-2,53), y la secreción de líquidos de los epitelios intestinales (Véase Strohmeier, et al., J Biol. Chem. 1995, 270, 2387-2394). La adenosina que actúa a través de un subtipo del receptor A_{2B} también se ha informado que estimula la permeabilidad del cloruro en las células que expresan el regulador del transporte de la fibrosis quística. (Véase Clancy et al., Am. J Physiol. 1999, 276, C361-C369). Los antagonistas ejemplares del receptor A2b se describen en el documento WO 2008002902, incluido en el presente documento como referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, el receptor de adenosina A2b es sustancialmente idéntico a la proteína identificada con el número de referencia de UniProt P29275 o una variante u homólogo que tiene una identidad sustancial con la misma.

"Agonista del receptor de adenosina" se refiere a una molécula que activa los receptores de adenosina (e.g., los receptores A2a o A2b). Los agonistas de los receptores de adenosina pueden ser agonistas de moléculas pequeñas o grandes. Los ejemplos de agonistas de los receptores de adenosina incluyen adenosina, NECA o análogos de los mismos.

"Antagonista del receptor de adenosina" hace referencia a una molécula que inhibe la actividad de los receptores de adenosina (e.g., los receptores A2a o A2b). Los antagonistas de los receptores de adenosina pueden ser antagonistas de moléculas pequeñas o grandes. En algunas realizaciones, CPI-444 es un ejemplo de antagonista del receptor A2A.

Una "proteína PD-1" o "PD-1" como se hace referencia en este documento incluye cualquiera de las formas recombinantes o de origen natural de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) también conocida como grupo de diferenciación 279 (CD 279) o variantes u homólogos de la misma que mantienen la actividad de la proteína PD-1 (e.g., dentro de al menos el 50 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de actividad en comparación con la proteína PD-1). En algunos aspectos, las variantes u homólogos tienen al menos un 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia de aminoácidos en toda la secuencia o una parte de la secuencia (e.g., una porción continua de 50, 100, 150 o 200 aminoácidos) en comparación con una proteína PD-1 de origen natural. En algunas realizaciones, la proteína PD-1 es sustancialmente idéntica a la proteína identificada por el número de referencia UniProt Q15116 o una variante u homólogo que tiene una identidad sustancial con la misma. En algunas realizaciones, la proteína PD-1 es sustancialmente idéntica a la proteína identificada por el número de referencia UniProt Q02242 o una variante u homólogo que tiene una identidad sustancial con la misma.

Una "proteína pCREB" o "pCREB" como se hace referencia en este documento incluye cualquiera de las formas recombinantes o de origen natural de la proteína de unión al elemento de respuesta de AMPc (pCREB) o variantes u homólogos de la misma que mantienen la actividad de pCREB (e.g., dentro de al menos el 50 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de actividad en comparación con la proteína pCREB). En algunos aspectos, las variantes u homólogos tienen al menos un 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia de aminoácidos en toda la secuencia o una parte de la secuencia (e.g., una porción continua de 50, 100, 150 o 200 aminoácidos) en comparación con una proteína pCREB de origen natural. En algunas realizaciones, la proteína pCREB es sustancialmente idéntica a la proteína identificada por el número de referencia UniProt P16220 o una variante u homólogo que tiene una identidad sustancial con la misma.

Una "proteína PD-1" o "PD-1" como se hace referencia en este documento incluye cualquiera de las formas recombinantes o de origen natural de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) también conocida como grupo de diferenciación 279 (CD 279) o variantes u homólogos de la misma que mantienen la actividad de la proteína PD-1 (e.g., dentro de al menos el 50 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de actividad en comparación con la proteína PD-1). En algunos aspectos, las variantes u homólogos tienen al menos un 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia de aminoácidos en toda la secuencia o una parte de la secuencia (e.g., una porción continua de 50, 100, 150 o 200 aminoácidos) en comparación con una proteína PD-1 de origen natural. En algunas realizaciones, la proteína PD-1 es sustancialmente idéntica a la proteína identificada por el número de referencia UniProt Q15116 o una variante u homólogo que tiene una identidad sustancial con la misma. En algunas realizaciones, la proteína PD-1 es sustancialmente idéntica a la proteína identificada por el número de referencia UniProt Q02242 o una variante u homólogo que tiene una identidad sustancial con la misma.

El término "atezolizumab" o "MPDL3280A" se refiere a un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado y diseñado de isotipo IgG1 contra el ligando de proteína de muerte celular programada 1 (PD-L1). En el sentido habitual, atezolizumab se refiere al número de registro CAS 1380723-44-3. El atezolizumab puede considerarse un agente anticancerígeno. En algunas realizaciones, atezolizumab se conoce con el nombre comercial Tecentriq®.

La proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (AMPC) (CREB) es un factor de transcripción celular. CREB se activa mediante cascadas de señalización resultantes de una serie de señales extracelulares. Una de estas cascadas de señales activadoras se desencadena por la unión del agonista al receptor de adenosina (e.g., los receptores A2A y A2B). La activación del agonista del receptor de adenosina da como resultado la activación de CREB por fosforilación. La activación del agonista del receptor de adenosina también da como resultado la activación de la proteína quinasa A (PKA) más adelante de CREB. En algunas realizaciones, CREB es sustancialmente idéntico a la proteína identificada por el número de referencia UniProt P16220 o una variante u homólogo que tiene una identidad sustancial con la misma. En algunas realizaciones, CREB está fosforilado en la serina 133.

Un "agente de detección de pCREB" se refiere a una fracción química o molecular capaz de identificar CREB fosforilado. Un agente de detección de pCREB puede comprender un anticuerpo u otro específico para el CREB fosforilado. Los anticuerpos específicos para pCREB están disponibles comercialmente, por ejemplo, el anticuerpo p-CREB (Ser133) (Cell Signaling Technology Cat. No.: 14001 o Santa Cruz Biotechnology Cat. No.: sc-7978).

El término "agente de detección de células sanguíneas" se refiere a una fracción química o molecular capaz de identificar células sanguíneas. Un agente de detección de células sanguíneas puede referirse, por ejemplo, a un tinte químico o a un anticuerpo contra marcadores de la superficie celular. Los agentes de detección de células sanguíneas incluyen, por ejemplo, agentes de detección de células B y agentes de detección de células T.

El término "agente de detección de células B" se refiere a una fracción química o molecular capaz de identificar células B. En los ejemplos, un agente de detección de células B puede ser un anticuerpo contra un marcador

de superficie específico de células B (e.g., un anticuerpo contra CD19 o un anticuerpo contra CD20). Los agentes de detección de células B se pueden utilizar solos o en combinación. Los agentes de detección de células B también pueden detectarse mediante clasificación de células activada por fluorescencia (FACS).

"Células B" o "linfocitos B" se refieren a su uso estándar en la técnica. Las células B son linfocitos, un tipo de glóbulo blanco (leucocito), que se convierte en una célula plasmática (una "célula B madura"), que produce anticuerpos. Una "célula B inmadura" es una célula que puede convertirse en una célula B madura. Generalmente, las células pro-B experimentan un reordenamiento de la cadena pesada de inmunoglobulina para convertirse en células pre-B pro-B, y luego experimentan un reordenamiento de la cadena ligera de inmunoglobulina para convertirse en células B inmaduras. Las células B inmaduras incluyen las células B T1 y T2.

"Agentes de detección de células T" se refiere a una fracción química o molecular capaz de identificar células T. En los ejemplos, un agente de detección de células T puede ser un anticuerpo contra un marcador de superficie específico de células T (e.g., un anticuerpo contra CD3, un anticuerpo contra C4 o un anticuerpo contra CD8). Los agentes de detección de células T se pueden utilizar solos o en combinación. Los agentes de detección de células T también pueden detectarse mediante clasificación de células activada por fluorescencia (FACS).

Los "linfocitos T" o "células T", como se utilizan en este documento, son un tipo de linfocito (un subtipo de glóbulo blanco) que desempeña un papel central en la inmunidad mediada por células. Se pueden distinguir de otros linfocitos, como las células B y las células asesinas naturales, por la presencia de un receptor de células T en la superficie celular. Las células T incluyen, por ejemplo, las células T asesinas naturales (NKT), los linfocitos T citotóxicos (CTL), las células T reguladoras (Treg) y las células T colaboradoras. Se pueden distinguir diferentes tipos de células T mediante el uso de agentes de detección de células T.

El término "agente de detección de subconjuntos de células" se refiere a un agente de detección químico o molecular que puede utilizarse para identificar y distinguir un subconjunto específico de células (e.g., células senescentes, células no modificadas, células efectoras, células de memoria, etc.). Los ejemplos de agentes de detección de subconjuntos de células incluyen "agentes de detección de células no modificadas", "agentes de detección de células de memoria" y "agente de detección de células efectoras". Los agentes de detección de subconjuntos de células pueden incluir anticuerpos contra marcadores distintivos de la superficie celular. En algunas realizaciones, los agentes de detección de subconjuntos de células incluyen anticuerpos contra CD27 o anticuerpos contra CD45RA.

El término "agente de detección de células apoptóticas" se refiere a un agente de detección químico o molecular que puede utilizarse para identificar y distinguir células apoptóticas. Los agentes de detección de células apoptóticas pueden incluir anticuerpos contra marcadores distintivos de la superficie celular. Un ejemplo de agente de detección de apoptosis incluye un anticuerpo contra cPARP. La PARP se inactiva mediante la escisión de la caspasa. La poli-ADP-ribosa polimerasa escindida (PARP) (cPARP) es el producto de escisión de PARP. La cPARP se puede utilizar como marcador de apoptosis.

El término "CD" o "grupo de diferenciación" se refiere a un sistema de nomenclatura para los antígenos que se encuentran en los linfocitos, aunque los antígenos CD se pueden encontrar en células distintas de los linfocitos. Esta nomenclatura se utiliza para nombrar antígenos reconocidos por anticuerpos monoclonales que se unen específicamente a un antígeno en las células B, células T o células presentadoras de antígenos. Cada antígeno numérico es una proteína específica que se reconoce en la técnica por su designación CD.

El término "CD3" como se hace referencia en este documento es un complejo proteico que comprende cuatro cadenas que incluyen una cadena CD3 γ , una cadena CD3 δ y dos cadenas CD3 ϵ . Un ejemplo de secuencias de cadenas complejas de CD3 incluyen: precursor de la cadena épsilon (GENBANK® número de acceso NP_000724.1); precursor de la cadena gamma (GENBANK® número de acceso NP_000064.1); precursor de la cadena delta (GENBANK® número de acceso: NP_000723.1). Son posibles múltiples isoformas para cada una de las cadenas de CD3.

El término "CD4" como se hace referencia en este documento es una glicoproteína expresada en la superficie de las células T colaboradoras, las células T reguladoras, los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas. El CD4 se conocía originalmente como leu-3 y T4 (en honor al anticuerpo monoclonal OKT4). El CD4, como se menciona en este documento, tiene cuatro dominios de inmunoglobulina (D₁ a D₄) que están expuestos en la superficie extracelular de la célula, véase ENTREZ No. 920, UNIPROT No. P01730 y GENBANK® número de acceso: NP_000607.

Un "linfocito T CD4" o "célula T CD4", como se lo denomina en este documento, es un linfocito que expresa la glicoproteína CD4 en su superficie. Las células T CD4 incluyen células T colaboradoras, que son células T que ayudan a orquestar la respuesta inmune, incluidas las respuestas de anticuerpos y las respuestas de las células T asesinas. Los precursores de células T CD4 se diferencian en uno de varios subtipos, incluidos TH1 (célula T colaboradora tipo 1), TH2 (célula T colaboradora tipo 2), TH3 (células T colaboradoras 3), TH17 (células T

colaboradoras 17) o TFH (células T colaboradoras foliculares B). Estos subtipos de células T colaboradoras se caracterizan por su secreción de diferentes citocinas para facilitar distintos tipos de respuestas inmunes. En algunas realizaciones, una célula T CD4 es una célula T efectora. Una "célula T efectora" a la que se hace referencia en este documento es una célula T que ha sido activada por su antígeno afín y participa activamente en la eliminación de un patógeno. Por lo tanto, una célula T efectora responde activamente a un estímulo (un patógeno o una coestimulación) y lleva a cabo una respuesta inmune mediada por células. Los ejemplos no limitantes de células T efectoras a los que se hace referencia en este documento incluyen células T colaboradoras, células T asesinas (células T citotóxicas) y células T reguladoras.

El término "CD8" como se hace referencia en este documento es una glicoproteína transmembrana que actúa como correceptor para el receptor de células T (TCR). Al igual que el TCR, el CD8 se une a una molécula del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), pero es específico para la proteína del MHC de clase I, véase ENTREZ No. 925 y UNIPROT No. P01732.

Un "linfocito T CD8" o "célula T CD8", como se lo denomina en este documento, es un linfocito que expresa la glicoproteína CD8 en su superficie. Los ejemplos de células T CD8 incluyen las células T citotóxicas y las células asesinas naturales. En una realización, una célula T CD8 es una célula T citotóxica. En algunas realizaciones, una célula T CD8 es una célula T supresora.

El CD20 participa en la regulación de las primeras etapas en el proceso de activación y diferenciación de las células B (Tedder et al., Eur. J. Immunol. 16: 881-887, 1986) y puede funcionar como un canal de iones de calcio (Tedder et al., J. Cell. Biochem. 14D: 195, 1990). Se proporcionan secuencias de aminoácidos ejemplares para CD19 en GENBANK® números de acceso: NP_068769.2 (humano), NP_690605.1 (humano), y NP_031667.1 (ratón).

CD27: Una molécula de punto de control inmunitario coestimuladora. Precursor CD27 (humano) (GENBANK® número de acceso: NP_001233.1). Existen múltiples isoformas.

El término "CD45RA" como se proporciona en este documento se refiere al antígeno del receptor CD45 también conocido como receptor de proteína tirosina fosfatasa, tipo C (PTPRC). Las secuencias de aminoácidos ejemplares para CD45RA incluyen GENBANK® números de acceso: NP_002829.3, NP_563578.2, NP_563578.2 y NP_002829.3. CD45RA se expresa en células T no modificadas, así como en células efectoras que expresan CD8 y CD4. Después de la interacción del antígeno, las células T ganan la expresión de CD45RO y pierden la expresión de CD45RA. Por lo tanto, se utiliza CD45RA o CD45RO para diferenciar en general las poblaciones de células T no modificadas de las de memoria. Por lo tanto, una "célula T CD8 negativa para CD45RA" como se divulga en este documento es una célula T CD8 que carece de expresión de cantidades detectables de CD45RA. En algunas realizaciones, la célula T CD8 negativa para CD45RA es una célula T de memoria. Una "célula T CD4 negativa para CD45RA" como se proporciona en este documento es una célula T CD4 que carece de expresión de cantidades detectables de CD45RA. En algunas realizaciones, la célula T CD4 negativa para CD45RA es una célula T de memoria. En algunas realizaciones, la célula T CD8 negativa para CD45RA es una célula T de memoria.

Una "célula T de memoria" es una célula T que previamente se encontró con su antígeno cognado y respondió a él durante una infección previa, un encuentro con el cáncer o una vacunación previa. En un segundo encuentro con su antígeno cognado, las células T de memoria pueden reproducirse (dividirse) para generar una respuesta inmune más rápida y más fuerte que la primera vez que el sistema inmune respondió al patógeno. En algunas realizaciones, la célula T de memoria es una célula T CD4 negativa para CD45RA. En algunas realizaciones, la célula T de memoria es una célula T CD8 negativa para CD45RA.

Una "célula T reguladora" o "célula T supresora" es un linfocito que modula el sistema inmunológico, mantiene la tolerancia a los antígenos propios y previene las enfermedades autoinmunes. Las células T reguladoras expresan el CD4, FOXP3, y CD25 y se cree que se derivan del mismo linaje que las células CD4 no modificadas.

Un "agente de fijación" es un agente químico o molecular capaz de fijar una célula (e.g., de preservar una célula). Se puede utilizar un agente de fijación para evitar más procesos biológicos durante la preparación para la tinción, obtención de imágenes o clasificación de células. Los agentes de fijación se pueden utilizar solos o en combinación. Los ejemplos no limitantes de agentes de fijación incluyen formaldehído, glutaraldehído, etanol, metanol, dicromato de potasio, ácido crómico y permanganato de potasio, B-5, fijador de Zenker, picratos y HOPE.

Un "agente permeabilizador celular" puede incluir un agente químico o molecular, o un medio mecánico para permeabilizar una célula. Los ejemplos no limitantes de agentes de permeabilización incluyen disolventes orgánicos, como metanol y acetona, y detergentes como saponina, Triton X-100 y Tween-20. Los disolventes orgánicos disuelven los lípidos de las membranas celulares haciéndolas permeables a los anticuerpos.

Un "sujeto refractario" según lo dispuesto en el presente documento es un sujeto que ha sido o está siendo tratado por una enfermedad o afección y no responde a las formas de tratamiento intentadas para dicha

enfermedad o afección. Por ejemplo, se dice que un cáncer es refractario cuando no responde al tratamiento contra el cáncer (o es resistente al mismo). Un cáncer refractario también se conoce como cáncer resistente. Por lo tanto, un sujeto refractario es un sujeto que no responde o es resistente al tratamiento de una enfermedad o afección que padece. En algunas realizaciones, un sujeto refractario es un paciente con cáncer que no responde a la terapia anti-PD-1. Cuando el paciente con cáncer no responde a la terapia anti-PD-1, el paciente muestra una reducción de menos del 20 % en el tamaño o volumen del tumor después de la administración de anti-PD-1 en relación con un control. Por lo tanto, en algunas realizaciones, un sujeto refractario muestra una reducción de menos del 20 % en el tamaño o volumen del tumor después de la administración de anti-PD-1 en relación con un control. En algunas realizaciones, un sujeto refractario muestra una reducción de menos del 10 % en el tamaño o volumen del tumor después de la administración de anti-PD-1 en relación con un control. En algunas realizaciones, un sujeto refractario muestra una reducción de menos del 5 % en el tamaño o volumen del tumor después de la administración de anti-PD-1 en relación con un control. En algunas realizaciones, un sujeto refractario muestra una reducción de menos del 1 % en el tamaño o volumen del tumor después de la administración de anti-PD-1 en relación con un control. En algunas realizaciones, un sujeto refractario muestra una reducción de menos del 0.5 % en el tamaño o volumen del tumor después de la administración de anti-PD-1 en relación con un control. En algunas realizaciones, un sujeto refractario muestra una reducción de menos del 0.1 % en el tamaño o volumen del tumor después de la administración de anti-PD-1 en relación con un control.

El término "memoria inmunitaria antitumoral" tal como se proporciona en este documento se refiere a la capacidad del sistema inmunitario de un sujeto para reconocer (memorizar) un antígeno tumoral encontrado previamente. Una vez que se reconoce el antígeno tumoral, el sistema inmunitario se reproduce (e.g., a través de la activación y proliferación de células T) y puede generar una respuesta inmunitaria más rápida y más fuerte que la primera vez que respondió al mismo antígeno tumoral.

El término "activación inmunitaria global" tal como se proporciona en este documento se refiere a la activación de las células inmunes del sistema inmune adaptativo en un sujeto. Los ejemplos de células inmunes activadas durante la activación inmune global son, entre otros, las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas), las células B y las células T. La activación puede ocurrir a través del reconocimiento de un antígeno previamente encontrado (antígeno tumoral) o puede ocurrir a través del encuentro de un antígeno nuevo (no previamente encontrado) (antígeno tumoral).

Los términos "enfermedad" o "afección" se refieren a un estado del ser o estado de salud de un paciente o sujeto capaz de ser tratado con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en este documento. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer (e.g., cáncer de pulmón, cáncer de ovario, osteosarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de piel (e.g., carcinoma de células de Merkel), cáncer testicular, leucemia, linfoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de mama, neuroblastoma). La enfermedad puede ser autoinmune, inflamatoria, cancerosa, infecciosa, metabólica, del desarrollo, cardiovascular, hepática, intestinal, endocrina, neurológica o de otro tipo.

Una muestra o valor de "control" se refiere a una muestra que sirve como referencia, generalmente una referencia conocida, para la comparación con una muestra de prueba. Por ejemplo, se puede tomar una muestra de prueba de un paciente que se sospecha que tiene una enfermedad determinada (cáncer) y compararla con muestras de un paciente con cáncer conocido o de un individuo normal conocido (sin enfermedad). Un control también puede representar un valor promedio obtenido de una población de individuos similares, e.g., pacientes con cáncer o individuos sanos con antecedentes médicos similares, misma edad, peso, etc. Un valor de control también se puede obtener del mismo individuo, e.g., de una muestra obtenida anteriormente, antes de la enfermedad o antes del tratamiento. Cualquier persona experta reconocerá que los controles pueden diseñarse para evaluar cualquier número de parámetros.

Una persona experta en la materia comprenderá qué controles son valiosos en una situación determinada y podrá analizar datos basándose en comparaciones con valores de control. Los controles también son valiosos para determinar la importancia de los datos. Por ejemplo, si los valores de un parámetro dado varían ampliamente en los controles, la variación en las muestras de prueba no se considerará significativa.

Tal como se utiliza en este documento, el término "cáncer" se refiere a todos los tipos de cáncer, neoplasias o tumores malignos que se encuentran en mamíferos, incluidas leucemias, linfomas, melanomas, tumores neuroendocrinos, carcinomas y sarcomas. Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en este documento incluyen linfoma, sarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, tumor cerebral, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, mieloma, cáncer de tiroides, leucemia, cáncer de próstata, cáncer de mama (e.g., triple negativo, positivo para ER, negativo para ER, resistente a la quimioterapia, resistente a la herceptina, positivo para HER2, resistente a la doxorubicina, resistente al tamoxifeno, carcinoma ductal, carcinoma lobular, primario, metastásico), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de hígado (e.g., carcinoma hepatocelular), cáncer de pulmón (e.g., carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de pulmón de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células grandes, carcinoma de

pulmón de células pequeñas, carcinoide, sarcoma), glioblastoma multiforme, glioma, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, carcinoma de células escamosas (e.g., cabeza, cuello o esófago), cáncer colorrectal, leucemia, leucemia mieloide aguda, linfoma, linfoma de células B o mieloma múltiple. Ejemplos adicionales incluyen cáncer de tiroides, sistema endocrino, cerebro, mama, cuello uterino, colon, cabeza y cuello, esófago, hígado, riñón, pulmón, pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero o meduloblastoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, rhabdomyosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, cáncer, 5
10 insulinooma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer de endometrio, cáncer de corteza suprarrenal, neoplasias del páncreas endocrino o exocrino, cáncer medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer papilar de tiroides, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Paget del pezón, tumores 15
15 fliodes, carcinoma lobular, carcinoma ductal, cáncer de las células estrelladas pancreáticas, cáncer de las células estrelladas hepáticas o cáncer de próstata.

El término "leucemia" se refiere en sentido amplio a enfermedades malignas progresivas de los órganos hematopoyéticos y generalmente se caracteriza por una proliferación y un desarrollo distorsionados de los leucocitos y sus precursores en la sangre y la médula ósea. La leucemia generalmente se clasifica clínicamente 20
20 sobre la base de (1) la duración y el carácter de la enfermedad aguda o crónica; (2) el tipo de célula involucrada; mieloide (mielógena), linfoide (linfógena) o monocítica; y (3) el aumento o no aumento en el número de células anormales en la leucémica sanguínea o aleucémica (subleucémica). Las leucemias ejemplares que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en este documento incluyen, 25
25 por ejemplo, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crónica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células T adultas, leucemia aleucémica, leucemia aleucocitemica, leucemia basofílica, leucemia de células blásticas, leucemia bovina, leucemia mielocítica crónica, leucemia cutis, leucemia embrionaria, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de células madre, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopénica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, 30
30 leucemia linfocítica, leucemia linfogénica, leucemia linfoide, leucemia de células de linfosarcoma, leucemia de mastocitos, leucemia megacariocítica, leucemia micromieloblástica, leucemia monocítica, leucemia mieloblástica, leucemia mielocítica, leucemia granulocítica mieloide, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple, leucemia plasmocítica, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células madre, leucemia subleucémica o 35
35 leucemia de células indiferenciadas.

El término "sarcoma" generalmente se refiere a un tumor que está formado por una sustancia como el tejido conectivo embrionario y generalmente está compuesto de células muy compactas e incrustadas en una sustancia fibrilar u homogénea. Los sarcomas que pueden tratarse con un compuesto, composición 40
40 farmacéutica o método proporcionado en este documento incluyen un condrosarcoma, fibrosarcoma, linfosarcoma, melanosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Abemethys, sarcoma adiposo, liposarcoma, sarcoma de partes blandas alveolares, sarcoma ameloblástico, sarcoma botrioide, sarcoma cloroma, carcinoma corio, sarcoma embrionario, sarcoma de tumor de Wilms, sarcoma endometrial, sarcoma estromal, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico pigmentado múltiple idiopático, sarcoma 45
45 inmunoblástico de células B, linfoma, sarcoma inmunoblástico de células T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, Sarcoma de células de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, sarcoma mesenquimoma maligno, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma seroquístico, sarcoma sinovial o sarcoma telangiectático.

El término "melanoma" se refiere a un tumor que surge del sistema melanocítico de la piel y otros órganos. Los melanomas que pueden tratarse con un compuesto, una composición farmacéutica o un método 50
50 proporcionados en este documento incluyen, por ejemplo, melanoma lentiginoso acral, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma de Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma lentigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungueal o melanoma de propagación superficial.

El término "carcinoma" se refiere a un nuevo crecimiento maligno formado por células epiteliales que tiende a infiltrarse en los tejidos circundantes y dar lugar a metástasis. Los carcinomas ejemplares que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionados en el presente documento incluyen, 55
55 por ejemplo, carcinoma medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides familiar, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenoquístico, carcinoma adenoide quístico, carcinoma adenomatoso, carcinoma de corteza suprarrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de células basales, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma de células basoesquamosas, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogénico, carcinoma cerebriiforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriónico, carcinoma coloide, carcinoma comedón, carcinoma de cuerpo, carcinoma 60
60

cribiforme, carcinoma en coraza, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma de conductos, carcinoma ductal, carcinoma duro, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloide, carcinoma epidermoide, carcinoma epitelial adenoide, carcinoma exofítico, carcinoma ex ulcere, carcinoma fibroso, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células de la granulosa, carcinoma de la matriz pilosa, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Hürthle, carcinoma hialino, carcinoma hipernefroide, carcinoma embrionario infantil, carcinoma *in situ*, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de células de Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lipomatoso, carcinoma lobulillar, carcinoma linfoepitelial, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma molle, carcinoma mucinoso, carcinoma muciparum, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucoso, carcinoma mixomatodes, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células de avena, carcinoma osificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma de células espinosas, carcinoma pultáceo, carcinoma de células renales del riñón, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatoide, carcinoma de Schneider, carcinoma escirro, carcinoma de escrotos, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma simple, carcinoma de células pequeñas, carcinoma solanoide, carcinoma de células esferoidales, carcinoma de células fusiformes, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma en cuerdas, carcinoma telangiectásico, carcinoma telangiectoide, carcinoma de células transicionales, carcinoma tubular, carcinoma tuberoso, carcinoma verrugoso o carcinoma vellosos.

Tal como se utilizan en este documento, los términos "metástasis", "metastásico" y "cáncer metastásico" se pueden usar indistintamente y se refieren a la propagación de una enfermedad o trastorno proliferativo, e.g., cáncer, desde un órgano u otro órgano o parte del cuerpo no adyacente. El cáncer se produce en un sitio de origen, e.g., la mama, sitio al que se denomina tumor primario, e.g., cáncer de mama primario. Algunas células cancerosas en el tumor primario o sitio de origen adquieren la capacidad de penetrar e infiltrarse en el tejido normal circundante en el área local y/o la capacidad de penetrar las paredes del sistema linfático o el sistema vascular circulando a través del sistema hacia otros sitios y tejidos del cuerpo. Un segundo tumor clínicamente detectable formado a partir de células cancerosas de un tumor primario se denomina tumor metastásico o secundario. Cuando las células cancerosas hacen metástasis, se presume que el tumor metastásico y sus células son similares a los del tumor original. Por lo tanto, si el cáncer de pulmón hace metástasis en la mama, el tumor secundario en el sitio de la mama está formado por células pulmonares anormales y no por células mamarias anormales. El tumor secundario en la mama se denomina cáncer de pulmón metastásico. Por lo tanto, la frase cáncer metastásico se refiere a una enfermedad en donde un sujeto tiene o ha tenido un tumor primario y tiene uno o más tumores secundarios. Las frases cáncer no metastásico o sujetos con cáncer que no es metastásico se refieren a enfermedades en las que los sujetos tienen un tumor primario, pero no uno o más tumores secundarios. Por ejemplo, el cáncer de pulmón metastásico se refiere a una enfermedad en un sujeto con o con antecedentes de un tumor pulmonar primario y con uno o más tumores secundarios en una segunda ubicación o en múltiples ubicaciones, e.g., en la mama.

El término "asociado" o "asociado con" en el contexto de una sustancia o actividad o función de una sustancia asociada con una enfermedad (e.g., diabetes, cáncer (e.g., cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer metastásico, melanoma, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, carcinoma de células escamosas (e.g., cabeza, cuello o esófago), cáncer colorrectal, leucemia, leucemia mieloide aguda, linfoma, linfoma de células B o mieloma múltiple)) significa que la enfermedad (e.g., cáncer de pulmón, cáncer de ovario, osteosarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de piel (e.g., carcinoma de células de Merkel), cáncer testicular, leucemia, linfoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de mama, neuroblastoma) es causada por (total o parcialmente), o un síntoma de la enfermedad es causado por (total o parcialmente) la sustancia o actividad o función de la sustancia.

"Paciente" o "sujeto que lo necesita" se refiere a un organismo vivo que padece o es propenso a padecer una enfermedad o afección que puede tratarse mediante la administración de una composición o composición farmacéutica como se divulga en este documento. Los ejemplos no limitativos incluyen humanos, otros mamíferos, bovinos, ratas, ratones, perros, monos, cabras, ovejas, vacas, ciervos y otros animales no mamíferos. En algunas realizaciones, un paciente es un ser humano.

Un paciente o sujeto para los fines de la presente invención incluye tanto a seres humanos como a otros animales, particularmente mamíferos. Por lo tanto, los métodos son aplicables tanto a la terapia humana como a aplicaciones veterinarias. En la realización preferida, el paciente es un mamífero, preferiblemente un primate, y en la realización más preferida, el paciente es un ser humano.

Métodos de tratamiento del cáncer

Los métodos proporcionados en este documento son, entre otros, útiles para el tratamiento del cáncer. El tratamiento del cáncer puede incluir la administración de un agente anticancerígeno. También se divulga que un agente anticancerígeno incluye un antagonista del receptor de adenosina, solo o en combinación. En

algunas realizaciones, un antagonista del receptor de adenosina es un antagonista del receptor A2A como se define en las reivindicaciones. Mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) solo o en combinación con un inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), se puede tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite.

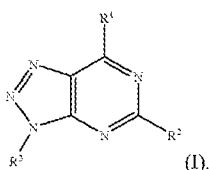
Un "antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A)" como se proporciona en este documento se refiere a una sustancia capaz de reducir de forma detectable el nivel de expresión o actividad de un receptor de adenosina-A2A (A2A) en comparación con un control. La expresión o actividad inhibida del receptor A2A puede ser del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o menos que en un control. En ciertos casos, la inhibición es 1.5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces o más en comparación con un control. Un "antagonista" es un compuesto o molécula pequeña que inhibe un receptor A2A, e.g., uniéndose, bloqueando parcial o totalmente la estimulación, disminuyendo, previniendo o retrasando la activación, o inactivando, desensibilizando o subregulando la transducción de señales, la expresión genética o la actividad enzimática necesaria para la actividad de A2A. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto o una molécula pequeña. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es CPI-444. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) es atezolizumab. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administran simultánea o secuencialmente.

Asimismo, un "inhibidor de la vía de señalización de PD-1" como se proporciona en este documento se refiere a una sustancia capaz de reducir de forma detectable la expresión o el nivel de actividad de la vía de señalización de PD-1 en comparación con un control. La expresión o actividad inhibida de la vía de señalización de PD-1 puede ser del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o menos que en un control. En ciertos casos, la inhibición es 1.5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces o más en comparación con un control. Un "inhibidor" es un compuesto o molécula pequeña que inhibe la vía de señalización de PD-1, e.g., uniéndose, bloqueando parcial o totalmente la estimulación de la vía de señalización de PD-1, disminuyendo, previniendo o retrasando la activación de la vía de señalización de PD-1, o inactivando, desensibilizando o subregulando la transducción de señales, la expresión genética o la actividad enzimática de la vía de señalización de PD-1. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 inhibe la actividad o expresión de PD-1. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 inhibe la actividad o expresión de PD-L1. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un compuesto o una molécula pequeña. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un anticuerpo.

De acuerdo con los métodos proporcionados en este documento, se le administra al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los agentes (e.g., un antagonista del receptor A2A como se define en las reivindicaciones y/o un inhibidor de la vía de señalización de PD-1) proporcionados en este documento. Una "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para lograr un propósito establecido (e.g., lograr el efecto para el cual se administra, tratar una enfermedad (e.g., cáncer), reducir la actividad de señalización del receptor, reducir uno o más síntomas de una enfermedad o afección). Un ejemplo de una "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, prevención o reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad (e.g., cáncer), que también podría denominarse "cantidad terapéuticamente efectiva". Una "reducción" de un síntoma o síntomas (y los equivalentes gramaticales de esta frase) significa la disminución de la gravedad o frecuencia del(de los) síntoma(s), o la eliminación del(de los) síntoma(s). En la literatura se pueden encontrar orientaciones sobre las dosis adecuadas para determinadas clases de productos farmacéuticos. Por ejemplo, para el parámetro dado, una cantidad terapéuticamente efectiva mostrará un aumento o disminución de al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % o al menos 100 %. En algunas realizaciones, este aumento o disminución para un parámetro dado puede variar a lo largo del día (e.g., un aumento o disminución porcentual máximo puede diferir de un aumento o disminución porcentual cuando las concentraciones terapéuticas en la sangre circulante están en sus concentraciones máximas o mínimas dependiendo de los patrones de dosificación diarios y la farmacocinética individual). La eficacia también puede expresarse como las "veces" que aumenta o disminuye. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede tener un efecto al menos 1.2 veces, 1.5 veces, 2 veces, 5 veces o más sobre un control. Las cantidades exactas dependerán del propósito del tratamiento y serán determinables por un experto en la materia utilizando técnicas conocidas (véase, e.g., Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); y Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) y un inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1).

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, que el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



5 En la fórmula (I), R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n1}R⁹, -SO_{v1}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m1}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

10 R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n2}R¹¹, -SO_{v2}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m2}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

15 R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n3}R¹³, -SO_{v3}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m3}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

20 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I.

Los símbolos n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0 a 4. n₁ es 0. n₁ es 1. n₁ es 3. n₁ es 4. n₂ es 0. n₂ es 1. n₂ es 3. n₂ es 4. n₃ es 0. n₃ es 1. n₃ es 3. n₃ es 4.

30 Los símbolos m₁, m₂ y m₃ son independientemente un número entero de 1 a 2. m₁ es 0. m₁ es 1. m₁ es 2. m₂ es 0. m₂ es 1. m₂ son 2. m₃ es 0. m₃ es 1. m₂ es 2.

Los símbolos v₁, v₂ y v₃ son independientemente un número entero de 1 a 2. v₁ es 0. v₁ es 1. v₁ es 2. v₂ es 0. v₂ es 1. v₂ es 2. v₃ es 0. v₃ es 1. v₃ es 2.

35 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{1A} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido con R^{1A}, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{1A}, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{1A}, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{1A}, arilo sustituido o no sustituido con R^{1A}, o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{1A}. R^{1A} puede ser alquilo (e.g., C₁-C₂₀ o C₁-C₆) sustituido o no sustituido con R^{1A}, heteroalquilo (e.g., de 2 a 20 miembros o de 2 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R^{1A}, cicloalquilo (e.g., C₃-C₈ o C₅-C₇) sustituido o no sustituido con R^{1A}, heterocicloalquilo (e.g., de 3 a 8 miembros o de 3 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R^{1A}, arilo (e.g., C₅-C₁₀ o C₅-C₆) sustituido o no sustituido con R^{1A}, o heteroarilo (e.g., de 5 a 10 miembros o de 5 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R^{1A}.

45 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{1B} es independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido con R^{1B}, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{1B}, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{1B}, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{1B}, arilo sustituido o no sustituido con R^{1B}, o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{1B}. R^{1B} puede ser alquilo (e.g., C₁-C₂₀ o C₁-C₆) sustituido o no sustituido con R^{1B}, heteroalquilo (e.g., de 2 a 20 miembros o de 2 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R^{1B}, cicloalquilo (e.g., C₃-C₈ o C₅-C₇) sustituido o no sustituido con R^{1B}, heterocicloalquilo (e.g., de 3 a 8 miembros o de 3 a 6 miembros) sustituido

o no sustituido con R^{1B}, arilo (e.g., C₅-C₁₀ o C₅-C₆) sustituido o no sustituido, o heteroarilo (e.g., de 5 a 10 miembros o de 5 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R^{1B}.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{1B} es independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido con R^{1C}, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{1C}, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{1C}, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{1C}, arilo sustituido o no sustituido con R^{1C}, o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{1C}. R^{1B} puede ser alquilo (e.g., C₁-C₂₀ o C₁-C₆) sustituido o no sustituido con R^{1C}, heteroalquilo (e.g., de 2 a 20 miembros o de 2 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R^{1C}, cicloalquilo (e.g., C₃-C₈ o C₅-C₇) sustituido o no sustituido con R^{1C}, heterocicloalquilo (e.g., de 3 a 8 miembros o de 3 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R^{1C}, arilo (e.g., C₅-C₁₀ o C₅-C₆) sustituido o no sustituido con R^{1C}, o heteroarilo (e.g., de 5 a 10 miembros o de 5 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R^{1C}.

R^{1C} es independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. R^{1C} puede ser alquilo (e.g., C₁-C₂₀ o C₁-C₆) sustituido de forma independiente, heteroalquilo (e.g., de 2 a 20 miembros o de 2 a 6 miembros) no sustituido, cicloalquilo (e.g., C₃-C₈ o C₅-C₇) no sustituido, heterocicloalquilo (e.g., de 3 a 8 miembros o de 3 a 6 miembros) no sustituido, arilo (e.g., C₅-C₁₀ o C₅-C₆) no sustituido, o heteroarilo (e.g., de 5 a 10 miembros o de 5 a 6 miembros) no sustituido.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R¹ es independientemente alquilo sustituido o no sustituido con R^{1A}, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{1A}, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{1A}, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{1A}, arilo sustituido o no sustituido con R^{1A}, o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{1A}. R¹ es heteroarilo (e.g., de 5 a 10 miembros o de 5 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R^{1A}. R¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido. R¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con R^{1A}. R¹ es heteroarilo de 5 miembros no sustituido. R¹ es heteroarilo de 5 miembros sustituido con R^{1A}. R¹ es furanilo sustituido con R^{1A}.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{1A} es alquilo (e.g., C₁-C₂₀ o C₁-C₆) sustituido o no sustituido con R^{1B}. R^{1A} es alquilo C₁-C₆ sustituido con R^{1B}. R^{1A} es alquilo C₁-C₆ no sustituido. R^{1A} es alquilo C₁-C₄ sustituido con R^{1B}. R^{1A} es alquilo C₁-C₄ no sustituido. R^{1A} es alquilo C₁-C₃ sustituido con R^{1B}. R^{1A} es alquilo C₁-C₃ no sustituido. En realizaciones, R^{1A} es metilo.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO₂NR¹¹R¹², -SO₂NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹¹R¹², -N(O)_m, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², o -OR¹¹. En los métodos divulgados en el presente documento, R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. R² es -NR¹¹R¹². R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno o alquilo (e.g., C₁-C₂₀ o C₁-C₆) sustituido o no sustituido. R¹¹ y R¹² son independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. R¹¹ y R¹² son independientemente alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido. R¹¹ y R¹² son independientemente alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido. R¹¹ y R¹² son independientemente alquilo C₁-C₆ no sustituido. R¹¹ y R¹² son independientemente alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido. R¹¹ y R¹² son independientemente alquilo C₁-C₃ no sustituido. En realizaciones, R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido con R⁴, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R⁴, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R⁴, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R⁴, arilo sustituido o no sustituido con R⁴, o heteroarilo sustituido o no sustituido con R⁴. R³ puede ser alquilo (e.g., C₁-C₂₀ o C₁-C₆) sustituido o no sustituido con R⁴, heteroalquilo (e.g., de 2 a 20 miembros o de 2 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R⁴, cicloalquilo (e.g., C₃-C₈ o C₅-C₇) sustituido o no sustituido con R⁴, heterocicloalquilo (e.g., de 3 a 8 miembros o de 3 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R⁴, arilo (e.g., C₅-C₁₀ o C₅-C₆) sustituido o no sustituido con R⁴, o heteroarilo (e.g., de 5 a 10 miembros o de 5 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R⁴.

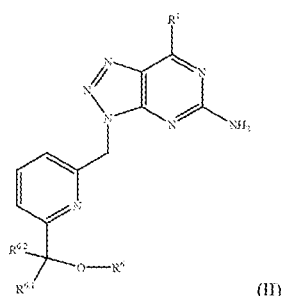
R⁴ es independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido con R⁵, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R⁵, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R⁵, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R⁵, arilo sustituido o no sustituido con R⁵, o heteroarilo sustituido o no sustituido con R⁵. R⁴ puede ser alquilo (e.g., C₁-C₂₀ o C₁-C₆) sustituido o no sustituido con R⁵, heteroalquilo (e.g., de 2 a 20 miembros o de 2 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R⁵, cicloalquilo (e.g., C₃-C₈ o C₅-C₇) sustituido o no sustituido con R⁵, heterocicloalquilo (e.g., de 3 a 8 miembros o de 3 a 6 miembros) sustituido

de 5 miembros sustituido o no sustituido con R⁷. R⁶ es heterocicloalquilo de 5 miembros sustituido con R⁷. R⁶ es heterocicloalquilo de 5 miembros no sustituido. En realizaciones, R⁶ es tetrahydrofuranilo no sustituido.

En los métodos divulgados en el presente documento, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R¹ es furanilo sustituido con R^{1A}. R^{1A} es metilo. R² es -NR¹¹R¹². En otra realización adicional, R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno. R³ es alquilo C1 sustituido con R⁴. R⁴ es piridinilo sustituido con R⁵. R⁵ es heteroalquilo de 2 miembros sustituido con R⁶. En otras realizaciones adicionales, R⁶ es tetrahydrofuranilo no sustituido.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En la fórmula (II), R⁶, R^{6.1} y R^{6.2} son independientemente hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁶, R^{6.1} y R^{6.2} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^{6.1} y R^{6.2} son hidrógeno y R⁶ es un alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^{6.1} y R^{6.2} son hidrógeno y R⁶ es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. R^{6.1} y R^{6.2} son hidrógeno y R⁶ es heterocicloalquilo no sustituido. R¹ es heteroarilo sustituido (e.g., con un alquilo C₁-C₅ no sustituido) o no sustituido. R¹ es furanilo sustituido (e.g., con un alquilo C₁-C₅ no sustituido) o no sustituido. En realizaciones, R¹ es furanilo sustituido con metilo.

En la fórmula (II), R¹ y R⁶ son como se describieron anteriormente (e.g., R⁶ puede ser heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido con R⁷ y R¹ puede ser heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con R^{1A}). Por lo tanto, R⁶ es tetrahydrofuranilo no sustituido y R¹ es furanilo sustituido con R^{1A}.

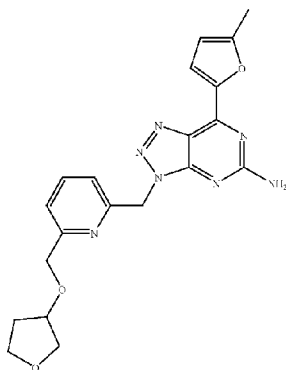
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, en la fórmula (II), R^{6.1} puede ser independientemente hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido con R^{7.1}, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{7.1}, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{7.1}, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{7.1}, arilo sustituido o no sustituido con R^{7.1}, o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{7.1}. R^{6.1} puede ser alquilo (e.g., C₁-C₂₀ o C₁-C₆) sustituido o no sustituido con R^{7.1}, heteroalquilo (e.g., de 2 a 20 miembros o de 2 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R^{7.1}, cicloalquilo (e.g., C₃-C₈ o C₅-C₇) sustituido o no sustituido con R^{7.1}, heterocicloalquilo (e.g., de 3 a 8 miembros o de 3 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R^{7.1}, arilo (e.g., C₅-C₁₀ o C₅-C₆) sustituido o no sustituido con R^{7.1}, o heteroarilo (e.g., de 5 a 10 miembros o de 5 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R^{7.1}. R^{6.1} es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido con R^{7.1}. R^{6.1} es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido con R^{7.1}. R^{6.1} es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido con R^{7.1}. R^{6.1} es alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido con R^{7.1}. R^{6.1} es alquilo C₁-C₆ sustituido con R^{7.1}. R^{6.1} es alquilo C₁-C₅ sustituido con R^{7.1}. R^{6.1} es alquilo C₁-C₄ sustituido con R^{7.1}. R^{6.1} es alquilo C₁-C₃ sustituido con R^{7.1}. R^{6.1} es alquilo C₁-C₆ no sustituido. R^{6.1} es alquilo C₁-C₅ no sustituido. R^{6.1} es alquilo C₁-C₄ no sustituido. R^{6.1} es alquilo C₁-C₃ no sustituido. R^{6.1} es metilo no sustituido.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{6.2} es independientemente hidrógeno, halógeno, =O, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido con R^{7.2}, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{7.2}, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{7.2}, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{7.2}, arilo sustituido o no sustituido con R^{7.2}, o heteroarilo sustituido o no sustituido

5 con R^{7.2}. R^{6.2} puede ser alquilo (e.g., C₁-C₂₀ o C₁-C₆) sustituido o no sustituido con R^{7.2}, heteroalquilo (e.g., de 2 a 20 miembros o de 2 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R^{7.2}, cicloalquilo (e.g., C₃-C₈ o C₅-C₇) sustituido o no sustituido con R^{7.2}, heterocicloalquilo (e.g., de 3 a 8 miembros o de 3 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R^{7.2}, arilo (e.g., C₅-C₁₀ o C₅-C₆) sustituido o no sustituido con R^{7.2}, o heteroarilo (e.g., de 5 a 10 miembros o de 5 a 6 miembros) sustituido o no sustituido con R^{7.2}. R^{6.2} es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido con R^{7.2}. R^{6.2} es alquilo C₁-C₅ sustituido o no sustituido con R^{7.2}. R^{6.2} es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido con R^{7.2}. R^{6.2} es alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido con R^{7.2}. R^{6.2} es alquilo C₁-C₆ sustituido con R^{7.2}. R^{6.2} es alquilo C₁-C₅ sustituido con R^{7.2}. R^{6.2} es alquilo C₁-C₄ sustituido con R^{7.2}. R^{6.2} es alquilo C₁-C₃ sustituido con R^{7.2}. R^{6.2} es alquilo C₁-C₆ no sustituido. R^{6.2} es alquilo C₁-C₅ no sustituido. R^{6.2} es alquilo C₁-C₄ no sustituido. R^{6.2} es alquilo C₁-C₃ no sustituido. R^{6.2} es metilo no sustituido.

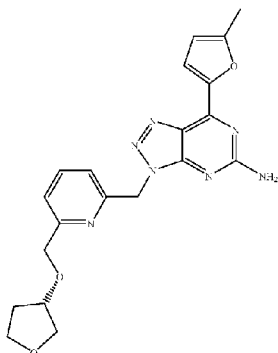
15 R⁷, R^{7.1} y R^{7.2} son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. R⁷, R^{7.1} y R^{7.2} pueden ser alquilo (e.g., C₁-C₂₀ o C₁-C₆) no sustituido de forma independiente, heteroarilo (e.g., de 2 a 20 miembros o de 2 a 6 miembros) no sustituido, cicloalquilo (e.g., C₃-C₈ o C₅-C₇) no sustituido, heterocicloalquilo (e.g., de 3 a 8 miembros o de 3 a 6 miembros) no sustituido, arilo (e.g., C₅-C₁₀ o C₅-C₆) no sustituido o heteroarilo (e.g., de 5 a 10 miembros o de 5 a 6 miembros) no sustituido.

En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

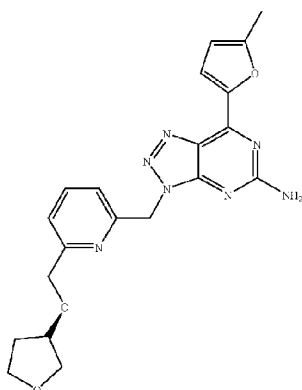


20

En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



Todos los compuestos proporcionados en este documento pueden proporcionarse opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable.

5 En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un antagonista del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) o un antagonista de PD-1. Un antagonista de PD-L1 según se divulga en este documento es una sustancia que, al menos en parte, bloquea parcial o totalmente la estimulación, disminuye, previene o retrasa la activación, o inactiva, desensibiliza o subregula la transducción de señales de PD-L1. Asimismo, un antagonista de PD-1 según se divulga en este documento es una sustancia que, al menos en parte, bloquea parcial o totalmente la estimulación, disminuye, previene o retrasa la activación, o inactiva, desensibiliza o subregula la transducción de señales de PD-1. En algunas realizaciones, el antagonista del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) es un anticuerpo o una molécula pequeña. En algunas realizaciones, el antagonista de PD-L1 es un anticuerpo. En algunas realizaciones, el anticuerpo es atezolizumab. El término "atezolizumab" se refiere a un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado y diseñado de isotipo IgG1 contra el ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1). Atezolizumab también se conoce como "MPDL3280A". En el sentido habitual, atezolizumab se refiere al número de registro CAS 1380723-44-3.

15 En algunas realizaciones, el antagonista de PD-1 es un anticuerpo o una molécula pequeña.

También se divulga que se administra un antagonista del receptor de adenosina junto con un agente anticancerígeno adicional. También se divulga que se administra un antagonista del receptor de adenosina junto con un agente anticancerígeno de anticuerpos. También se divulga que se administra un antagonista del receptor de adenosina con un antagonista de PD-L1. En algunas realizaciones, un antagonista del receptor A2A como se define en las reivindicaciones se administra junto con un anticuerpo contra PD-L1. En algunas realizaciones, CPI-444 se administra junto con atezolizumab.

20 En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A según se define en las reivindicaciones y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administran en una cantidad sinérgica combinada. Una "cantidad sinérgica combinada" como se utiliza en este documento se refiere a la suma de una primera cantidad (e.g., una cantidad de un antagonista del receptor A2A) y una segunda cantidad (e.g., una cantidad de un inhibidor de la vía de señalización de PD-1) que da como resultado un efecto sinérgico (es decir, un efecto mayor que un efecto aditivo). Por lo tanto, los términos "sinergia", "sinergismo", "sinérgico", "cantidad sinérgica combinada" y "efecto terapéutico sinérgico", que se utilizan en este documento indistintamente, se refieren a un efecto medido de compuestos administrados en combinación donde el efecto medido es mayor que la suma de los efectos individuales de cada uno de los compuestos administrados solos como un agente único.

25 En realizaciones, una cantidad sinérgica puede ser de aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o 99 % de la cantidad del antagonista del receptor A2A cuando se usa por separado del inhibidor de la vía de señalización de PD-1. En realizaciones, una cantidad sinérgica puede ser de aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o 99 % de la cantidad del inhibidor de la vía de señalización de PD-1 cuando se usa por separado del antagonista del receptor A2A.

El efecto sinérgico puede ser un efecto de disminución de la actividad del receptor A2A y/o un efecto de disminución de la actividad de la vía de señalización de PD-1. En algunas realizaciones, la sinergia entre el antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 puede dar como resultado aproximadamente una disminución mayor a 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100 % (e.g., disminución de la actividad del receptor A2A o disminución de la actividad de la vía de señalización de PD-1) que la suma de la disminución del antagonista del receptor A2A o la vía de señalización de PD-1 cuando se usan de forma individual y por separado. En algunas realizaciones, la sinergia entre el antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 puede dar como resultado una inhibición mayor a 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100 % del receptor A2A y/o la vía de señalización de PD-1 que la suma de la inhibición del antagonista del receptor A2A o el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 cuando se usan individualmente y por separado.

El efecto sinérgico puede ser un efecto de tratamiento del cáncer, tal como un cáncer de pulmón (es decir, un efecto sinérgico de tratamiento del cáncer de pulmón), cáncer de vejiga (es decir, un efecto sinérgico de tratamiento del cáncer de vejiga), melanoma (es decir, un efecto sinérgico de tratamiento del melanoma), carcinoma de células renales (es decir, un efecto sinérgico de tratamiento del carcinoma de células renales), cáncer de colon (es decir, un efecto sinérgico de tratamiento del cáncer de colon), cáncer de ovario (es decir, un efecto sinérgico de tratamiento del cáncer de ovario), cáncer gástrico (es decir, un efecto sinérgico de tratamiento del cáncer gástrico), cáncer de mama (es decir, un efecto sinérgico de tratamiento del cáncer de mama), carcinoma de cabeza y cuello (es decir, un efecto sinérgico de tratamiento del carcinoma de cabeza y cuello), cáncer de próstata (es decir, un efecto sinérgico de tratamiento del cáncer de próstata) y una neoplasia maligna hematológica (es decir, un efecto sinérgico de tratamiento de una neoplasia maligna hematológica).

El antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 pueden administrarse en combinación, ya sea de forma concomitante (e.g., como una mezcla), por separado, pero simultáneamente (e.g., a través de vías intravenosas separadas) o de forma secuencial (e.g., se administra primero un agente seguido de la administración del segundo agente). Por lo tanto, el término combinación se utiliza para referirse a la administración concomitante, simultánea o secuencial del antagonista del receptor A2A y del inhibidor de la vía de señalización de PD-1. En realizaciones, donde el antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administran secuencialmente, el antagonista del receptor A2A se administra en un primer punto de tiempo y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en un segundo punto de tiempo, en donde el primer punto de tiempo precede al segundo punto de tiempo. El curso del tratamiento se determina mejor de forma individual dependiendo de las características particulares del sujeto y del tipo de tratamiento seleccionado. El tratamiento, tal como los divulgados en este documento, se puede administrar al sujeto diariamente, BID, quincenalmente, mensualmente o cualquier base aplicable que sea terapéuticamente eficaz. El tratamiento puede administrarse solo o en combinación con cualquier otro tratamiento divulgado en este documento o conocido en la técnica. El tratamiento adicional puede administrarse simultáneamente con el primer tratamiento, en un momento diferente o según un programa terapéutico completamente diferente (e.g., el primer tratamiento puede ser diario, mientras que el tratamiento adicional puede ser semanal). Por lo tanto, en algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administran de manera simultánea o secuencial.

En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en un primer punto de tiempo y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en un segundo punto de tiempo, en donde el primer punto de tiempo precede al segundo punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo está dentro de menos de aproximadamente 120, 90, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 10, 11, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 120 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 90 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 60 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 50 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de

tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 15 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 14 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 13 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 12 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 11 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 10 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 9 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 8 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 7 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 6 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 5 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 4 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 3 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 2 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 1 día desde el primer punto de tiempo.

En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de aproximadamente 8, 10 o 12 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo está dentro de aproximadamente 8 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de aproximadamente 10 días a partir del primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de aproximadamente 12 días a partir del primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 y el antagonista del receptor A2A se administran simultáneamente en el segundo punto de tiempo. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 y el antagonista del receptor A2A se administran concomitantemente en el segundo punto de tiempo. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en el segundo punto de tiempo y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 no se administra en el segundo punto de tiempo.

De acuerdo con los métodos proporcionados en este documento, se le administra al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los agentes (e.g., un antagonista del receptor A2A como se define en las reivindicaciones y/o un inhibidor de la vía de señalización de PD-1) proporcionados en este documento. Una "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para lograr un propósito establecido (e.g., lograr el efecto para el cual se administra, se trata una enfermedad (e.g., cáncer), se reduce la actividad de señalización del receptor, se reduce uno o más síntomas de una enfermedad o afección). Un ejemplo de una "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, prevención o reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad (e.g., cáncer), que también podría denominarse "cantidad terapéuticamente efectiva". Una "reducción" de un síntoma o síntomas (y los equivalentes gramaticales de esta frase) significa la disminución de la gravedad o frecuencia del(de los) síntoma(s), o la eliminación del(de los) síntoma(s). En la literatura se pueden encontrar orientaciones sobre las dosis adecuadas para determinadas clases de productos farmacéuticos. Por ejemplo, para el parámetro dado, una cantidad terapéuticamente efectiva mostrará un aumento o disminución de al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % o al menos 100 %. La eficacia también puede expresarse como las "veces" que aumenta o disminuye. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede tener un efecto al menos 1.2 veces, 1.5 veces, 2 veces, 5 veces o más sobre un control. Las cantidades exactas dependerán del propósito del tratamiento y serán determinables por un experto en la materia utilizando técnicas conocidas (véase, e.g., Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992)); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); y Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg, 40 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg o 300 mg/kg. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg/kg. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 5 mg/kg. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 10 mg/kg. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 20 mg/kg. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 30 mg/kg. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 40 mg/kg. En algunas realizaciones, el

cantidad de aproximadamente 300 mg BID. Se entiende que cuando se hace referencia a la cantidad como "BID" (que significa "bis in die"), la cantidad se administra dos veces al día.

En realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 10 mg QD, 20 mg QD, 30 mg QD, 40 mg QD, 50 mg QD, 60 mg QD, 70 mg QD, 80 mg QD, 90 mg QD, 100 mg QD, 110 mg QD, 120 mg QD, 130 mg QD, 140 mg QD, 150 mg QD, 160 mg QD, 170 mg QD, 180 mg QD, 190 mg QD, 200 mg QD, 210 mg QD, 220 mg QD, 230 mg QD, 240 mg QD, 250 mg QD, 260 mg QD, 270 mg QD, 280 mg QD, 290 mg QD, o 300 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 10 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 20 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 30 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 40 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 60 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 70 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 80 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 90 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg QD. Se entiende que cuando se hace referencia a la cantidad como "QD" (que significa "quaque die"), la cantidad se administra una vez al día.

En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 110 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 120 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 130 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 140 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 150 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 160 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 170 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 180 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 190 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 200 mg QD. Se entiende que cuando se hace referencia a la cantidad como "QD" (que significa "quaque die"), la cantidad se administra una vez al día.

En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 210 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 220 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 230 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 240 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 250 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 260 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 270 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 280 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 290 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 300 mg QD. Se entiende que cuando se hace referencia a la cantidad como "QD" (que significa "quaque die"), la cantidad se administra una vez al día.

El antagonista del receptor A2A puede administrarse en una cantidad como la descrita en este documento durante 28 días consecutivos. El antagonista del receptor A2A puede administrarse en una cantidad como la descrita en este documento durante 14 días consecutivos. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra a razón de 50 mg BID, 100 mg BID o 200 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra a razón de 50 mg BID. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra a razón de 100 mg BID. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra a razón de 200 mg QD. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra a razón de 100 mg BID y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de 840 mg. En otras realizaciones, el antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administran simultáneamente durante 28 días consecutivos. En otras realizaciones adicionales, el antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administran simultáneamente durante 14 días consecutivos.

En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 1,300 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 1,200 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 1,100 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de

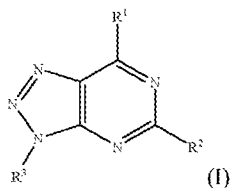
menos de aproximadamente 1,000 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 900 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 800 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 700 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 600 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 400 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 300 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, 1,000 mg, 1,100 mg, 1,200 mg o 1,300 mg. Se entiende que cuando la cantidad se menciona como "mg", la cantidad es la cantidad total en miligramos de inhibidor de la vía de señalización de PD-1 administrada al sujeto.

En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 700 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 720 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 740 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 760 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 780 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 800 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 820 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 840 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 860 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 880 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 900 mg. Se entiende que cuando la cantidad se menciona como "mg", la cantidad es la cantidad total en miligramos de inhibidor de la vía de señalización de PD-1 administrada al sujeto.

Los métodos proporcionados en este documento son, entre otros, útiles para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de mama, carcinoma de cabeza y cuello, cáncer de próstata y una neoplasia maligna hematológica. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vejiga. En algunas realizaciones, el cáncer es melanoma. En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma de células renales. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de colon. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de ovario. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer gástrico. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama. En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma de cabeza y cuello. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el cáncer es una neoplasia maligna hematológica.

En otro aspecto, se proporciona un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita.

También se divulga, pero no está dentro del alcance literal de las reivindicaciones, que el método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) de fórmula:



En la fórmula (I), R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n1}R⁹, -SO_{v1}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m1}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n₂}R¹¹, -SO_{v₂}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m₂}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

5

R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n₃}R¹³, -SO_{v₃}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m₃}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

10

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

15

X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I.

n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0 a 4.

m₁, m₂ y m₃ son independientemente un número entero de 1 a 2.

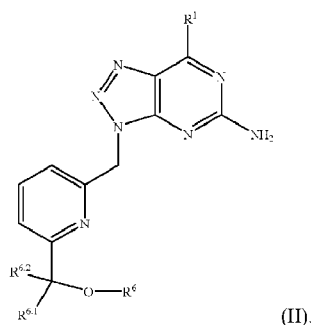
Y v₁, v₂ y v₃ son independientemente un número entero de 1 a 2.

El antagonista del receptor A2A proporcionado en este documento es el mismo antagonista del receptor A2A que se describió anteriormente para aspectos del tratamiento del cáncer utilizando un antagonista del receptor A2A y un inhibidor de la vía de señalización de PD-1. Por lo tanto, las definiciones de sustituyentes y variables de fórmula (I) y (II) son las mismas que las descritas anteriormente (e.g., R¹ es furanilo sustituido con R^{1A}; R^{1A} es metilo; R² es -NR¹¹R¹², R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno; R³ es alquilo C₁ sustituido con R⁴; R⁴ es piridinilo sustituido con R⁵; R⁵ es heteroalquilo de 2 miembros sustituido con R⁶; R⁶ es tetrahydrofuranilo no sustituido) y se incorporan al presente documento.

20

25

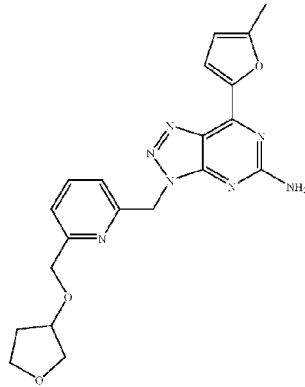
Por lo tanto, también se divulga, que el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



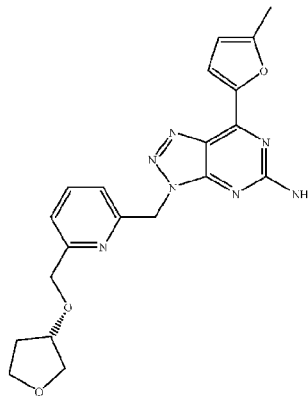
En la fórmula (II), R⁶, R^{6.1} y R^{6.2} son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

30

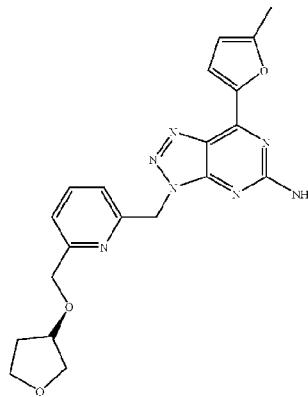
En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



5

En algunas realizaciones, el método incluye además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la vía de señalización de PD-1. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administran en una cantidad sinérgica combinada. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administran simultánea o secuencialmente. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en un primer punto de tiempo y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en un segundo punto de tiempo, en donde el primer punto de tiempo precede al segundo punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 120, 90, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 10, 11, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de aproximadamente 8, 10 o 12 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en un primer punto de tiempo y el antagonista del receptor A2A se administra en un segundo punto de tiempo, en donde el primer punto de tiempo precede al segundo punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 120, 90, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 10, 11, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de aproximadamente 8, 10 o 12 días desde el primer punto de tiempo.

10

15

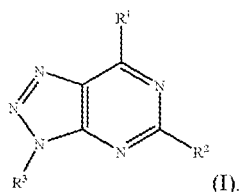
20

En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg, 40 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg o 300 mg/kg. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 1,300 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 1,200 mg. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de mama, carcinoma de cabeza y cuello, cáncer de próstata y una neoplasia maligna hematológica.

10 Métodos de activación de células T

También se divulga un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método de activación de una célula T.

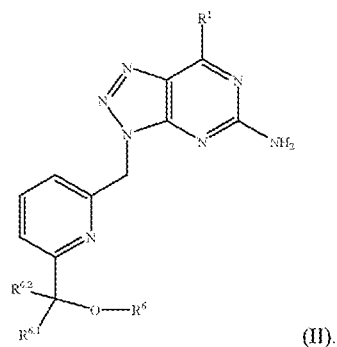
También se divulga, pero no está dentro del alcance literal de las reivindicaciones, que el método incluye poner en contacto la célula T con un antagonista del receptor A2A, en donde el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En la fórmula (I), R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n1}R⁹, -SO_{v1}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m1}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n2}R¹¹, -SO_{v2}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m2}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n3}R¹³, -SO_{v3}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m3}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I. n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0 a 4. m₁, m₂ y m₃ son independientemente un número entero de 1 a 2. Y v₁, v₂ y v₃ son independientemente un número entero de 1 a 2.

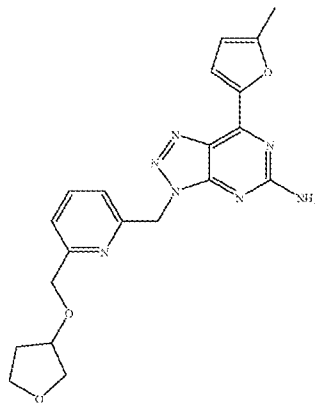
El antagonista del receptor A2A proporcionado en este documento es el mismo antagonista del receptor A2A que se describió anteriormente para aspectos del tratamiento del cáncer utilizando un antagonista del receptor A2A y un inhibidor de la vía de señalización de PD-1. Por lo tanto, las definiciones de sustituyentes y variables de fórmula (I) y (II) son las mismas que las descritas anteriormente (e.g., R¹ es furanilo sustituido con R^{1A}; R^{1A} es metilo; R² es -NR¹¹R¹², R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno; R³ es alquilo C₁ sustituido con R⁴; R⁴ es piridinilo sustituido con R⁵; R⁵ es heteroalquilo de 2 miembros sustituido con R⁶; R⁶ es tetrahidrofuranilo no sustituido) y se incorporan al presente documento.

Por lo tanto, también se divulga que el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

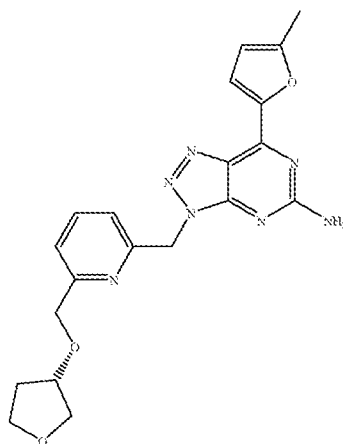


5 En la fórmula (II), R^6 , $R^{6.1}$ y $R^{6.2}$ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, $-CF_3$, $-CN$, $-CCl_3$, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

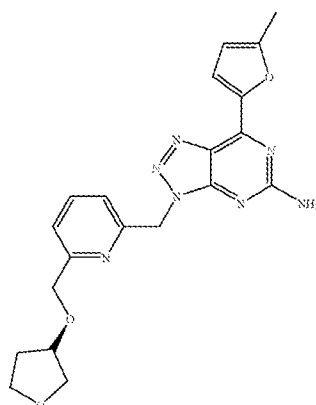


En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



10

En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

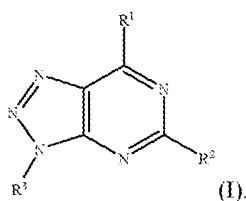


En algunas realizaciones, el método incluye poner en contacto la célula T con un inhibidor de la vía de señalización de PD-1. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un anticuerpo o una molécula pequeña. En algunas realizaciones, la célula T es una célula T efectora o una célula asesina natural. En algunas realizaciones, la célula T es una célula T con supresión de adenosina. "Una célula T con supresión de adenosina" es una célula T efectora o una célula asesina natural unida a la adenosina a través de su receptor A2A, en donde la adenosina está unida en una cantidad suficiente para inhibir la expresión y/o secreción de citocinas activadoras de la respuesta inmune (e.g., expresión de IL-2, IFN- γ o TNF). En algunas realizaciones, la célula T es una célula T CD8. En algunas realizaciones, la célula T CD8 es una célula T CD8 negativa para CD45RA. En algunas realizaciones, la célula T es una célula T CD4. En algunas realizaciones, la célula T CD4 es una célula T CD4 negativa para CD45RA. En algunas realizaciones, la célula T está dentro de un sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto con cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto con cáncer es un sujeto refractario al tratamiento anti-PD-1.

Métodos para inhibir la actividad del receptor A2A

- 15 También se divulga un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método para inhibir la actividad del receptor A2A de una célula.

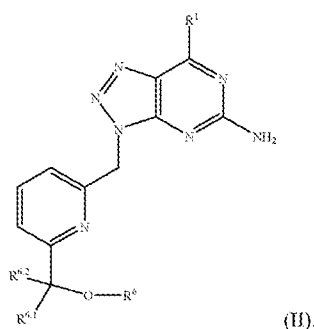
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, que el método incluye poner en contacto la célula con un antagonista del receptor A2A, en donde el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



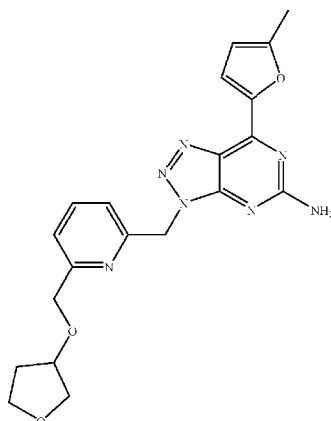
- 20 En la fórmula (I), R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n1}R⁹, -SO_{v1}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m1}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n2}R¹¹, -SO_{v2}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m2}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n3}R¹³, -SO_{v3}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m3}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I. n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0 a 4. m₁, m₂ y m₃ son independientemente un número entero de 1 a 2. Y v₁, v₂ y v₃ son independientemente un número entero de 1 a 2.
- 25
- 30
- 35
- 40

- 5 El antagonista del receptor A2A proporcionado en este documento es el mismo antagonista del receptor A2A que se describió anteriormente para aspectos del tratamiento del cáncer utilizando un antagonista del receptor A2A y un inhibidor de la vía de señalización de PD-1. Por lo tanto, las definiciones de sustituyentes y variables de fórmula (I) y (II) son las mismas que las descritas anteriormente (e.g., R¹ es furanilo sustituido con R^{1A}; R^{1A} es metilo; R² es -NR¹¹R¹², R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno; R³ es alquilo C₁ sustituido con R⁴; R⁴ es piridinilo sustituido con R⁵; R⁵ es heteroalquilo de 2 miembros sustituido con R⁶; R⁶ es tetrahidrofuranilo no sustituido) y se incorporan al presente documento.

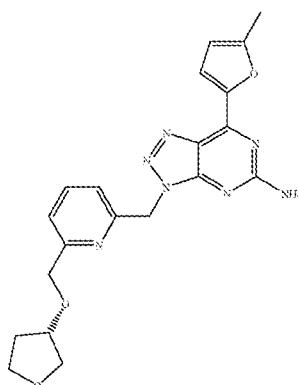
Por lo tanto, también se divulga que el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



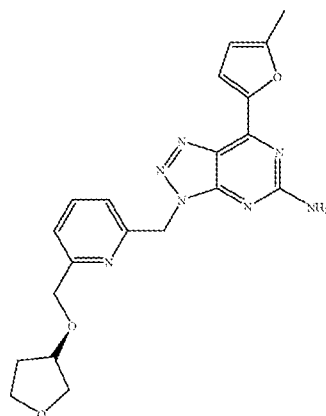
- 10 En la fórmula (II), R⁶, R^{6.1} y R^{6.2} son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.
- 15 En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

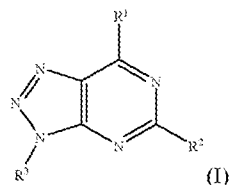


En algunas realizaciones, el contacto incluye unir el antagonista del receptor A2A a un receptor A2A de la célula. En algunas realizaciones, la célula es una célula T. En algunas realizaciones, la célula T es una célula T efectora o una célula asesina natural. En algunas realizaciones, la célula T es una célula T CD8. En algunas realizaciones, la célula T CD8 es una célula T CD8 negativa para CD45RA. En algunas realizaciones, la célula T es una célula T CD4. En algunas realizaciones, la célula T CD4 es una célula T CD4 negativa para CD45RA. En algunas realizaciones, la célula T está dentro de un sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto con cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto con cáncer es un sujeto refractario al tratamiento anti-PD-1.

Métodos para aumentar la respuesta antitumoral

- 10 En un aspecto, se proporciona un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método para aumentar una respuesta inmune antitumoral en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) y un inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1).
- 15 En otro aspecto, se proporciona un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método para aumentar una respuesta inmune antitumoral en un sujeto que lo necesita.

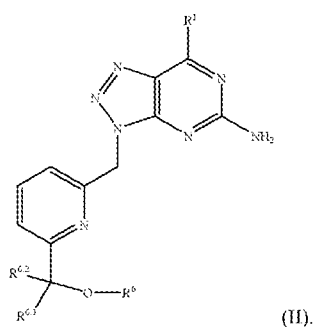
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, que el método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



- En la fórmula (I), R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n1}R⁹, -SO_{v1}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m1}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n2}R¹¹, -SO_{v2}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m2}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n3}R¹³, -SO_{v3}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m3}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I. n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0 a 4. m₁, m₂ y

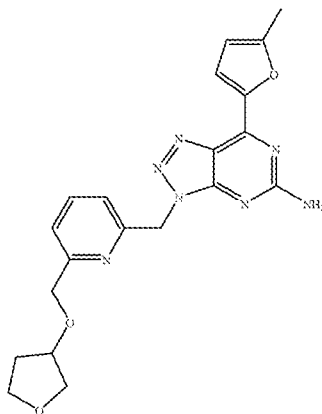
m_3 son independientemente un número entero de 1 a 2. Y v_1 , v_2 y v_3 son independientemente un número entero de 1 a 2.

- 5 El antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 proporcionados en este documento son los mismos que los descritos anteriormente para aspectos del tratamiento del cáncer utilizando un antagonista del receptor A2A y un inhibidor de la vía de señalización de PD-1. Por lo tanto, las definiciones de sustituyentes y variables de fórmula (I) y (II) son las mismas que las descritas anteriormente (e.g., R^1 es furanilo sustituido con R^{1A} ; R^{1A} es metilo; R^2 es $-NR^{11}R^{12}$; R^{11} y R^{12} son independientemente hidrógeno; R^3 es alquilo C_1 sustituido con R^4 ; R^4 es piridinilo sustituido con R^5 ; R^5 es heteroalquilo de 2 miembros sustituido con R^6 ; R^6 es tetrahidrofuranilo no sustituido) y se incorporan al presente documento.
- 10 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, que el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

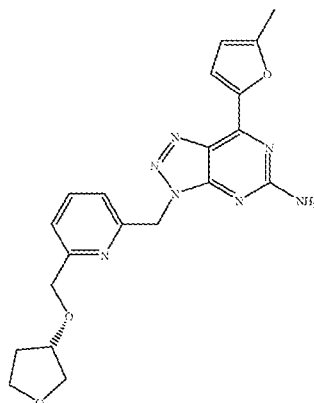


- 15 En la fórmula (II), R^6 , $R^{6.1}$ y $R^{6.2}$ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, $-CF_3$, $-CN$, $-CCl_3$, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

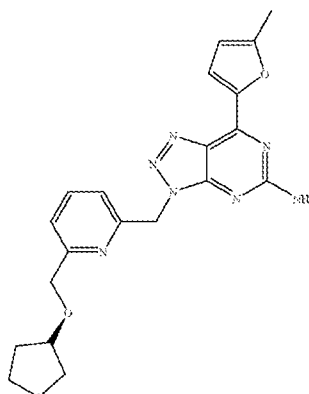
En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



- 20 En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

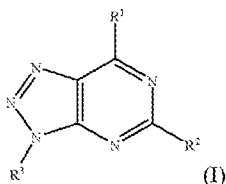


En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la vía de señalización de PD-1. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un antagonista de PD-L1. En algunas realizaciones, el antagonista de PD-L1 es una molécula pequeña o un anticuerpo.

Métodos para aumentar el número de células positivas para CD8

También se divulga un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método para aumentar la cantidad de células positivas para CD8 en relación con la cantidad de células T reguladoras en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) y un inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1).

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para aumentar la cantidad de células positivas para CD8 en relación con la cantidad de células T reguladoras en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

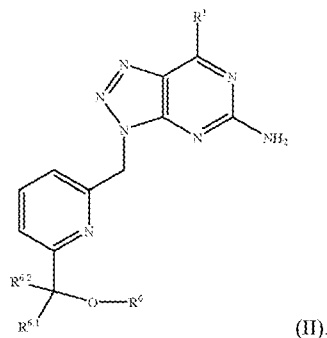


En la fórmula (I), R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n₁}R⁹, -SO_{v₁}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m₁}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n₂}R¹¹, -SO_{v₂}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m₂}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n₃}R¹³, -SO_{v₃}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m₃}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I. n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0 a 4. m₁, m₂ y m₃ son independientemente un número entero de 1 a 2. Y v₁, v₂ y v₃ son independientemente un número entero de 1 a 2.

El antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 proporcionados en este documento son los mismos que los descritos anteriormente para aspectos del tratamiento del cáncer utilizando un antagonista del receptor A2A y un inhibidor de la vía de señalización de PD-1. Por lo tanto, las definiciones

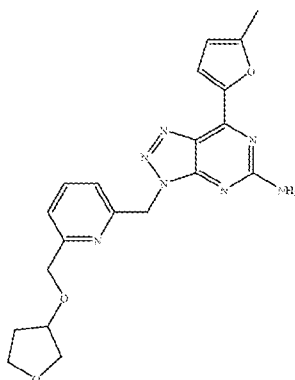
de sustituyentes y variables de fórmula (I) y (II) son las mismas que las descritas anteriormente (e.g., R¹ es furanilo sustituido con R^{1A}; R^{1A} es metilo; R² es -NR¹¹R¹²; R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno; R³ es alquilo C₁ sustituido con R⁴; R⁴ es piridinilo sustituido con R⁵; R⁵ es heteroalquilo de 2 miembros sustituido con R⁶; R⁶ es tetrahidrofuranilo no sustituido) y se incorporan al presente documento.

- 5 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, que el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

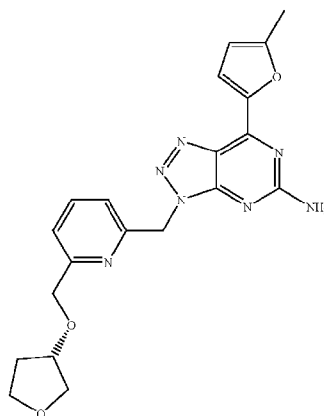


- 10 En la fórmula (II), R⁶, R^{6.1} y R^{6.2} son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

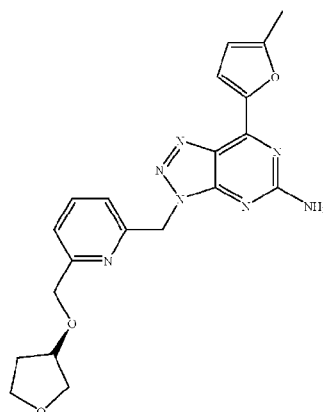
En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



- 15 En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

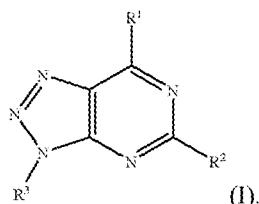


En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la vía de señalización de PD-1. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un antagonista de PD-L1. En algunas realizaciones, el antagonista de PD-L1 es una molécula pequeña o un anticuerpo.

Métodos para disminuir el volumen del tumor

En un aspecto, se proporciona un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método para disminuir el volumen del tumor en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) y un inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1).

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para disminuir el volumen de un tumor en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

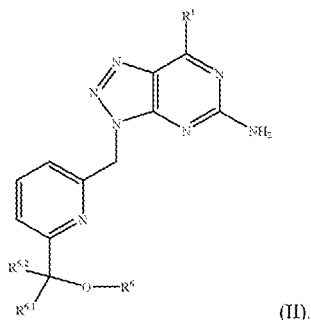


En la fórmula (I), R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n₁}R⁹, -SO_{v₁}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m₁}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n₂}R¹¹, -SO_{v₂}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m₂}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n₃}R¹³, -SO_{v₃}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m₃}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I. n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0 a 4. m₁, m₂ y m₃ son independientemente un número entero de 1 a 2. Y v₁, v₂ y v₃ son independientemente un número entero de 1 a 2.

El antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 proporcionados en este documento son los mismos que los descritos anteriormente para aspectos del tratamiento del cáncer utilizando un antagonista del receptor A2A y un inhibidor de la vía de señalización de PD-1. Por lo tanto, las definiciones de sustituyentes y variables de fórmula (I) y (II) son las mismas que las descritas anteriormente (e.g., R¹ es

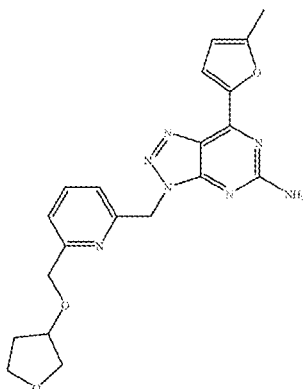
R^{1A}-furanilo sustituido; R^{1A} es metilo; R² es -NR¹¹R¹²; R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno; R³ es R⁴-C sustituido₁ alquilo; R⁴ es R⁵-piridinilo sustituido; R⁵ es R⁶-heteroalquilo de 2 miembros sustituido; R⁶ es tetrahidrofuranilo no sustituido) y se incorporan al presente documento.

5 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, que el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

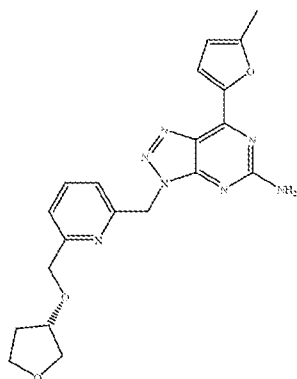


10 En la fórmula (II), R⁶, R^{6.1} y R^{6.2} son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

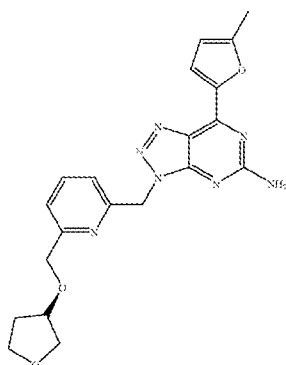


En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



15

En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

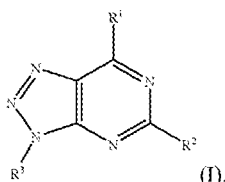


En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la vía de señalización de PD-1. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un antagonista de PD-L1. En algunas realizaciones, el antagonista de PD-L1 es una molécula pequeña o un anticuerpo.

Métodos para mejorar la memoria antitumoral

En un aspecto, se proporciona un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método para mejorar la memoria inmunitaria antitumoral en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) y un inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1).

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para mejorar la memoria inmunitaria antitumoral en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

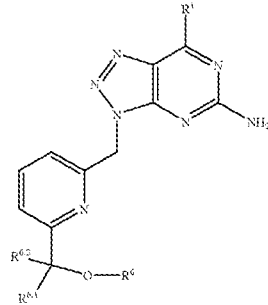


En la fórmula (I), R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n1}R⁹, -SO_{v1}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m1}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n2}R¹¹, -SO_{v2}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m2}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n3}R¹³, -SO_{v3}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m3}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I. n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0 a 4. m₁, m₂ y m₃ son independientemente un número entero de 1 a 2. Y v₁, v₂ y v₃ son independientemente un número entero de 1 a 2.

El antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 proporcionados en este documento son los mismos que los descritos anteriormente para aspectos del tratamiento del cáncer utilizando un antagonista del receptor A2A y un inhibidor de la vía de señalización de PD-1. Por lo tanto, las definiciones de sustituyentes y variables de fórmula (I) y (II) son las mismas que las descritas anteriormente (e.g., R¹ es furanilo sustituido con R^{1A}; R^{1A} es metilo; R² es -NR¹¹R¹²; R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno; R³ es

alquilo C₁ sustituido con R⁴; R⁴ es piridinilo sustituido con R⁵; R⁵ es heteroalquilo de 2 miembros sustituido con R⁶; R⁶ es tetrahidrofurano no sustituido) y se incorporan al presente documento.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, que el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

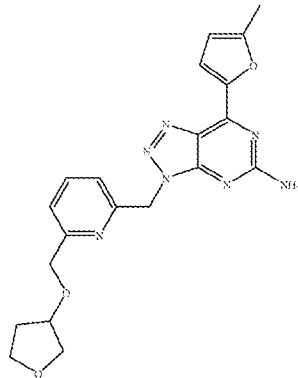


5

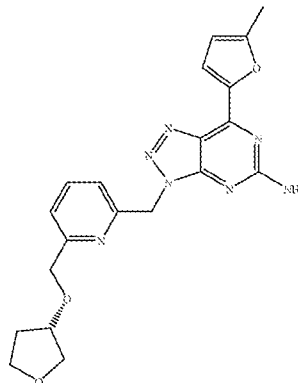
En la fórmula (II), R⁶, R^{6.1} y R^{6.2} son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

10

En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

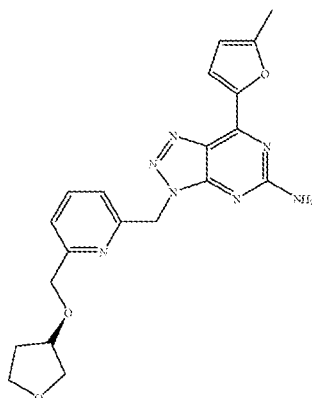


En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



15

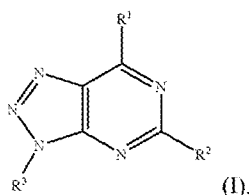
En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la vía de señalización de PD-1. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un antagonista de PD-L1. En algunas realizaciones, el antagonista de PD-L1 es una molécula pequeña o un anticuerpo.

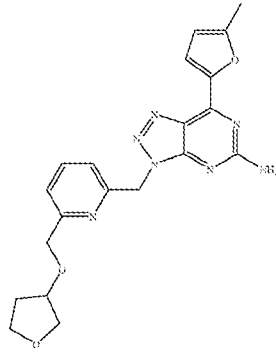
También se divulga, un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método para aumentar la activación inmunitaria global en un sujeto que lo necesita.

También se divulga, pero no está dentro del alcance literal de las reivindicaciones, que el método incluye administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

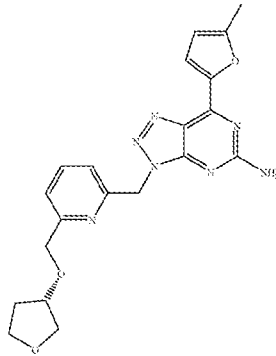


En la Fórmula (I), R^1 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^a_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_1}R^9$, $-SO_{v_1}NR^9R^{10}$, $-NHNH_2$, $-ONR^9R^{10}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^9R^{10}$, $-N(O)_{m_1}$, $-NR^9R^{10}$, $-NH-O-R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^b_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_2}R^{11}$, $-SO_{v_2}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m_2}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NH-O-R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^c_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_3}R^{13}$, $-SO_{v_3}NR^{13}R^{14}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{13}R^{14}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{13}R^{14}$, $-N(O)_{m_3}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NH-O-R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, halógeno, $=O$, $=S$, $-CF_3$, $-CN$, $-CCl_3$, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^a , X^b y X^c son independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$. n_1 , n_2 y n_3 son independientemente un número entero de 0 a 4. m_1 , m_2 y m_3 son independientemente un número entero de 1 a 2. v_1 , v_2 y v_3 son independientemente un número entero de 1 a 2.

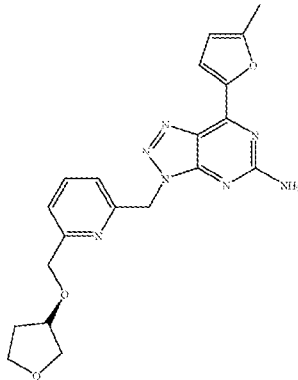
En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



5

En algunas realizaciones, el método incluye además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la vía de señalización de PD-1. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un antagonista de PD-L1. En algunas realizaciones, el antagonista de PD-L1 es una molécula pequeña o un anticuerpo. En algunas realizaciones, el método incluye activar una célula T CD4 en el sujeto. En algunas realizaciones, la célula T CD4 es una célula T de memoria. En algunas realizaciones, la célula T CD4 es una célula T efectora.

10

En algunas realizaciones, aumenta la cantidad relativa de células T CD4 negativas para CD45RA en el sujeto. En algunas realizaciones, aumenta la cantidad relativa de células T CD4 en el sujeto. Cuando la cantidad relativa de células T CD4 en el sujeto aumenta, la cantidad de células T CD4 en el sujeto puede ser del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más que en un control. En ciertos casos, el aumento es de 1.5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces o más en comparación con un control. En algunas realizaciones, aumenta la cantidad relativa de células T de memoria en el sujeto. Cuando la cantidad relativa de células T de memoria en el sujeto aumenta, la cantidad de células T de memoria en el sujeto puede ser del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más que en un control. En ciertos casos, el aumento es de 1.5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces o más en comparación con un control. En algunas realizaciones, aumenta la cantidad relativa de células T efectoras en el sujeto. Cuando la cantidad relativa de células T efectoras en el sujeto aumenta, la cantidad de células T efectoras en el sujeto puede ser del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más que en un control. En ciertos casos, el aumento es de 1.5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces o más en comparación con un control. En algunas

15

20

realizaciones, el método incluye aumentar el número de células positivas para PD-1 en el sujeto. Cuando aumenta el número de células positivas para PD-1 en el sujeto, la cantidad de células positivas para PD-1 en el sujeto puede ser del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más que en un control. En ciertos casos, el aumento es de 1.5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces o más en comparación con un control.

5

En algunas realizaciones, el método incluye activar una célula T CD8 en el sujeto. En algunas realizaciones, aumenta la cantidad relativa de células T CD8 en el sujeto. En algunas realizaciones, se incrementa la frecuencia relativa de recombinación de TCR. Cuando aumenta la frecuencia relativa de recombinación de TCR, las cantidades de eventos de recombinación de TCR pueden ser del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más que en un control. En ciertos casos, el aumento es de 1.5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces o más en comparación con un control. Cuando aumenta la frecuencia de recombinación del TCR, aumenta el repertorio de receptores de células T (la cantidad de células T que reconocen antígenos que son químicamente diferentes entre sí). Por lo tanto, los métodos proporcionados en este documento pueden aumentar la diversidad de clones de células T en el sujeto.

10

En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto refractario anti-PD-1.

15

Para los métodos proporcionados en este documento, el antagonista del receptor A2A puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 100 mg BID. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra durante 28 días consecutivos. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra durante 14 días consecutivos. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 840 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra durante 28 días consecutivos. En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra durante 14 días consecutivos. En otras realizaciones, el antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administran el mismo día.

20

En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A se administra en un primer punto de tiempo y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en un segundo punto de tiempo, en donde el primer punto de tiempo precede al segundo punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo está dentro de menos de aproximadamente 120, 90, 60, 50, 40, 30, 28, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 días desde dicho primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 120 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 90 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 60 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 50 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 40 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 30 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 28 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 20 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 19 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 18 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 17 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 16 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 15 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 14 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 13 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 12 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 11 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 10 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 9 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 8 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 7 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 6 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 5 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 4 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 3 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 2 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 2 días. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de menos de aproximadamente 1 día.

25

30

35

40

45

50

55

60

En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro de aproximadamente 14 o 28 días desde el primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo se encuentra dentro

de aproximadamente 14 días a partir del primer punto de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo punto de tiempo está dentro de aproximadamente 28 días a partir del primer punto de tiempo.

Los métodos proporcionados en este documento, incluidas sus realizaciones, pueden incluir la activación de una célula T en el sujeto. Los métodos proporcionados en este documento, incluidas sus realizaciones, pueden incluir la activación de una célula T CD4 en el sujeto. En algunas realizaciones, la célula T CD4 es una célula T de memoria. En algunas realizaciones, la célula T CD4 es una célula T efectora. En algunas realizaciones, la célula T CD4 es una célula T CD4 negativa para CD45RA. En algunas realizaciones, la cantidad relativa de una célula T CD4 aumenta en el sujeto. En algunas realizaciones, la cantidad relativa de una célula T efectora aumenta en el sujeto. En algunas realizaciones, la cantidad relativa de una célula T CD4 negativa para CD45RA aumenta en el sujeto.

Los métodos proporcionados en este documento, incluidas sus realizaciones, pueden incluir la inhibición de la actividad del receptor A2A de una célula en el sujeto. Los métodos proporcionados en este documento, incluidas sus realizaciones, pueden incluir el aumento de una respuesta inmunitaria antitumoral en un sujeto. Los métodos proporcionados en este documento, incluidas sus realizaciones, pueden incluir aumentar la cantidad de células positivas para CD8 en relación con la cantidad de células T reguladoras en el sujeto. Los métodos proporcionados en este documento, incluidas sus realizaciones, pueden incluir la mejora de la memoria inmunitaria antitumoral en el sujeto. Los métodos proporcionados en este documento, incluidas sus realizaciones, pueden incluir la mejora de la memoria inmunitaria antitumoral en el sujeto. Los métodos proporcionados en este documento, incluidas sus realizaciones, pueden incluir el aumento de la activación inmunitaria global en el sujeto.

Composiciones farmacéuticas

Se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que incluyen un antagonista del receptor A2A como se define en las reivindicaciones, un inhibidor de la vía de señalización de PD-1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones proporcionadas son, entre otras, adecuadas para formulación y administración *in vitro* o *in vivo*. Los portadores y excipientes adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, David B. Troy, ed., Lippicott Williams & Wilkins (2005)). Por vehículo farmacéuticamente aceptable se entiende un material que no es biológicamente ni de otro modo indeseable, es decir, el material se administra a un sujeto sin causar efectos biológicos indeseables ni interactuar de manera perjudicial con los demás componentes de la composición farmacéutica en donde está contenido. Si se administra a un sujeto, el portador se selecciona opcionalmente para minimizar la degradación del ingrediente activo y minimizar los efectos secundarios adversos en el sujeto.

Las composiciones pueden administrarse para tratamientos terapéuticos o profilácticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que padece una enfermedad (e.g., cáncer) en una "dosis terapéuticamente efectiva". Las cantidades efectivas para este uso dependerán de la gravedad de la enfermedad y del estado general de salud del paciente. Se pueden realizar administraciones únicas o múltiples de las composiciones dependiendo de la dosis y frecuencia según lo requiera y tolere el paciente.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención incluyen composiciones en las que el ingrediente activo (e.g., composiciones descritas en este documento, incluidas realizaciones o ejemplos) está contenido en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para lograr el propósito previsto. La cantidad real efectiva para una aplicación particular dependerá, entre otros, de la afección a tratar. Cuando se administran en métodos para tratar una enfermedad, los compuestos y anticuerpos descritos en este documento contendrán una cantidad de ingrediente activo eficaz para lograr el resultado deseado, e.g., modular la actividad de una molécula objetivo y/o reducir, eliminar o retardar la progresión de los síntomas de la enfermedad. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención está dentro de las capacidades de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la descripción detallada en el presente documento.

Las composiciones proporcionadas pueden incluir un solo agente o más de un agente. Las composiciones para administración incluirán comúnmente un agente como el descrito en este documento disuelto en un vehículo farmacéuticamente aceptable, preferiblemente un vehículo acuoso. Se puede utilizar una variedad de vehículos acuosos, e.g., solución salina tamponada y similares. Estas soluciones son estériles y generalmente libres de materias indeseables. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas. Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según sea necesario para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes de ajuste de pH y tampón, agentes de ajuste de toxicidad y similares, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio y similares. La concentración de agente activo en estas formulaciones puede variar ampliamente y se seleccionará principalmente en función de los volúmenes de líquido, las viscosidades, el peso corporal y similares, de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado y las necesidades del sujeto.

Se pueden preparar soluciones de los compuestos activos como base libre o sal farmacológicamente aceptable en agua adecuadamente mezclada con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante soluciones o atomizadores, aerosoles o inhalantes intranasales o inhalables. Las soluciones nasales pueden ser soluciones acuosas diseñadas para ser administradas en los conductos nasales en forma de gotas o aerosoles. Las soluciones nasales se pueden preparar de manera que sean similares en muchos aspectos a las secreciones nasales. Por lo tanto, las soluciones nasales acuosas suelen ser isotónicas y ligeramente tamponadas para mantener un pH de 5.5 a 6.5. Además, se pueden incluir en la formulación conservantes antimicrobianos similares a los utilizados en preparaciones oftálmicas y estabilizadores de medicamentos apropiados, si es necesario. Se conocen diversas preparaciones nasales comerciales que pueden incluir, por ejemplo, antibióticos y antihistamínicos.

Las formulaciones orales pueden incluir excipientes como, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio y similares. Estas composiciones toman la forma de soluciones, suspensiones, tabletas, píldoras, cápsulas, formulaciones de liberación sostenida o polvos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas orales comprenderán un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable, o pueden estar encerradas en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, o pueden comprimirse en tabletas, o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta. Para la administración terapéutica oral, los compuestos activos pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos 0.1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 75 % del peso de la unidad, o preferiblemente entre 25-60 %. La cantidad de compuestos activos en dichas composiciones es tal que se puede obtener una dosis adecuada.

Para la administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo, la solución debe estar adecuadamente tamponada y el diluyente líquido primero debe volverse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas, en particular los medios acuosos estériles, son especialmente adecuados para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Por ejemplo, una dosis podría disolverse en 1 mL de solución isotónica de NaCl y agregarse a 1000 mL de líquido de hipodermoclasia o inyectarse en el sitio de infusión propuesto.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando los compuestos activos o constructos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado seguido de una esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico. Se pueden utilizar técnicas de secado al vacío y liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado, para preparar polvos estériles para la reconstitución de soluciones inyectables estériles. También se contempla la preparación de soluciones más concentradas o altamente concentradas para inyección directa. El DMSO se puede utilizar como disolvente para una penetración extremadamente rápida, suministrando altas concentraciones de agentes activos a un área pequeña.

Las formulaciones de compuestos pueden presentarse en envases sellados, de una sola dosis o múltiples dosis, tal como ampollas y viales. De esta forma la composición puede presentarse en forma de dosificación unitaria. En esta forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. Por lo tanto, las composiciones se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación unitarias dependiendo del método de administración. Por ejemplo, las formas de dosificación unitarias adecuadas para administración oral incluyen, entre otras, polvo, tabletas, píldoras, cápsulas y pastillas.

La dosis y frecuencia (dosis únicas o múltiples) administradas a un mamífero pueden variar dependiendo de una variedad de factores, por ejemplo, si el mamífero sufre de otra enfermedad y su vía de administración; tamaño, edad, sexo, salud, peso corporal, índice de masa corporal y dieta del receptor; naturaleza y extensión de los síntomas de la enfermedad que se está tratando (e.g., síntomas de cáncer y gravedad de dichos síntomas), tipo de tratamiento concurrente, complicaciones de la enfermedad que se está tratando u otros problemas relacionados con la salud. Se pueden utilizar otros regímenes o agentes terapéuticos junto con los métodos y compuestos de la invención. El ajuste y la manipulación de dosis establecidas (e.g., frecuencia y duración) están dentro de la capacidad de los expertos en la materia.

Para cualquier composición (e.g., los compuestos y anticuerpos proporcionados) descritos en este documento, la cantidad terapéuticamente efectiva se puede determinar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Las concentraciones objetivo serán aquellas concentraciones de compuesto(s) activo(s) que sean capaces de lograr los métodos descritos en este documento, medidas utilizando los métodos descritos en este documento

o conocidos en la técnica. Como es bien sabido en la técnica, las cantidades efectivas para su uso en humanos también se pueden determinar a partir de modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis para humanos para lograr una concentración que se ha demostrado que es efectiva en animales. La dosis en humanos se puede ajustar monitoreando la eficacia y ajustando la dosis hacia arriba o hacia abajo, como se describió anteriormente. Ajustar la dosis para lograr la máxima eficacia en humanos basándose en los métodos descritos anteriormente y otros métodos está dentro de las capacidades del técnico normalmente capacitado.

Las dosis pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente y del compuesto que se utilice. La dosis administrada a un paciente, en el contexto de la presente invención, debe ser suficiente para lograr una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente a lo largo del tiempo. El tamaño de la dosis también estará determinado por la existencia, naturaleza y extensión de cualquier efecto secundario adverso. La determinación de la dosis adecuada para una situación particular está dentro de la capacidad del médico. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. Posteriormente se aumenta la dosis en pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo según las circunstancias.

Las cantidades y los intervalos de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado eficaces para la indicación clínica particular que se esté tratando. Esto proporcionará un régimen terapéutico acorde a la gravedad de la enfermedad del individuo.

Utilizando las enseñanzas proporcionadas en este documento, se puede planificar un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico eficaz que no cause toxicidad sustancial y, sin embargo, sea eficaz para tratar los síntomas clínicos demostrados por el paciente en particular. Esta planificación debe incluir la elección cuidadosa del compuesto activo teniendo en cuenta factores como la potencia del compuesto, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la presencia y gravedad de los efectos secundarios adversos, el uso preferido.

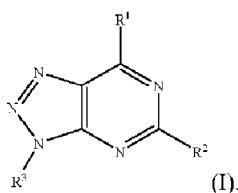
"Excipiente farmacéuticamente aceptable" y "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refieren a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo y a su absorción por un sujeto y puede incluirse en las composiciones de la presente invención sin causar un efecto toxicológico adverso significativo en el paciente. Los ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, lactato de Ringer, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, sabores, soluciones salinas (tales como solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina y colorantes, y similares. Estas preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionen de forma perjudicial con los compuestos de la invención. Un experto en la materia reconocerá que otros excipientes farmacéuticos son útiles en la presente invención.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales derivadas de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, sólo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando la molécula contiene una función básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como portador proporcionando una cápsula en donde el componente activo con o sin otros portadores, está rodeado por un portador, que está así asociado con él. Del mismo modo se incluyen los sellos y las pastillas. Se pueden utilizar tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sobres y pastillas como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para la administración oral.

También se divulga una composición farmacéutica que incluye un antagonista del receptor A2A como se define en las reivindicaciones, un inhibidor de la vía de señalización de PD-1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, que el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

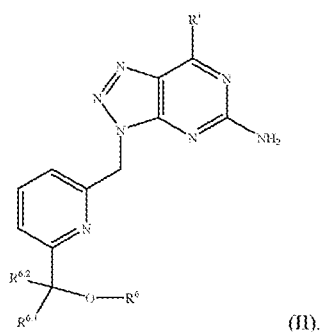


En la fórmula (I), R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX₃, -CN, -SO₂Cl, -SOmR⁹, -SO_v1NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_m1, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -

C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n2}R¹¹, -SO_{v2}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m2}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n3}R¹³, -SO_{v3}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NR¹³, -N(O)_{m3}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I. n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0 a 4. m₁, m₂ y m₃ son independientemente un número entero de 1 a 2. Y v₁, v₂ y v₃ son independientemente un número entero de 1 a 2.

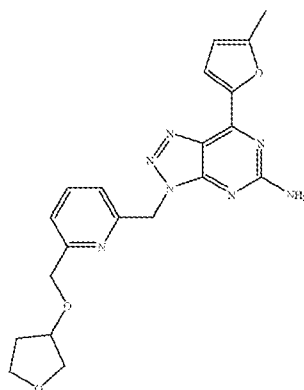
El antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 proporcionados en este documento son los mismos que los descritos anteriormente para aspectos del tratamiento del cáncer utilizando un antagonista del receptor A2A y un inhibidor de la vía de señalización de PD-1. Por lo tanto, las definiciones de sustituyentes y variables de fórmula (I) y (II) son las mismas que las descritas anteriormente (e.g., R¹ es furanilo sustituido con R^{1A}; R^{1A} es metilo; R² es -NR¹¹R¹²; R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno; R³ es alquilo C₁ sustituido con R⁴; R⁴ es piridinilo sustituido con R⁵; R⁵ es heteroalquilo de 2 miembros sustituido con R⁶; R⁶ es tetrahidrofuranilo no sustituido) y se incorporan al presente documento.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, que el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



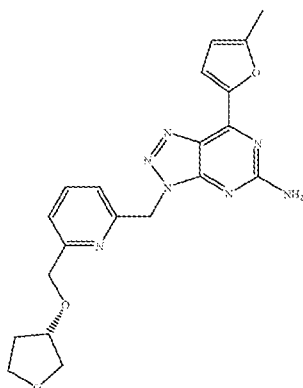
En la fórmula (II), R⁶, R^{6.1} y R^{6.2} son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

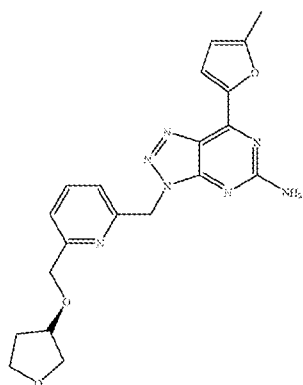


35

En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



5 En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un antagonista del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) o un antagonista de PD-1. En algunas realizaciones, el antagonista del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) es un anticuerpo o una molécula pequeña. En algunas realizaciones, el antagonista de PD-L1 es un anticuerpo. En algunas realizaciones, el anticuerpo es atezolizumab. En algunas realizaciones, el antagonista de PD-1 es un anticuerpo o una molécula pequeña. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor A2A y el inhibidor de la vía de señalización de PD-1 están presentes en una cantidad sinérgica combinada, en donde la cantidad sinérgica combinada es eficaz para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita.

15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de dosificación oral. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) (e.g., CPI-444) se presenta como cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) alargadas de tamaño 0 que contienen el compuesto antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) (e.g., CPI-444) a razón de 10 mg, 25 mg o 100 mg, como una mezcla de polvo seco del resinato del compuesto antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) (e.g., CPI-444) con excipientes comunes y envasado en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) equipadas con una tapa de polipropileno a prueba de manipulaciones por los niños con un desecante integrado. El resinato del antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) (e.g., CPI-444) es un complejo del antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) y una resina de intercambio catiónico (Amberlite IRP69™). Los ingredientes se

20 enumeran en la Tabla A.

Tabla A: Tabla de ingredientes de las cápsulas de CPI-444

| Ingrediente | Función |
|---|--|
| CPI-444 (antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A)) | Ingrediente activo |
| Resina de poliestireno sulfonato de sodio (Amberlite IRP69) | Resina de intercambio iónico, agente modificador de liberación |
| Manitol secado por aspersion | Diluyente |
| Croscarmelosa sódica | Desintegrante |
| Dióxido de silicio coloidal | Deslizante |

| | |
|--------------------------------------|--|
| Estearilfumarato de sodio | Lubricante |
| Cápsula de HPMC alargada de tamaño 0 | Cubierta de la cápsula: 10 mg - opaco, naranja sueco 25 mg - blanco opaco 100 mg - opaco, naranja sueco |

Detección de la activación del receptor de adenosina

5 La proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (AMPC) (CREB) es un factor de transcripción celular. CREB se activa mediante cascadas de señalización resultantes de una serie de señales extracelulares. Una de estas cascadas de señales activadoras se desencadena por la unión del agonista al receptor de adenosina (e.g., los receptores A2A y A2B). La activación del agonista del receptor de adenosina da como resultado la activación de CREB por fosforilación. La activación del agonista del receptor de adenosina también da como resultado la activación de la proteína quinasa A (PKA) más adelante de CREB.

10 Las terapias contra el cáncer descritas anteriormente, que incluyen antagonistas del receptor de adenosina, solos o en combinación, alteran las cascadas de señalización que dan lugar a la activación de CREB (véase La FIG. 24). Se puede analizar la detección de los efectos posteriores del tratamiento con antagonistas del receptor de adenosina para determinar la respuesta celular al tratamiento. La activación de CREB se puede detectar mediante la detección de CREB fosforilado.

15 También se divulga que pCREB se detecta mediante un agente de detección de pCREB. pCREB se detecta mediante un anticuerpo (e.g., un anticuerpo disponible comercialmente). Un agente de detección de pCREB se detecta mediante la técnica de clasificación de células activada por fluorescencia (FACS). pCREB se detecta en una subpoblación de células (e.g., células T y/o células B). pCREB se detecta utilizando un anticuerpo en formato ELISA. La detección mediante ELISA puede realizarse a partir de lisado celular a granel o de células B y/o células T clasificadas.

20 También se divulga que las células para la detección de pCREB pueden recolectarse de la sangre (e.g., de la sangre circulante). Las células para la detección de pCREB se pueden recolectar de un sitio tumoral. Las células para la detección de pCREB se aíslan, se tiñen y se fijan. La tinción de células se realiza con anticuerpos contra pCREB, CD3, CD4, CD8, CD27, CD20, CD45RA, cPARP. Las células para la detección de pCREB se clasifican por FAC. La detección por FACS de un anticuerpo contra CD19 y un anticuerpo contra CD20 indica una célula B. La detección por FACS de anticuerpos contra CD3, CD4 y CD8 indica una célula T. La detección por FACS de anticuerpos contra cPARP indica una célula apoptótica. La detección de la inducción de pCREB se realiza a partir de una población de células aisladas (e.g., células B o células T).

También se divulga que la detección de PKA activada se utiliza además de, o como sustituto de, la detección de pCREB.

30 La activación de CREB puede inducirse mediante la activación de agonistas del receptor de adenosina, incluida la adenosina, NECA o análogos de los mismos. NECA es un análogo sintético de adenosina. También se divulga que NECA se administra a las células en una concentración de aproximadamente 0.1 μ M, 0.2 μ M, 0.3 μ M, 0.4 μ M, 0.5 μ M, 1.0 μ M, 2 μ M, 3 μ M, 4 μ M, 5 μ M, 6 μ M, 10 μ M, 15 μ M, 20 μ M, 30 μ M o más para activar los receptores de adenosina.

35 También se divulga que la inhibición de la inducción de pCREB por un agonista del receptor de adenosina se puede utilizar como un ensayo de detección o evaluación *in vitro* para identificar y caracterizar antagonistas del receptor de adenosina.

Selección de pacientes y ajuste de dosis

40 En pacientes tratados con antagonistas del receptor de adenosina, solos o en combinación, los efectos sobre los efectores posteriores (e.g., CREB) se pueden utilizar para determinar la eficacia del tratamiento o la dosis de la terapia con antagonistas del receptor de adenosina. Además, la evaluación de la activación de CREB se puede utilizar para determinar el momento diario de la administración de la terapia.

45 La reacción individual del paciente al tratamiento con un antagonista del receptor de adenosina (e.g., un antagonista del receptor A2A o del receptor A2B) se puede detectar midiendo los efectos celulares. También se divulga que los efectos celulares del tratamiento se pueden monitorear en una muestra del paciente (e.g., una muestra de sangre o de un tumor). También se divulga que se utiliza una muestra de sangre para analizar la activación de CREB. Como se describió anteriormente, los agonistas del receptor de adenosina dan como resultado la activación de CREB, por el contrario, los antagonistas del receptor de adenosina pueden inhibir la

activación de CREB. También se divulga que el monitoreo de la inhibición de la activación de CREB a través de la vía del receptor de adenosina puede indicar la eficacia de un antagonista del receptor de adenosina.

También se divulga que se aíslan células de una muestra de un paciente (e.g., una muestra de sangre o de un tumor). La activación de CREB después del tratamiento con un agonista del receptor de adenosina (e.g., NECA) se controla antes del tratamiento con un antagonista del receptor de adenosina (e.g., detección de la inducción de pCREB antes del tratamiento con CPI-444). La inducción de pCREB por un agonista del receptor de adenosina se analiza en relación con una muestra de control (e.g., células tratadas con PMA). Se recoge una muestra adicional después del tratamiento con un antagonista del receptor de adenosina, solo o en combinación (e.g., CPI-444 o terapia combinada de CPI-444 con atezolizumab). Se recoge una muestra después de aproximadamente 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas o más después del tratamiento con un antagonista del receptor de adenosina. Se puede hacer una comparación entre la inducción de pCREB por un agonista del receptor de adenosina antes y después del tratamiento con un antagonista del receptor de adenosina para determinar el grado en el cual el tratamiento ha reducido los efectos posteriores de la activación del receptor de adenosina (e.g., inducción de pCREB).

También se divulga que los sujetos que muestran una inducción atenuada de pCREB por un agonista del receptor de adenosina después del tratamiento con un antagonista del receptor de adenosina se seleccionan como sensibles al tratamiento con antagonistas del receptor de adenosina. Cuando la atenuación o inhibición de la inducción de pCREB por NECA por un antagonista del receptor de adenosina es incompleta, se puede aumentar la dosis del antagonista del receptor de adenosina. Se toma una muestra del paciente antes del bloqueo de la vía de la adenosina (e.g., con un antagonista del receptor de adenosina) y se trata con un agonista del receptor de adenosina para determinar el nivel de señalización de pCREB inducida que puede guiar la selección del paciente para el tratamiento mediante bloqueo de la vía de la adenosina (e.g., con un antagonista del receptor de adenosina).

Además, las variaciones diurnas en la concentración de un antagonista del receptor de adenosina en la circulación son resultado de una o dos administraciones diarias. Esta variación en la concentración a lo largo del día puede afectar la eficacia del tratamiento. Utilizando los métodos y composiciones de la presente invención se pueden monitorear variaciones de la eficacia del tratamiento detectando la inducción de pCREB por un agonista del receptor de adenosina en diferentes puntos de tiempo después de la administración de un antagonista del receptor de adenosina. También se divulga que la inducción de pCREB por un agonista del receptor de adenosina se puede monitorear aproximadamente a las 0 horas, 0.5 horas, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 14 horas, 16 horas, 20 horas o 24 horas después de la administración de un antagonista del receptor de adenosina. También se divulga que el momento de administración de un antagonista del receptor de adenosina se puede alterar para lograr la máxima inhibición de la inducción de pCREB por un agonista del receptor de adenosina.

Ejemplos

Ejemplo 1

Afinidad de unión a los receptores de adenosina humanos (V81444-07-076)

Se probó la capacidad de CPI-444 para desplazar la unión del radioligando para los cuatro subtipos de receptores de adenosina identificados (A1, A2A, A2B y A3) en receptores recombinantes humanos expresados en líneas celulares de mamíferos. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Desplazamiento de la unión del radioligando por CPI-444

| Receptor | media de pKi | Ki nM | Selectividad contra A _{2A} |
|---------------------------|--------------|-------|-------------------------------------|
| Adenosina A ₁ | 6.72 | 192 | x54 |
| Adenosina A _{2A} | 8.45 | 3.54 | |
| Adenosina A _{2B} | 5.82 | 1,528 | x431 |
| Adenosina A ₃ | 5.61 | 2,455 | x693 |

El CPI-444 se unió a los receptores A2A con un valor de afinidad (Ki) de 3.54 nM (el logaritmo negativo de Ki [pKi] = 8.45). El CPI-444 mostró una selectividad superior a 50 veces para el receptor A2A frente a otros subtipos de receptores de adenosina.

Actividad funcional sobre los receptores de adenosina humanos (V81444-07-078)

Se evaluó el CPI-444 en paradigmas experimentales diseñados para cuantificar las interacciones antagonistas con los cuatro subtipos de receptores de adenosina humanos identificados expresados en células de ovario de hámster chino (CHO-K1). En todas las concentraciones analizadas, CPI-444 provocó un desplazamiento hacia la derecha en la curva de respuesta a la concentración del agonista sin disminuir la respuesta máxima del agonista, lo que indica un modo de acción competitivo. Los valores pA₂ del antagonista (logaritmo negativo de la concentración del antagonista que causa un desplazamiento de 2 veces en la curva de respuesta a la concentración del agonista [equivalente a una ocupación del 50 %]) se estimaron a partir de la extensión de este desplazamiento a la derecha y mostraron que V81444 es un potente antagonista del receptor A_{2A} con un valor pA₂ de 8.49 (3.2 nM) en el receptor A_{2A} (Tabla 2).

Tabla 2. Actividad del antagonista del receptor de adenosina CPI-444.

| Receptor | Media de pA ₂ | pA ₂ expresado como concentración química nM | Selectividad contra A _{2A} |
|---------------------------|--------------------------|---|-------------------------------------|
| Adenosina A ₁ | 6.53 | 295 | x92 |
| Adenosina A _{2A} | 8.49 | 3.2 | |
| Adenosina A _{2B} | 6.36 | 436 | x136 |
| Adenosina A ₃ | 5.65 | 2,240 | x700 |

El CPI-444 fue más de 90 veces selectivo para el receptor A_{2A} en relación con los otros receptores de adenosina.

Efecto del CPI-444 sobre la producción de AMPc (CPI-RSR-003)

La señalización de adenosina a través de A_{2A} conduce a aumentos en los niveles de AMPc. Este estudio evaluó la capacidad de CPI-444 para prevenir la producción de AMPc en células T humanas primarias estimuladas con NECA, un análogo estable de adenosina (CPI-RSR-003).

Las células T se aislaron de PBMC humanas mediante selección negativa y se activaron mediante estimulación de CD3/CD28 durante 48 horas para inducir la expresión de A_{2A}. Luego, las células T estimuladas se "dejaron descansar" durante 24 horas eliminando la estimulación de CD3/CD28 para minimizar los niveles de fondo de AMPc. Las células T en reposo se incubaron en presencia de NECA y CPI-444 o un control del vehículo durante 10 minutos antes de la medición de AMPc utilizando el ensayo basado en FRET de AMPc LANCE Ultra (Perkin Elmer). CPI-444 bloqueó completamente la producción de AMPc tras el tratamiento con NECA en todos los niveles de NECA evaluados (10⁻⁵ a 10⁻⁹ M). El CPI-444 también previno la producción de AMPc tras la estimulación con NECA de manera dependiente de la dosis (FIG. 6). Estos resultados confirman que CPI-444 es un antagonista de A_{2A} capaz de inhibir el AMPc inducido por la señalización de adenosina.

Efecto del CPI-444 sobre la secreción de IL-2 e IFN γ (CPI-RSR-002)

El objetivo de este estudio fue determinar si CPI-444 anula los efectos inmunosupresores de la adenosina sobre la activación de las células T y la liberación de citocinas Th1 *in vitro* (CPI-RSR-002). Las PBMC humanas primarias se cultivaron durante 1 hora en presencia de un agonista A_{2A} (NECA o CGS21680, 1 μ M) para simular los efectos de la adenosina en la función de las células inmunitarias. Luego se añadieron anticuerpos monoclonales anti-CD3 y anti-CD28 purificados (1 μ g/mL) para activar las células T durante 48 horas. En este estudio, se utilizaron ensayos AlphaLISA (PerkinElmer) analizados en un lector EnVision MultiLabel para medir la liberación de citocinas de acuerdo con las instrucciones del fabricante. NECA y CGS21680 suprimieron la liberación de las citocinas Th1 IL-2 e IFN γ , imitando los efectos inmunosupresores de la señalización de adenosina (FIG. 7).

El bloqueo de A_{2A} con CPI-444 (1 μ M) antes de la activación de las células T neutralizó los efectos inmunosupresores de NECA y CGS21680 y restauró la secreción de IL-2 e IFN γ a los niveles observados en ausencia de señalización de adenosina exógena (control con DMSO). Estos resultados muestran que la restauración de la función de las células T es un mecanismo importante por el cual CPI-444 permite una respuesta antitumoral *in vivo*.

El CPI-444 no inhibe la proliferación de células tumorales *in vitro* (CPI444-RSR-006)

CPI-444 inhibe el crecimiento de tumores MC38, CT26 y EL4 en sitios primarios (MC38, CT26) o metastásicos (EL4) en modelos de tumores de ratón singénicos. Este estudio evaluó los efectos de CPI-444 sobre la proliferación y viabilidad de células tumorales de ratón. Las células MC38, CT26 y EL4 se cultivaron en presencia de CPI-444 en concentraciones que oscilaron entre 10 μ M y 1 pM durante 24 horas. La estaurosporina, un inductor de apoptosis bien caracterizado, se incluyó como control positivo para la muerte

celular. La viabilidad/proliferación celular se midió mediante XTT. En este ensayo, las sales de XTT son escindidas por células metabólicamente activas (viables), lo que produce un cambio colorimétrico en el medio de cultivo que puede cuantificarse midiendo la absorbancia a 405 nm y 620 nm en un espectrofotómetro. No se observó una disminución significativa en la absorbancia específica (A450Ensayo - A450Blanco - A620Ensayo) en los cultivos de MC38, CT26 o EL4 en ninguna concentración de CPI-444 analizada (resultados representativos, FIG. 8). Estos resultados indican que la eficacia del CPI-444 observada *in vivo* probablemente no se deba a un efecto directo sobre la proliferación de células tumorales.

Efecto del CPI-444 sobre los niveles de pERK en células CD4+ humanas (CPI-RSR-008)

Este estudio muestra que la estimulación de A2AR con un análogo de adenosina (NECA) reduce la activación de ERK en PBMC humanas después del entrecruzamiento de TCR (CPI-RSR-008). Tanto CPI-444 como el antagonista específico de A2AR ZM 241385 restauran la señalización de ERK en presencia de NECA. El porcentaje de células T CD4+ que muestran fosforilación de ERK mediada por TCR se redujo en presencia de NECA (1 μ M). La adición de CPI-444 restauró los niveles de pERK de manera dependiente de la dosis (FIG. 9). Este hallazgo respalda el papel del CPI-444 en la restauración de la activación de las células T en presencia de niveles de adenosina que de otro modo serían inmunosupresores.

Efecto del CPI-444 sobre la fosforilación de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (pCREB; CPI-RSR-007)

La señalización de adenosina a través de A2AR conduce a un aumento del AMPc intracelular y la posterior fosforilación de CREB. Este estudio demuestra que el análogo de adenosina NECA activa el fosfo-CREB en PBMC frescas, principalmente en la población de células B (CPI-RSR-007). Además, este evento de fosforilación está completamente inhibido por CPI-444, así como por el conocido antagonista de A2AR ZM 241385 (FIG. 10). Este hallazgo demuestra que CPI-444 inhibe la señalización celular mediada por NECA a través de A2AR y proporciona un ensayo funcional para la actividad de CPI-444.

Estudios *in vivo*

La administración oral de CPI-444 a razón de 100 mg/kg o 10 mg/kg inhibe significativamente el crecimiento de tumores de colon MC38 en comparación con el control del vehículo en huéspedes singénicos.

La administración oral de CPI-444 a razón de 10, 30 o 100 mg/kg produjo una respuesta terapéutica en tumores primarios establecidos en el modelo de linfoma de ratón singénico EL4. Se observó una inhibición significativa dependiente de la dosis del crecimiento tumoral dentro de los ganglios linfáticos regionales en ratones tratados con CPI-444.

La monoterapia con CPI-444 (100 mg/kg) o anticuerpos anti-PD-1 inhibe el crecimiento de tumores de colon CT26 en huéspedes singénicos. La terapia combinada con CPI-444 + anti-PD-1 eliminó los tumores CT26 en casi todos los ratones. La terapia combinada también produjo un aumento significativo en la supervivencia a largo plazo en comparación con cualquiera de los agentes administrados solos.

Modelo de linfoma de ratón EL4 singénico (CPI-RSR-001)

Este estudio evaluó el efecto antitumoral del CPI-444 sobre el crecimiento tumoral y la metástasis en un modelo de linfoma de células T de ratón CD4+ trasplantado (CPI-RSR-001). Se inyectaron ratones hembra singénicos C57BL/6 (de 8 a 10 semanas de edad) (por vía subcutánea) con células EL4. A los ratones portadores de tumores se les administró diariamente un vehículo de control (40 % de hidroxipropil beta-ciclodextrina) o una solución de CPI-444 mediante sonda oral tras la formación de tumores mensurables (140 ± 55 mm³). Se evaluaron dosis de CPI-444 de 10, 30 y 100 mg/kg. El tratamiento con CPI-444 produjo una respuesta terapéutica mínima en tumores primarios establecidos. Se observó una respuesta a la dosis, aunque todos los niveles de dosis no lograron producir una inhibición significativa del crecimiento del tumor. Por el contrario, se observó una disminución significativa, dependiente de la dosis, en el número y el tamaño de los ganglios linfáticos regionales agrandados (FIG. 11), lo que indica que CPI-444 inhibió o eliminó las metástasis tumorales en este modelo.

Modelo de carcinoma de colon en ratón MC38 singénico (CPI-RSR-004)

El objetivo de este estudio fue evaluar la actividad antitumoral de CPI-444 en un modelo de carcinoma de colon de ratón (CPI-RSR-004). Se inyectaron células de cáncer de colon MC38 por vía subcutánea en la espalda de ratones singénicos C57BL/6. Un día después del injerto de células tumorales, se administró diariamente un control del vehículo (40 % de hidroxipropil beta-ciclodextrina) o CPI-444 mediante sonda oral durante 28 días. La administración de CPI-444 a razón de 1 mg/kg no inhibió el crecimiento del tumor, sin embargo, dosis de 10 mg/kg y 100 mg/kg resultaron en una inhibición significativa del crecimiento del tumor (FIG. 12). Notablemente, se observó una regresión tumoral completa en un subconjunto de ratones dentro de todas las cohortes tratadas con CPI-444 (FIG. 12). Es posible que se pueda lograr la erradicación completa del tumor en más ratones con

una administración más prolongada de CPI-444. Estos resultados demuestran que MC38 responde al tratamiento con CPI-444.

Modelo de cáncer de colon en ratón CT26 singénico con CPI-444 en combinación con anti-PD1 (CPI-RSR-005)

5 El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos del CPI-444 en un modelo de cáncer de colon de ratón trasplantado en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 bloqueador (CPI-RSR-005). Se injertaron células de cáncer de colon de ratón CT26 en la espalda de ratones Balb/c machos singénicos. La administración oral del vehículo de control (solución al 40 % de hidroxipropil-beta-ciclodextrina) o CPI-444 (100 mg/kg) se inició el mismo día en que se injertaron los tumores (día 0). El tratamiento continuó durante 12 días. La mitad de los ratones del grupo de control con vehículo, así como la mitad de los ratones del grupo de tratamiento con CPI-444 recibieron mAb anti-PD-1 (RMP1-14, 100 µg/ratón, i.p.) los días 7, 9, 11 y 13. La administración de anti-PD-1 o CPI-444 resultó en una inhibición del crecimiento del tumor, sin embargo, los tumores no fueron erradicados completamente con ninguno de los tratamientos (FIG. 13). La administración de CPI-444 en combinación con anti-PD-1 estabilizó o eliminó los tumores en 8/9 ratones, lo que resultó en una mejor supervivencia general durante más de 3 semanas después de la última dosis de CPI-444 o anticuerpo anti-PD-1 (FIG. 13).

Ejemplo 2

Biomarcador y actividad clínica de CPI-444, un nuevo inhibidor de moléculas pequeñas del receptor A2A (A2AR), en un estudio en fase Ph1b en cánceres avanzados

20 La adenosina es inmunosupresora y se produce en altas concentraciones en los tumores tanto por CD73 como por liberación directa de las células tumorales. La adenosina activa A2AR, un punto de control inmunitario que conduce a la supresión directa de las células T efectoras y a la estimulación de las células T reguladoras. CPI-444 es un inhibidor selectivo oral de A2AR que ha sido bien tolerado en estudios de fase (Ph) 1 y 2 en indicaciones no oncológicas. El CPI-444 muestra actividad en múltiples modelos tumorales preclínicos como agente único y eficacia sinérgica cuando se administra en combinación con otros inhibidores de puntos de control, incluido el anti-PD-L1.

30 El CPI-444, con o sin el agente en investigación atezolizumab (anti-PD-L1), se está estudiando en un ensayo Ph1b en curso en pacientes (pts) con tumores sólidos. Los pts con cáncer de pulmón, melanoma, mama triple negativo, vejiga, colorrectal, renal o de cabeza y cuello reciben tratamiento con distintas dosis de CPI-444 como agente único o combinado con atezolizumab. Después de una etapa de selección de dosis, los pts son tratados en 10 cohortes específicas de la enfermedad (5 de agente único y 5 de combinación). Las cohortes pueden ampliarse según los criterios de respuesta: respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable (SD). Se evalúan biomarcadores que incluyen células inmunes mediante citometría de flujo en sangre periférica y biopsias tumorales antes y después del tratamiento, así como la modulación de la vía de la adenosina mediante inmunohistoquímica y expresión genética.

35 En 7 pts tratados hasta la fecha, el CPI-444 ha sido bien tolerado sin eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento. 2 pts (1 combinación y 1 agente único) alcanzaron la primera evaluación de eficacia por CT y ambos demostraron SD (no confirmada a los 2 meses); estos 2 pts y otros 4 que aún no alcanzaron la evaluación de eficacia continúan en tratamiento.

40 En los dos pts con SD, la sangre periférica mostró aumentos en las células PD-1+CD8+ (1.7 y 2.4 veces en comparación con el valor inicial). Esto es consistente con los modelos preclínicos y refleja la activación de las células T efectoras, similar a los informes de otros en pacientes tratados con anti-PD-L1.

El CPI-444 es bien tolerado y demuestra actividad biológica que indica activación de la inmunidad de las células T. Esta es la primera demostración de modulación inmunitaria asociada al tratamiento en pacientes con cáncer que reciben un antagonista de la adenosina.

45 Ejemplo 3

El antagonista del receptor de adenosina A2A, CPI-444, bloquea la supresión de células T mediada por adenosina y exhibe actividad antitumoral solo y en combinación con anti-PD-1 y anti-PD-L1.

50 La adenosina extracelular elevada en el microambiente tumoral genera un nicho inmunosupresor que promueve el crecimiento del tumor y la metástasis. La señalización de adenosina a través del receptor A2A (A2AR) en las células inmunes suprime la inmunidad antitumoral y también puede limitar la eficacia de inmunoterapias como los anticuerpos anti-PD-L1 y anti-PD-1.

55 CPI-444 es un potente antagonista oral y selectivo de A2AR que ha sido bien tolerado en estudios de Ph 1 y 2 en indicaciones no oncológicas. Se evaluó la eficacia de CPI-444 en modelos de tumores de ratón singénicos MC38 y CT26. En MC38, el tratamiento diario de ratones con CPI-444 (1, 10, 100 mg/kg) condujo a una inhibición dependiente de la dosis del crecimiento del tumor, lo que llevó a la eliminación del tumor en 9/30

ratones. La combinación de CPI-444 con el tratamiento anti-PD-L1 en MC38 inhibió sinérgicamente el crecimiento del tumor y eliminó los tumores en el 90 % de los ratones tratados. En un modelo adicional, CT26, CPI-444 solos o anti-PD-1 solo condujeron a reducciones no significativas en el crecimiento del tumor; sin embargo, la combinación de CPI-444 y anti-PD-1 condujo a una inhibición sinérgica del crecimiento del tumor y una supervivencia prolongada en comparación con cualquiera de los agentes solos.

Cuando los ratones curados fueron posteriormente desafiados nuevamente con células MC38, el crecimiento del tumor se inhibió completamente, lo que indica que el CPI-444 indujo una memoria inmunitaria antitumoral sistémica. El agotamiento de células T CD8⁺ anuló la eficacia del tratamiento con CPI-444 ± anti-PD-L1, lo que demuestra un papel de las células T CD8⁺ en la mediación de la respuesta inmune primaria y secundaria.

La eficacia antitumoral de CPI-444 ± anti-PD-L1 se asoció con un aumento de infiltración y activación de células CD8⁺ en tejidos tumorales MC38. Además, el tratamiento con CPI-444 moduló los niveles de los puntos de control inmunitario, incluidos GITR, OX40 y LAG3, en los linfocitos infiltrantes de tumores y las células T circulantes, lo que sugiere un papel amplio de la inmunosupresión mediada por adenosina.

Con base en estos resultados y otros, los solicitantes han iniciado un ensayo clínico de Fase 1b para examinar la seguridad, la tolerabilidad, los biomarcadores y la eficacia preliminar de CPI-444 como agente único y en combinación con el anticuerpo anti-PD-L1 en investigación, Atezolizumab, en pacientes con tumores sólidos.

Ejemplo 4

IPC-444: Un inhibidor potente y selectivo del receptor de adenosina 2A (A2AR) induce respuestas antitumorales solo y en combinación con anti-PD-L1.

La adenosina es inmunosupresora y actúa a través del receptor de adenosina 2A (A2AR), que se expresa en las células T citotóxicas, colaboradoras y reguladoras, así como en las células NK, dendríticas y supresoras de origen mieloide. CPI-444 es un inhibidor selectivo oral de A2AR que es activo como agente único en múltiples modelos de ratón singénicos y es sinérgico cuando se combina con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 en estos modelos. A 75 sujetos se les administró previamente CPI-444 en ensayos no oncológicos, y el CPI-444 fue bien tolerado y no se observaron eventos adversos significativos. Se inició un estudio de fase 1/1b que explora la seguridad y eficacia de CPI-444 como agente único, así como en combinación con el anticuerpo anti-PD-L1 TECENTRIQ[®] (atezolizumab) en histologías seleccionadas.

En la etapa 1 del ensayo, a los pacientes se les administró una dosis de 100 mg BID durante 14 días de un ciclo de 28 días, 100 mg BID durante 28 días, 200 mg QD durante 14 días o 50 mg o 100 mg BID durante 14 días en combinación con TECENTRIQ[®] (840 mg Q2W). Se realizó un análisis farmacodinámico en células de sangre periférica para informar la selección de la dosis. La etapa 1 de la Fase 1/1b ya tenía todos los participantes inscritos (n=48) y se seleccionó la dosis (100 mg BID) según el análisis farmacodinámico de la vía A2AR. Se observó inhibición completa con una dosis de 100 mg BID que se mantuvo durante una cohorte de dosificación continua de 28 días. Se observaron aumentos en las frecuencias de células CD8 activadas en pacientes tratados con CPI-444 como agente único y combinado con TECENTRIQ[®], lo que sugiere una activación inmune en respuesta al tratamiento (FIG. 19A). Se indujeron cambios en el repertorio de TCR en sangre periférica mediante el agente único CPI-444 en subconjuntos de pacientes, incluidos pacientes refractarios a terapia anti-PD-1 previa (FIGs. 20A-20C).

La alta diversidad de TCR (baja clonalidad) al inicio y los cambios en el repertorio de TCR después del tratamiento muestran una asociación con datos de eficacia temprana en pacientes no tratados y refractarios al tratamiento con anti-PD-1. Se observó una tasa similar de enfermedad estable en pacientes refractarios al tratamiento anti-PD-1 y en subconjuntos de pacientes tanto positivos como negativos para PD-L1 (FIGs. 21A y 21B). Esta es la primera demostración de activación de células inmunes y actividad antitumoral en pacientes que reciben un antagonista de la adenosina.

Ejemplo 5

Las células de cáncer de colon de ratón MC38 se injertaron en la espalda de ratones singénicos C57BL/6. La administración oral del vehículo de control o CPI-444 (100 mg/kg) se inició 9 días después de que se injertaron los tumores (día 0). El tratamiento continuó durante 12 días. La mitad de los ratones del grupo de control con vehículo, así como la mitad de los ratones del grupo de tratamiento con CPI-444 recibieron mAb anti-PD-L1 (10F.9G2, 200 µg/ratón, i.p.) los días 9, 12, 15 y 18. Se administraron 100 µg de Anti-mCD4 (Clon GK1.5) los días 8, 11, 14 y 17, y 500 µg de Anti-mCD8 (Clon 53-6.72) los días 8 y 15. El agotamiento de células T se verificó mediante análisis de flujo. Las FIGs. 23A y 23B muestran el volumen del tumor en diferentes puntos temporales desde el injerto para las cohortes de dosificación. Estos resultados sugieren que las células T CD8⁺ son necesarias para la eficacia de CPI-444 solo o en combinación con Anti-PD-L1.

Ejemplo 6

Las células de cáncer de colon de ratón MC38 se injertaron en la espalda de ratones singénicos C57BL/6. La administración oral del vehículo de control o CPI-444 (100 mg/kg) se inició 7 días después de que se injertaron los tumores (día 0) (FIG. 23C). El tratamiento continuó durante más de 9 días. La mitad de los ratones del grupo de control con vehículo, así como la mitad de los ratones del grupo de tratamiento con CPI-444 recibieron mAb anti-PD-L1 (10F.9G2, 200 µg/ratón, i.p.) los días 7, 10, 13 y 16. Se administraron 100 µg de Anti-mCD4 (Clon GK1.5) y/o 500 µg de Anti-mCD8 (Clon 53-6.72) el día 6. El agotamiento de células T se verificó mediante análisis de flujo. Las FIGs. 23A y 23B muestran el volumen del tumor en diferentes puntos temporales desde el injerto para las cohortes de dosificación. Estos resultados sugieren que las células T CD8+ son necesarias para la eficacia de CPI-444 solo o en combinación con Anti-PD-L1.

10 Ejemplo 7

Materiales y métodos

Procesamiento de sangre completa

Se obtuvieron muestras de sangre de los pacientes y se procesaron utilizando el siguiente protocolo:

- Sangre entera en heparina suministrada durante la noche y el análisis comienza a la mañana siguiente
- 15 • Se tomaron alícuotas de 67.5 µL de sangre por pocillo y se recuperaron a 37 °C durante 1 hora.
- Se añadieron 7.5 µL de NECA o PMA por pocillo durante 15 minutos a 37 °C.
 - NECA a 1, 3 o 10 µM
- Se fijaron las células con 1.5 mL de tampón BD Lyse/Fix de acuerdo con el fabricante.
- Se centrifugaron y resuspendieron en 1 mL de MeOH frío y se conservaron a -80 °C.

20 Tinción de anticuerpos

Las células fijadas derivadas de la sangre del paciente se tiñeron utilizando el siguiente protocolo:

- Retirar por centrifugación el MeOH
- Lavar 2X con tampón FACS (solución salina tamponada con fosfato que contenía 1 % de albúmina sérica bovina y 0.1 % de azida sódica)
- 25 • Tinción 1 hora
 - Cóctel de anticuerpos:
 - pCREB Alexa Flour647 (Cell Signaling Technology Cat. n.º 14001S)
 - CD3 Horizon V500 (BD Cat. n.º 561416)
 - CD4 Violeta brillante 421 (BD Cat. n.º 562424)
 - 30 ▪ CD8 PerCP-Cy5.5 (BD Cat. n.º 560662)
 - CD27 FITC (BD Cat. n.º 340424)
 - CD20 PE (BD Cat. n.º 561174)
 - CD45RA PE-Cy7 (BD Cat. n.º 649457)
 - cPARP Alexa Flour700 (BD Cat. n.º 560640)
- 35 • Lavar 2 veces con tampón FACS
 - Fijar las células con 1.6 % de paraformaldehído (PFA) durante 5 minutos a temperatura ambiente.
 - Centrifugar, aspirar y llevar las células al volumen de adquisición en 1.6 % de PFA.
 - Adquirir células en un citómetro de flujo.

Ejemplo 8

- 40 Se monitoreó la inducción de pCREB por NECA en células B extraídas de sangre completa y teñidas como se describió anteriormente. Se analizaron dos sujetos, uno de ellos tratado con 200QD CPI-444 (FIG. 27) y un

5 sujeto tratado con 50BID CPI-444 + Atezolizumab (atezo) (FIG. 28) antes del tratamiento y en 2 puntos de tiempo después de 14 días de tratamiento. Se utilizó NECA para estimular la activación de CREB a través de la vía del receptor de adenosina en concentraciones de 1 μ M de NECA (subsaturación, donde se espera inhibición) y 10 μ M de NECA (saturación, donde NECA puede superar a CPI-444 y producir inhibición). Las muestras de control fueron tratadas con acetato de miristato de forbol (PMA).

10 La inducción basal de pCREB después del tratamiento con NECA se muestra en C1D1 antes del tratamiento. Luego se monitoreó la inducción de pCREB por NECA en C1D14 a las 0 h (punto más bajo) antes del tratamiento con CPI-444 o CPI-444 + atezo, cuando la concentración de CPI-444 en la sangre circulante está en su nivel más bajo (véase La FIG. 26). El segundo punto de tiempo es C1D14, 1.5 horas después de la administración del tratamiento con CPI-444 o CPI-444 + atezo.

En la FIG. 27, la inhibición parcial de la activación del receptor de adenosina por CPI-444 se observa por la inhibición del aumento inducido por NECA de pCREB en células B tratadas con 1 μ M de NECA. En la Fig. 28, se observa una inhibición casi completa de la activación del receptor de adenosina por CPI-444 + atezo mediante la inhibición del aumento inducido por NECA de pCREB en células B tratadas con 1 μ M de NECA.

15 Ejemplo 9

20 Se controló la inducción de pCREB por NECA en células B (FIG. 29 y FIG. 30) y células T (FIG. 31) extraído de sangre completa y teñido como se describió anteriormente. Se analizaron dos sujetos, uno tratado con 200QD CPI-444 y un sujeto tratado con 50BID CPI-444 + Atezolizumab (atezo) antes del tratamiento y en múltiples puntos de tiempo después de 14 días de tratamiento. Se utilizó NECA para estimular la activación de CREB a través de la vía del receptor de adenosina en concentraciones de 1 μ M, 3 μ M y 10 μ M. Las muestras de control no estimuladas se trataron con acetato de miristato de forbol (PMA).

La inducción de pCREB se midió el día 1 antes del tratamiento y el día 14 del tratamiento en el punto más bajo (antes de la administración del tratamiento), 1.5 horas, 3 horas, 5 horas y 8 horas después de la administración de CPI-444 o CPI-444 + atezo.

25 La inducción de pCREB por NECA se atenúa después de 14 días de tratamiento con CPI-444 y CPI-444 + atezo. Esta atenuación es más clara con el tratamiento de NECA subsaturado (1 μ M y 3 μ M) en células B. Los puntos de tiempo de 14 días muestran la inhibición máxima en 1.5-3 horas y la inhibición mínima en el punto de tiempo más bajo y, por lo tanto, revelan el grado de inhibición a lo largo del tiempo (e.g., si la inhibición máxima se mantiene a lo largo del tiempo).

30 Ejemplo 10

Se analizaron biomarcadores en tejido tumoral de archivo y biopsias seriadas, así como en sangre periférica para determinar si CPI-444 afecta la activación inmunitaria periférica e intratumoral y los repertorios de células T y para identificar marcadores asociados con la eficacia.

Ejemplo 11

35 El día 1, antes de la terapia farmacológica, se extrajo sangre y se estimuló con NECA para inducir la fosforilación de CREB (pCREB) (FIGs. 24 y 25) y se determinó el nivel de señalización no inhibida en las células B y las células T (FIGs. 26-28). El día 14, se extrajo sangre antes de la dosificación (0 h, tiempo más bajo) y durante un período de tiempo posterior a la dosis (1.5, 3, 5.5, 8 h) (FIGs. 26-28). Se determinó el nivel de señalización y se calculó el porcentaje de inhibición en el día 14 en comparación con el día 1 antes del tratamiento.

40 Se evaluó la cantidad relativa de inhibición de pCREB para cada cohorte de dosificación. La mayoría de los pacientes de la cohorte de 100 mg BID tuvieron la mayor inhibición de pCREB en el punto de tiempo más bajo y una inhibición casi completa después de tomar su dosis matutina (FIG. 34B). Se observó poca fluctuación desde el punto de tiempo más bajo hasta el más alto en el grupo de dosificación de 100 mg BID, lo que demuestra que la inhibición máxima (en el momento de las 3 horas de los niveles plasmáticos máximos del fármaco) se mantiene durante el punto de tiempo más bajo del fármaco y, por lo tanto, 100 mg BID es una dosis adecuada para la inhibición funcional continua (FIG. 34D). La dosis de 50 mg BID no es lo suficientemente alta para lograr una inhibición sostenida (FIG. 34A), y la dosis de 200 mg QD alcanza niveles máximos altos, pero no se mantiene en los más bajos ya que CPI-444 se administra solo una vez por día (FIG. 34C).

45 La evaluación de la farmacocinética y la farmacodinámica reveló una relación entre el porcentaje de inhibición de pCREB y los niveles plasmáticos de CPI-444. Para niveles plasmáticos de CPI-444 superiores a 2,000 ng/mL, se observó una inhibición casi completa de pCREB en ambas células B (FIG. 35A) y células T (FIG. 35B).

50 Los solicitantes observaron una fuerte correlación entre la inhibición de pCREB en las células B y la inhibición de pCREB en las células T CD4+ (FIG. 36). En este ensayo, la señal de pCREB es más fuerte en las células B que en las células T CD4+, por lo que la relación señal a ruido es mejor en las células B. Esto demuestra que,

a nivel poblacional, la inhibición de pCREB en las células B es un sustituto apropiado para medir directamente pCREB en las células T, un tipo de célula de interés para la actividad de CPI-444.

Referencias

- 5 Antonioli L, Blandizzi C, Pacher P, Hasko G. Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine. *Nat Rev Cancer*. 2013 Dec; 13(12): 842-57.
- Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD 1 on tumor- specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54: 307-14.
- 10 Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 739-45. Chalmin F, Mignot G, Bruchard M, Chevriaux A, Vegran F, Hichami A, et al. Stat3 and Gfi-1 transcription factors control Th17 cell immunosuppressive activity via the regulation of ectonucleotidase expression. *Immunity*. 2012; 36(3): 362-73.
- 15 Csoka B, Himer L, Selmeczy Z, Vizi ES, Pacher P, Ledent C, et al. Adenosine A2A receptor activation inhibits T helper 1 and T helper 2 cell development and effector function. *FASEB J*. 2008; 22(10): 3491-9.
- D'Addio F, Riella LV, Mfarrej BG, et al. The link between the PDL1 costimulatory pathway and Th17 in fetomaternal tolerance. *J Immunol* 2011; 187: 4530-41.
- Gao ZW, Dong K, Zhang HZ. The roles of CD73 in cancer. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 4606-54.
- 20 Guleria I, Khosroshahi A, Ansari MJ, et al. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. *J Exp Med* 2005; 202: 231-7.
- Habicht A, Dada S, Jurewicz M, et al. A link between PDL1 and T regulatory cells in fetomaternal tolerance. *J Immunol* 2007; 179: 5211-9.
- Hasko G, Linden J, Cronstein B, Pacher P. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7(9): 759-70.
- 25 Herbst RS, Soria JC, Kowanzet M, et al. Predictive correlates of response to the anti PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; 515: 563-7.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-23.
- 30 Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 12293-7.
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annual Rev Immunol* 2008; 26: 677-704.
- 35 Loi S, Pommey S, Haibe-Kains B, Beavis PA, Darcy PK, Smyth MJ, et al. CD73 promotes anthracycline resistance and poor prognosis in triple negative breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(27): 11091-6.
- 40 Marzec M, Zhang Q, Goradia A, et al. Oncogenic kinase NPM/ALK induces through STAT3 expression of immunosuppressive protein CD274 (PD-L1, B7-H1). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Dec 30; 105(52): 20852-7.
- Mittal D, Young A, Stannard K, Yong M, Teng MW, Allard B, et al. Antimetastatic effects of blocking PD-1 and the adenosine A2A receptor. *Cancer Research*. 2014; 74(14): 3652-8.
- Ohta A, Gorelik E, Prasad SJ, Ronchese F, Lukashev D, Wong MK, et al. A2A adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(35): 13132 7.
- 45 Raskovalova T, Huang X, Sitkovsky M, Zacharia LC, Jackson EK, Gorelik E. Gs protein- coupled adenosine receptor signaling and lytic function of activated NK cells. *J Immunol*. 2005; 175(7): 4383-91.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma [abstract]. *Eur Cancer Congress* 2013 LBA24.
- 50 Sica A. Role of tumour-associated macrophages in cancer-related inflammation. *Exp Oncol*. 2010; 32(3): 153-8.

Stagg J, Divisekera U, McLaughlin N, Sharkey J, Pommey S, Denoyer D, et al. Anti-CD73 antibody therapy inhibits breast tumor growth and metastasis. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107(4): 1547-52.

5 Stagg J, Loi S, Divisekera U, et al. Anti-ErbB-2 mAb therapy requires type I and II interferons and synergizes with anti-PD-1 or anti-CD 137 mAb therapy. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108: 7142-7.

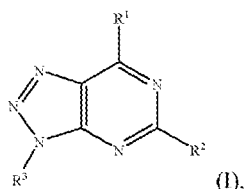
Strome SE, Dong H, Tamura H, et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. Cancer Res 2003; 63: 6501-5.

Waickman AT, Alme A, Senaldi L, Zarek PE, Horton M, Powell JD. Enhancement of tumor immunotherapy by deletion of the A2A adenosine receptor. Cancer Immunol Immunother. 2012; 61(6): 917-26.

10 Realizaciones I - Divulgadas, pero no reivindicadas

Realización 1. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) y un inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1).

15 Realización 2. El método de la realización 1, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



donde,

20 R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n1}R⁹, -SO_{v1}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m1}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

25 R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n2}R¹¹, -SO_{v2}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m2}, -NR¹¹R¹², -NH-OR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

30 R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n3}R¹³, -SO_{v3}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m3}, -NR¹³R¹⁴, -NH-OR¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

35 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

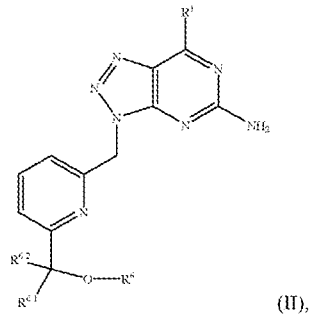
X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I;

n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0 a 4;

40 m₁, m₂ y m₃ son independientemente un número entero de 1 a 2; y

v₁, v₂ y v₃ son independientemente un número entero de 1 a 2.

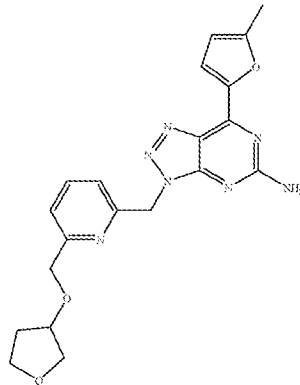
Realización 3. El método de la realización 2, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



donde

5 R^6 , $R^{6.1}$ y $R^{6.2}$ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

Realización 4. El método de una de las realizaciones 1-3, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



10 Realización 5. El método de una de las realizaciones 1-4, en donde dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un antagonista del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) o un antagonista de PD-1.

Realización 6. El método de la realización 5, en donde dicho antagonista del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) es un anticuerpo o una molécula pequeña.

15 Realización 7. El método de la realización 6, en donde dicho antagonista de PD-L1 es un anticuerpo.

Realización 8. El método de la realización 7, en donde dicho anticuerpo es atezolizumab.

Realización 9. El método de la realización 5, en donde dicho antagonista de PD-1 es un anticuerpo o una molécula pequeña.

20 Realización 10. El método de una cualquiera de las realizaciones 1-9, en donde dicho antagonista del receptor A2A y dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administran en una cantidad sinérgica combinada.

Realización 11. El método de una de las realizaciones 1-10, en donde dicho antagonista del receptor A2A y dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administran simultánea o secuencialmente.

25 Realización 12. El método de una de las realizaciones 1-11, en donde dicho antagonista del receptor A2A se administra en un primer punto de tiempo y dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en un segundo punto de tiempo, en donde dicho primer punto de tiempo precede a dicho segundo punto de tiempo.

Realización 13. El método de la realización 12, en donde dicho segundo punto de tiempo está dentro de menos de aproximadamente 120, 90, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 10, 11, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 días desde dicho primer punto de tiempo.

30 Realización 14. El método de la realización 12 o 13, en donde dicho segundo punto de tiempo está dentro de aproximadamente 8, 10 o 12 días desde dicho primer punto de tiempo.

Realización 15. El método de una de las realizaciones 1-11, en donde dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en un primer punto de tiempo y dicho antagonista del receptor A2A se administra en un segundo punto de tiempo, en donde dicho primer punto de tiempo precede a dicho segundo punto de tiempo.

5 Realización 16. El método de la realización 15, en donde dicho segundo punto de tiempo está dentro de menos de aproximadamente 120, 90, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 10, 11, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 días desde dicho primer punto de tiempo.

Realización 17. El método de la realización 15 o 16, en donde dicho segundo punto de tiempo está dentro de aproximadamente 8, 10 o 12 días desde dicho primer punto de tiempo.

10 Realización 18. El método de una de las realizaciones 1-17, en donde dicho antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg, 40 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg o 300 mg/kg.

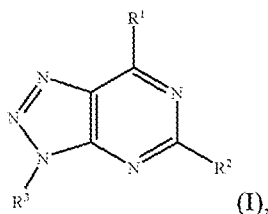
Realización 19. El método de una de las realizaciones 1-18, en donde dicho antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg.

15 Realización 20. El método de una de las realizaciones 1-18, en donde dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 1,300 mg.

Realización 21. El método de una de las realizaciones 1-20, en donde dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 1,200 mg.

20 Realización 22. El método de una de las realizaciones 1-21, en donde dicho cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de mama, carcinoma de cabeza y cuello, cáncer de próstata y una neoplasia maligna hematológica.

Realización 23. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



25

donde,

30 R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n1}R⁹, -SO_{v1}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m1}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

35 R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n2}R¹¹, -SO_{v2}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m2}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

40 R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n3}R¹³, -SO_{v3}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m3}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

45 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

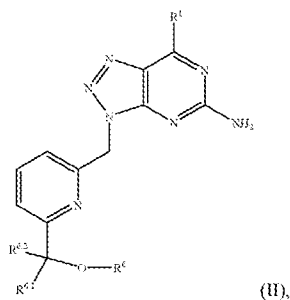
X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I;

n_1 , n_2 y n_3 son independientemente un número entero de 0 a 4;

m_1 , m_2 y m_3 son independientemente un número entero de 1 a 2; y

v_1 , v_2 y v_3 son independientemente un número entero de 1 a 2.

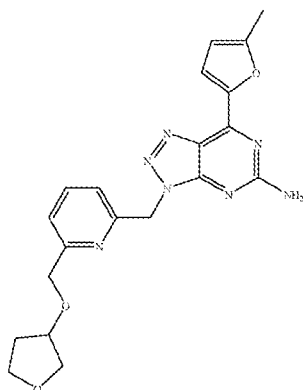
5 Realización 24. El método de la realización 23, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



donde

10 R^6 , $R^{6.1}$ y $R^{6.2}$ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

Realización 25. El método de la realización 23 o 24, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



15 Realización 26. El método de una de las realizaciones 23-25, que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la vía de señalización de PD-1.

Realización 27. El método de la realización 26, en donde dicho antagonista del receptor A2A y dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administran en una cantidad sinérgica combinada.

20 Realización 28. El método de una de las realizaciones 26-27, en donde dicho antagonista del receptor A2A y dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administran simultánea o secuencialmente.

Realización 29. El método de una de las realizaciones 26-28, en donde dicho antagonista del receptor A2A se administra en un primer punto de tiempo y dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en un segundo punto de tiempo, en donde dicho primer punto de tiempo precede a dicho segundo punto de tiempo.

25 Realización 30. El método de la realización 29, en donde dicho segundo punto de tiempo está dentro de menos de aproximadamente 120, 90, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 10, 11, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 días desde dicho primer punto de tiempo.

Realización 31. El método de la realización 29 o 30, en donde dicho segundo punto de tiempo está dentro de aproximadamente 8, 10 o 12 días desde dicho primer punto de tiempo.

Realización 32. El método de una de las realizaciones 26-28, en donde dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en un primer punto de tiempo y dicho antagonista del receptor A2A se administra en un segundo punto de tiempo, en donde dicho primer punto de tiempo precede a dicho segundo punto de tiempo.

5 Realización 33. El método de la realización 32, en donde dicho segundo punto de tiempo está dentro de menos de aproximadamente 120, 90, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 10, 11, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 días desde dicho primer punto de tiempo.

Realización 34. El método de la realización 32 o 33, en donde dicho segundo punto de tiempo está dentro de aproximadamente 8, 10 o 12 días desde dicho primer punto de tiempo.

10 Realización 35. El método de una de las realizaciones 23-34, en donde dicho antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg, 40 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg o 300 mg/kg.

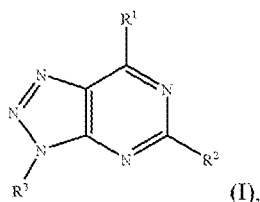
Realización 36. El método de una de las realizaciones 23-35, en donde dicho antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg.

15 Realización 37. El método de una de las realizaciones 23-35, en donde dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 1,300 mg.

Realización 38. El método de una de las realizaciones 23-37, en donde dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de menos de aproximadamente 1,200 mg.

20 Realización 39. El método de una de las realizaciones 23-38, en donde dicho cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de mama, carcinoma de cabeza y cuello, cáncer de próstata y una neoplasia maligna hematológica.

Realización 40. Un método para activar una célula T, comprendiendo dicho método poner en contacto dicha célula T con un antagonista del receptor A2A, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



donde,

30 R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n1}R⁹, -SO_{v1}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m1}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

35 R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n2}R¹¹, -SO_{v2}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m2}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

40 R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n3}R¹³, -SO_{v3}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m3}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

45 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I;

n_1 , n_2 y n_3 son independientemente un número entero de 0 a 4;

m_1 , m_2 y m_3 son independientemente un número entero de 1 a 2; y

v_1 , v_2 y v_3 son independientemente un número entero de 1 a 2.

5 Realización 41. El método de la realización 40, que comprende además poner en contacto dicha célula T con un inhibidor de la vía de señalización de PD-1.

Realización 42. El método de la realización 41, en donde dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un anticuerpo o una molécula pequeña.

Realización 43. El método de una de las realizaciones 40-42, en donde dicha célula T es una célula T efectora o una célula asesina natural.

10 Realización 44. El método de una de las realizaciones 40-43, en donde dicha célula T es una célula T con supresión de adenosina.

Realización 45. El método de una de las realizaciones 40-44, en donde dicha célula T es una célula T CD8.

Realización 46. El método de la realización 45, en donde dicha célula T CD8 es una célula T CD8 negativa para CD45RA.

15 Realización 47. El método de una de las realizaciones 40-42, en donde dicha célula T es una célula T CD4.

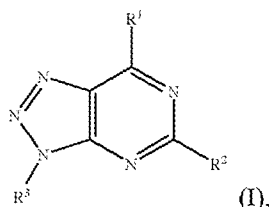
Realización 48. El método de la realización 47, en donde dicha célula T CD4 es una célula T CD4 negativa para CD45RA.

Realización 49. El método de una de las realizaciones 40-48, en donde dicha célula T está dentro de un sujeto.

Realización 50. El método de la realización 49, en donde dicho sujeto es un sujeto con cáncer.

20 Realización 51. El método de la realización 50, en donde dicho sujeto con cáncer es un sujeto refractario al tratamiento anti-PD-1.

Realización 52. Un método para inhibir la actividad del receptor A2A de una célula, comprendiendo dicho método poner en contacto dicha célula con un antagonista del receptor A2A, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



25

donde,

30 R^1 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^a_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n1}R^9$, $-SO_{v1}NR^9R^{10}$, $-NHNH_2$, $-ONR^9R^{10}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^9R^{10}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^9R^{10}$, $-NH-O-R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

35 R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^b_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n2}R^{11}$, $-SO_{v2}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m2}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NH-O-R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

40 R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^c_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n3}R^{13}$, $-SO_{v3}NR^{13}R^{14}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{13}R^{14}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{13}R^{14}$, $-N(O)_{m3}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NH-O-R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, halógeno, $=O$, $=S$, $-CF_3$, $-CN$, $-CCl_3$, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-$

NHC=(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

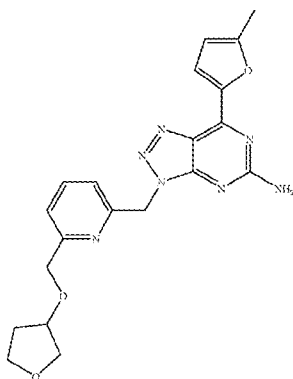
X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I;

5 n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0 a 4;

m₁, m₂ y m₃ son independientemente un número entero de 1 a 2; y

v₁, v₂ y v₃ son independientemente un número entero de 1 a 2.

Realización 53. El método de la realización 52, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



10

Realización 54. El método de la realización 52 o 53, en donde dicho contacto comprende unir dicho antagonista del receptor A2A a un receptor A2A de dicha célula.

Realización 55. El método de una cualquiera de las realizaciones 52-54, en donde dicha célula es una célula T.

15 Realización 56. El método de la realización 55, en donde dicha célula T es una célula T efectora o una célula asesina natural.

Realización 57. El método de la realización 55, en donde dicha célula T es una célula T CD8.

Realización 58. El método de la realización 57, en donde dicha célula T CD8 es una célula T CD8 negativa para CD45RA.

20 Realización 59. El método de la realización 55, en donde dicha célula T es una célula T CD4.

Realización 60. El método de la realización 59, en donde dicha célula T CD4 es una célula T CD4 negativa para CD45RA.

Realización 61. El método de una de las realizaciones 55-60, en donde dicha célula T está dentro de un sujeto.

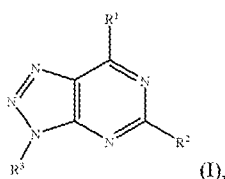
Realización 62. El método de la realización 61, en donde dicho sujeto es un sujeto con cáncer.

25 Realización 63. El método de la realización 62, en donde dicho sujeto con cáncer es un sujeto refractario al tratamiento anti-PD-1.

Realización 64. Un método para aumentar una respuesta inmune antitumoral en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) y un inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1).

30

Realización 65. Un método para aumentar una respuesta inmune antitumoral en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



donde,

5 R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n1}R⁹, -SO_{v1}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m1}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

10 R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n2}R¹¹, -SO_{v2}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m2}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

15 R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n3}R¹³, -SO_{v3}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m3}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

20 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

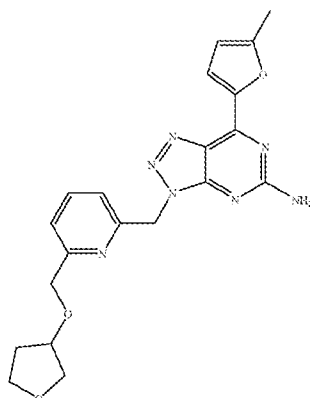
X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I;

n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0 a 4;

25 m₁, m₂ y m₃ son independientemente un número entero de 1 a 2; y

v₁, v₂ y v₃ son independientemente un número entero de 1 a 2.

Realización 66. El método de la realización 65, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



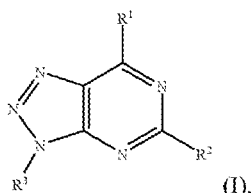
30 Realización 67. El método de la realización 65 o 66, que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la vía de señalización de PD-1.

Realización 68. El método de la realización 67, en donde dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un antagonista de PD-L1.

35 Realización 69. El método de la realización 68, en donde dicho antagonista de PD-L1 es una molécula pequeña o un anticuerpo.

Realización 70. Un método para aumentar la cantidad de células positivas para CD8 en relación con la cantidad de células T reguladoras en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) y un inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1).

- 5 Realización 71. Un método para aumentar la cantidad de células positivas para CD8 en relación con la cantidad de células T reguladoras en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



10 donde,

R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n1}R⁹, -SO_{v1}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m1}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

15

R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n2}R¹¹, -SO_{v2}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m2}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

20

R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n3}R¹³, -SO_{v3}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m3}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

25

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

30

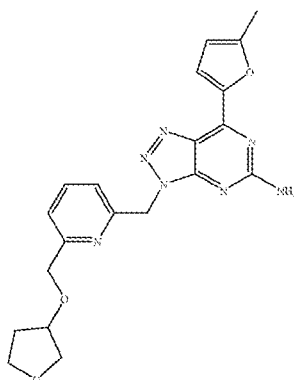
X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I;

n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0 a 4;

m₁, m₂ y m₃ son independientemente un número entero de 1 a 2; y

v₁, v₂ y v₃ son independientemente un número entero de 1 a 2.

- 35 Realización 72. El método de la realización 71, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



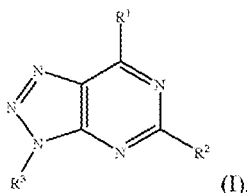
Realización 73. El método de la realización 71 o 72, que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la vía de señalización de PD-1.

5 Realización 74. El método de la realización 73, en donde dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un antagonista de PD-L1.

Realización 75. El método de la realización 74, en donde dicho antagonista de PD-L1 es una molécula pequeña o un anticuerpo.

10 Realización 76. Un método para disminuir el volumen de un tumor en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) y un inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1).

Realización 77. Un método para disminuir el volumen de un tumor en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



15

donde,

20 R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n1}R⁹, -SO_{v1}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m1}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

25 R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n2}R¹¹, -SO_{v2}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m2}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

30 R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n3}R¹³, -SO_{v3}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m3}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

35 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

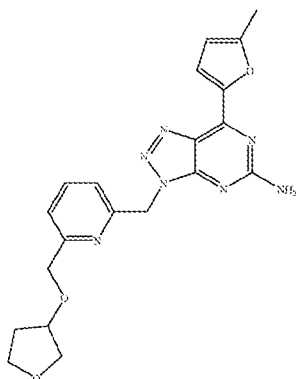
X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I;

n_1 , n_2 y n_3 son independientemente un número entero de 0 a 4;

m_1 , m_2 y m_3 son independientemente un número entero de 1 a 2; y

v_1 , v_2 y v_3 son independientemente un número entero de 1 a 2.

5 Realización 78. El método de la realización 77, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



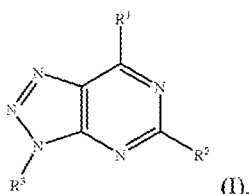
Realización 79. El método de la realización 77 o 78, que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la vía de señalización de PD-1.

10 Realización 80. El método de la realización 79, en donde dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un antagonista de PD-L1.

Realización 81. El método de la realización 80, en donde dicho antagonista de PD-L1 es una molécula pequeña o un anticuerpo.

15 Realización 82. Un método para mejorar la memoria inmunitaria antitumoral en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) y un inhibidor de la vía de señalización de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1).

20 Realización 83. Un método para mejorar la memoria inmunitaria antitumoral en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



donde,

25 R^1 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^a_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n1}R^9$, $-SO_{v1}NR^9R^{10}$, $-NHNH_2$, $-ONR^9R^{10}$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NR^9R^{10}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^9R^{10}$, $-NH-O-R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

30 R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^b_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n2}R^{11}$, $-SO_{v2}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m2}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NH-O-R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

35 R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^c_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n3}R^{13}$, $-SO_{v3}NR^{13}R^{14}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{13}R^{14}$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NR^{13}R^{14}$, $-N(O)_{m3}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NH-O-R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo

sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

5 R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, $-CF_3$, $-CN$, $-CCl_3$, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

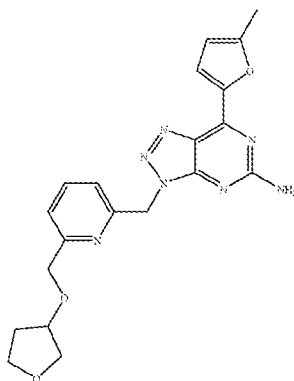
X^a , X^b y X^c son independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$;

n_1 , n_2 y n_3 son independientemente un número entero de 0 a 4;

10 m_1 , m_2 y m_3 son independientemente un número entero de 1 a 2; y

v_1 , v_2 y v_3 son independientemente un número entero de 1 a 2.

Realización 84. El método de la realización 83, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

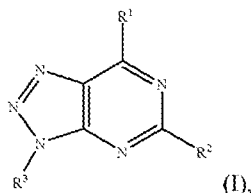


15 Realización 85. El método de la realización 83 u 84, que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la vía de señalización de PD-1.

Realización 86. El método de la realización 85, en donde dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un antagonista de PD-L1.

20 Realización 87. El método de la realización 86, en donde dicho antagonista de PD-L1 es una molécula pequeña o un anticuerpo.

Realización 88. Un método para aumentar la activación inmunitaria global en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



25

donde,

30 R^1 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^a_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n1}R^9$, $-SO_{v1}NR^9R^{10}$, $-NHNH_2$, $-ONR^9R^{10}$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NR^9R^{10}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^9R^{10}$, $-NH-O-R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^b_3$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n2}R^{11}$, $-SO_{v2}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m2}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NH-O-R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo

sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

5 R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CX^c$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n_3}R^{13}$, $-SO_{v_3}NR^{13}R^{14}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{13}R^{14}$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NR^{13}R^{14}$, $-N(O)_{m_3}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NH-O-R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

10 R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, halógeno, $=O$, $=S$, $-CF_3$, $-CN$, $-CCl_3$, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

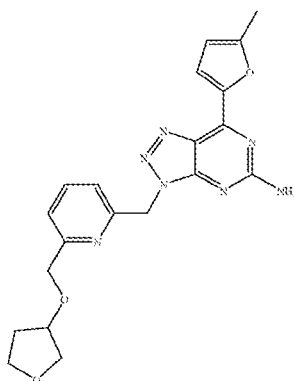
X^a , X^b y X^c son independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$;

n_1 , n_2 y n_3 son independientemente un número entero de 0 a 4;

15 m_1 , m_2 y m_3 son independientemente un número entero de 1 a 2; y

v_1 , v_2 y v_3 son independientemente un número entero de 1 a 2.

Realización 89. El método de la realización 88, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



20 Realización 90. El método de la realización 88 u 89, que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la vía de señalización de PD-1.

Realización 91. El método de la realización 90, en donde dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un antagonista de PD-L1.

25 Realización 92. El método de la realización 91, en donde dicho antagonista de PD-L1 es una molécula pequeña o un anticuerpo.

Realización 93. El método de una de las realizaciones 88-92, en donde dicho método comprende activar una célula T CD4 en dicho sujeto.

Realización 94. El método de la realización 93, en donde dicha célula T CD4 es una célula T de memoria.

Realización 95. El método de la realización 93, en donde dicha célula T CD4 es una célula T efectora.

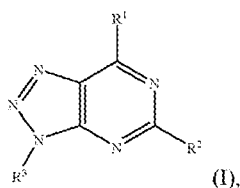
30 Realización 96. El método de una de las realizaciones 88-95, en donde se incrementa la cantidad relativa de células T CD4 negativas para CD45RA en dicho sujeto.

Realización 97. El método de una de las realizaciones 88-95, en donde se aumenta la cantidad relativa de células T CD4 en dicho sujeto.

35 Realización 98. El método de una de las realizaciones 88-95, en donde se incrementa la cantidad relativa de células T de memoria en dicho sujeto.

Realización 99. El método de una de las realizaciones 88-95, en donde se aumenta la cantidad relativa de células T efectoras en dicho sujeto.

- Realización 100. El método de una de las realizaciones 88-95, en donde dicho método comprende aumentar el número de células PD-1 positivas en dicho sujeto.
- Realización 101. El método de una de las realizaciones 88-92, en donde dicho método comprende activar una célula T CD8 en dicho sujeto.
- 5 Realización 102. El método de la realización 101, en donde se aumenta la cantidad relativa de células T CD8 en dicho sujeto.
- Realización 103. El método de una de las realizaciones 88-102, en donde se incrementa la frecuencia relativa de recombinación de TCR.
- 10 Realización 104. Los métodos de una de las realizaciones 1, 23, 64, 65, 70, 71, 76, 77, 82, 83 u 88 en donde dicho sujeto es un sujeto refractario a anti-PD-1.
- Realización 105. El método de una de las realizaciones 1, 26, 64, 67, 76 o 79, en donde dicho antagonista del receptor A2A se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg BID.
- Realización 106. El método de la realización 105, en donde dicho antagonista del receptor A2A se administra durante 28 días consecutivos.
- 15 Realización 107. El método de una de las realizaciones 1, 26, 64, 67, 76, 79, 105 o 106, en donde dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 840 mg.
- Realización 108. El método de cualquiera de las realizaciones 105-107, en donde dicho antagonista del receptor A2A se administra en un primer punto de tiempo y dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 se administra en un segundo punto de tiempo, en donde dicho primer punto de tiempo precede a dicho segundo punto de tiempo.
- 20 Realización 109. El método de la realización 108, en donde dicho segundo punto de tiempo está dentro de menos de aproximadamente 120, 90, 60, 50, 40, 30, 28, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 10, 11, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 días desde dicho primer punto de tiempo.
- 25 Realización 110. El método de la realización 108 o 109, en donde dicho segundo punto de tiempo está dentro de aproximadamente 14 o 28 días desde dicho primer punto de tiempo.
- Realización 111. El método de una de las realizaciones 1, 23, 64 o 65, comprendiendo dicho método la activación de una célula T en dicho sujeto.
- Realización 112. El método de una de las realizaciones 1, 23, 64 o 65, comprendiendo dicho método inhibir la actividad del receptor A2A de una célula en dicho sujeto.
- 30 Realización 113. El método de una de las realizaciones 1, 23, 64 o 65, comprendiendo dicho método aumentar una respuesta inmune antitumoral en un sujeto.
- Realización 114. El método de una de las realizaciones 1, 23, 64 o 65, comprendiendo dicho método aumentar la cantidad de células positivas para CD8 en relación con la cantidad de células T reguladoras en dicho sujeto.
- 35 Realización 115. El método de una de las realizaciones 1, 23, 64 o 65, comprendiendo dicho método mejorar la memoria inmunitaria antitumoral en dicho sujeto.
- Realización 116. El método de una de las realizaciones 1, 23, 64 o 65, comprendiendo dicho método aumentar la activación inmunitaria global en dicho sujeto.
- Realización 117. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor A2A, un inhibidor de la vía de señalización de PD-1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 Realización 118. La composición farmacéutica de la realización 117, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



donde,

ES 3 017 686 T3

R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^a₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n1}R⁹, -SO_{v1}NR⁹R¹⁰, -NHNH₂, -ONR⁹R¹⁰, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR⁹R¹⁰, -N(O)_{m1}, -NR⁹R¹⁰, -NH-O-R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

5

R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^b₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n2}R¹¹, -SO_{v2}NR¹¹R¹², -NHNH₂, -ONR¹¹R¹², -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m2}, -NR¹¹R¹², -NH-O-R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)-OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹¹, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

10

R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CX^c₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n3}R¹³, -SO_{v3}NR¹³R¹⁴, -NHNH₂, -ONR¹³R¹⁴, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NR¹³R¹⁴, -N(O)_{m3}, -NR¹³R¹⁴, -NH-O-R¹³, -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹³, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

15

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

20

X^a, X^b y X^c son independientemente -F, -Cl, -Br o -I;

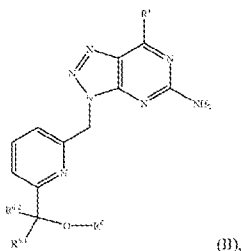
n₁, n₂ y n₃ son independientemente un número entero de 0 a 4;

m₁, m₂ y m₃ son independientemente un número entero de 1 a 2; y

v₁, v₂ y v₃ son independientemente un número entero de 1 a 2.

25

Realización 119. La composición farmacéutica de la realización 118, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



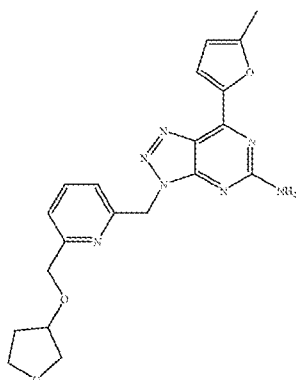
donde

R⁶, R^{6.1} y R^{6.2} son independientemente hidrógeno, halógeno, =O, =S, -CF₃, -CN, -CCl₃, -COOH, -CH₂COOH, -CONH₂, -OH, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

30

Realización 120. La composición farmacéutica de una de las realizaciones 117-119, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:

35



Realización 121. Composición farmacéutica de una de las realizaciones 117-120, en donde dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 es un antagonista del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) o un antagonista de PD-1.

5 Realización 122. La composición farmacéutica de la realización 121, en donde dicho antagonista del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) es un anticuerpo o una molécula pequeña.

Realización 123. La composición farmacéutica de la realización 121, en donde dicho antagonista de PD-L1 es un anticuerpo.

10 Realización 124. La composición farmacéutica de la realización 122 o 123, en donde dicho anticuerpo es atezolizumab.

Realización 125. La composición farmacéutica de una de las realizaciones 121-124, en donde dicho antagonista de PD-1 es un anticuerpo o una molécula pequeña.

15 Realización 126. La composición farmacéutica de una de las realizaciones 117-125, en donde dicho antagonista del receptor A2A y dicho inhibidor de la vía de señalización de PD-1 están presentes en una cantidad sinérgica combinada, en donde dicha cantidad sinérgica combinada es eficaz para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita.

Realizaciones II - Divulgadas, pero no reivindicadas

Realización 1. Un método para detectar una proteína de unión al elemento de respuesta de AMPc fosforilada (pCREB) en una célula B o una célula T de un sujeto mamífero, comprendiendo dicho método:

20 (i) obtener una muestra de sangre de un sujeto mamífero;

(ii) poner en contacto dicha muestra de sangre con un agonista del receptor de adenosina;

25 (iii) poner en contacto dicha muestra de sangre con un agente de detección de pCREB y un agente de detección de células sanguíneas, en donde dicho agente de detección de células sanguíneas comprende un agente de detección de células B o un agente de detección de células T, formando de este modo un complejo de agente de detección de células T o un complejo de agente de detección de células B; y

(iv) detectar dicho complejo de agente de detección de células T o dicho complejo de detección de células B, detectando así dicho pCREB en una célula T o una célula B.

Realización 2. El método de la realización 1, en donde el agonista del receptor de adenosina comprende adenosina, 5'-N-etilcarboxamidoadenosina (NECA) o un análogo de la misma.

30 Realización 3. El método de cualquiera de las realizaciones 1 o 2, en donde el agente de detección de pCREB comprende un anticuerpo contra pCREB.

Realización 4. El método de cualquiera de las realizaciones 1-3, en donde el agente de detección de células B comprende un anticuerpo contra CD19 y/o un anticuerpo contra CD20.

35 Realización 5. El método de cualquiera de las realizaciones 1-4, en donde el agente de detección de células T comprende un anticuerpo contra CD3, CD4 y/o un anticuerpo contra CD8.

Realización 6. El método de cualquiera de las realizaciones 1-5, que comprende además poner en contacto dicha muestra de sangre con un agente de fijación y un agente permeabilizador de células después de poner en contacto dicha muestra de sangre con un agonista del receptor de adenosina y antes de poner en contacto dicha muestra de sangre con un agente de detección de pCREB.

- Realización 7. El método de cualquiera de las realizaciones 1-6, que comprende además poner en contacto dicha muestra de sangre con un agente de detección de células apoptóticas.
- Realización 8. El método de la realización 7, en donde el agente de detección de células apoptóticas comprende un anticuerpo contra cPARP.
- 5 Realización 9. El método de cualquiera de las realizaciones 1-8, que comprende, además, antes de obtener dicha muestra de sangre, administrar a dicho sujeto mamífero un antagonista del receptor de adenosina.
- Realización 10. El método de la realización 9, en donde dicho antagonista del receptor de adenosina comprende un antagonista del receptor A2a o un antagonista del receptor A2b.
- 10 Realización 11. El método de las realizaciones 1-10, que comprende, además, antes de obtener dicha muestra de sangre, administrar a dicho sujeto mamífero un agente anticanceroso.
- Realización 12. El método de la realización 11, en donde dicho agente anticancerígeno comprende un antagonista de PD-L1.
- Realización 13. El método de la realización 12, en donde dicho antagonista de PD-L1 comprende atezolizumab.
- 15 Realización 14. El método de cualquiera de las realizaciones 1-13, que comprende además poner en contacto dicha muestra de sangre con un agente de detección de subconjuntos de células.
- Realización 15. El método de la realización 14, en donde el agente de detección de subconjuntos de células comprende un agente de detección de células no modificadas, un agente de detección de células de memoria o un agente de detección de células efectoras.
- 20 Realización 16. El método de la realización 14, en donde dicho agente de detección de subconjunto de células comprende un anticuerpo contra CD27 o un anticuerpo contra CD45RA.
- Realización 17. El método de cualquiera de las realizaciones 1-16, en donde dicha muestra de sangre se recoge de sangre circulante.
- Realización 18. El método de cualquiera de las realizaciones 1-16, en donde dicha muestra de sangre comprende una muestra intratumoral.
- 25 Realización 19. Un método para tratar a un sujeto con cáncer, comprendiendo dicho método:
- (i) obtener una muestra de sangre de un sujeto con cáncer;
 - (ii) detectar un nivel de pCREB inducido por un agonista del receptor de adenosina en dicha muestra;
 - (iii) administrar una cantidad efectiva de un antagonista del receptor de adenosina a dicho sujeto.
- 30 Realización 20. El método de la realización 19, en donde dicha detección de dicho nivel de pCREB inducido en dicha muestra comprende:
- (a) poner en contacto dicha muestra de sangre con un agonista del receptor de adenosina; y
 - (b) poner en contacto dicha muestra de sangre con un agente de detección de pCREB y un agente de detección de células sanguíneas, en donde dicho agente de detección de células sanguíneas comprende un agente de detección de células B o un agente de detección de células T.
- 35 Realización 21. El método de la realización 20, en donde el agente de detección de pCREB comprende un anticuerpo contra pCREB.
- Realización 22. El método de la realización 20, en donde el agente de detección de células B comprende un anticuerpo contra CD19 y/o contra CD20.
- 40 Realización 23. El método de la realización 20, en donde el agente de detección de células T comprende un anticuerpo contra CD3, CD4 y/o un anticuerpo contra CD8.
- Realización 24. El método de las realizaciones 20-23, en donde dicha detección de dicho nivel de pCREB inducido en dicho sujeto comprende medir un nivel de pCREB en células B o células T antes de dicha administración de la cantidad efectiva de un antagonista del receptor de adenosina a dicho sujeto.
- Realización 25. El método de la realización 24, que comprende, además:
- 45 (iv) detectar un nivel de pCREB inducido en dicha muestra después de dicha administración de la cantidad efectiva de antagonista del receptor de adenosina a dicho sujeto.

Realización 26. El método de la realización 25, en donde dicha detección del nivel de pCREB inducido en dicha muestra comprende medir un nivel de pCREB inducido en células B o células T después de dicha administración de la cantidad efectiva de antagonista del receptor de adenosina a dicho sujeto.

5 Realización 27. El método de la realización 26, que comprende además aumentar una dosis de un antagonista del receptor de adenosina en función del nivel de pCREB inducido en dichas células B.

Realización 28. Una célula sanguínea permeabilizada que comprende un agente de detección de pCREB y un agente de detección de células sanguíneas, en donde dicho agente de detección de células sanguíneas comprende un agente de detección de células B o un agente de detección de células T y dicha célula sanguínea permeabilizada comprende una célula B permeabilizada o una célula T permeabilizada.

10 Realización 29. La célula sanguínea permeabilizada de la realización 28, que comprende además un agente de detección de células apoptóticas.

Realización 30. La célula sanguínea permeabilizada de la realización 29, en donde dicho agente de detección de células apoptóticas comprende un anticuerpo contra cPARP.

15 Realización 31. La célula sanguínea permeabilizada de la realización 28, que comprende además un agente de detección de células maduras.

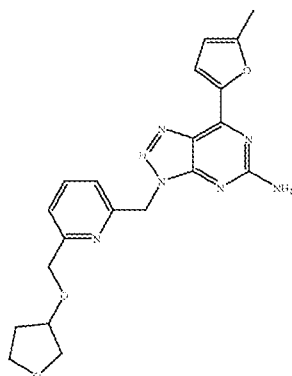
Realización 32. La realización 31 de células sanguíneas permeabilizadas, en donde dicho agente de detección de células maduras comprende un anticuerpo contra CD27 o un anticuerpo contra CD45RA.

Realización 33. Un recipiente que comprende un agonista del receptor de adenosina en combinación con la célula permeabilizada de la realización 28.

20 Realización 34. Un citómetro de flujo que comprende la célula sanguínea permeabilizada de la realización 28.

Realizaciones III - Divulgadas, pero no reivindicadas

Realización 1. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) de fórmula:



25 y una cantidad terapéuticamente eficaz de atezolizumab.

Realización 2. El método de la realización 1, en donde dicho antagonista del receptor A2A y dicho atezolizumab se administran en una cantidad sinérgica combinada.

Realización 3. El método de la realización 1 o 2, en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) se administra a razón de 100 mg.

30 Realización 4. El método de una de las realizaciones 1-3, en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) se administra dos veces al día (BID).

Realización 5. El método de una de las realizaciones 1-4, en donde dicho atezolizumab se administra a razón de 840 mg.

35 Realización 6. El método de una de las realizaciones 1-5, en donde dicho atezolizumab se administra una vez cada dos semanas (Q2W).

Realización 7. El método de una de las realizaciones 1-4 o 6, en donde dicho atezolizumab se administra a razón de 1200 mg.

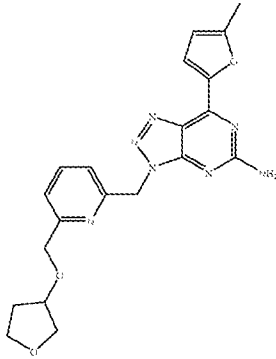
Realización 8. El método de una de las realizaciones 1-7, en donde dicho atezolizumab se administra una vez cada tres semanas (Q3W).

5 Realización 9. El método de una de las realizaciones 1-8, en donde dicho cáncer es cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama triple negativo, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de vejiga o cáncer renal.

Realización 10. El método de una de las realizaciones 1-9, en donde dicho cáncer es cáncer de colon.

Realización 11. El método de una de las realizaciones 1-9, en donde dicho cáncer es cáncer de pulmón.

Realización 12. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) de fórmula:



10 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) está presente a razón de 100 mg.

Realización 13. La composición farmacéutica de la realización 12, que comprende además atezolizumab.

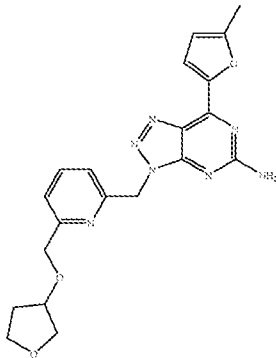
Realización 14. La composición farmacéutica de la realización 13, en donde dicho antagonista del receptor A2A y dicho atezolizumab están presentes en una cantidad sinérgica combinada.

15 Realización 15. La composición farmacéutica de una de las realizaciones 13-14, en donde dicho atezolizumab está presente a razón de 840 mg.

Realización 16. La composición farmacéutica de una de las realizaciones 13-14, en donde dicho atezolizumab está presente a razón de 1200 mg.

20 Realización 17. La composición farmacéutica de una de las realizaciones 12-16, en donde dicha composición farmacéutica es una forma de dosificación oral.

Realización 18. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) de fórmula:



, atezolizumab y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Realización 19. La composición farmacéutica de la realización 18, en donde dicho antagonista del receptor A2A y dicho atezolizumab están presentes en una cantidad sinérgica combinada.

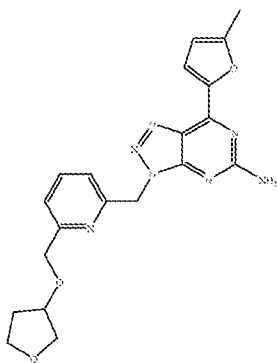
Realización 20. La composición farmacéutica de la realización 18 o 19, en donde dicho antagonista del receptor A2A está presente a razón de 100 mg.

Realización 21. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 18-20, en donde dicho atezolizumab está presente a razón de 840 mg.

Realización 22. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 18-20, en donde dicho atezolizumab está presente a razón de 1200 mg.

Realización 23. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 18-22, en donde dicha composición farmacéutica es una forma de dosificación oral.

- 5 Realización 24. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) de fórmula:



, en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) se administra a razón de 100 mg dos veces al día (BID).

- 10 Realización 25. El método de la realización 24, en donde dicho cáncer es cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama triple negativo, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de vejiga o cáncer renal.

Realización 26. El método de la realización 24 o 25, en donde dicho cáncer es cáncer de colon.

Realización 27. El método de la realización 24 o 25, en donde dicho cáncer es cáncer de pulmón.

- 15 Realización 28. El método de una de las realizaciones 24-27, en donde dicho método comprende además administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de atezolizumab.

Realización 29. El método de la realización 28, en donde dicho antagonista del receptor A2A y dicho atezolizumab se administran en una cantidad sinérgica combinada.

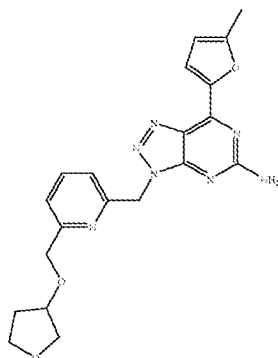
- 20 Realización 30. El método de la realización 28 o 29, en donde dicho atezolizumab se administra a razón de 840 mg.

Realización 31. El método de una de las realizaciones 28-30, en donde dicho atezolizumab se administra una vez cada dos semanas (Q2W).

Realización 32. El método de la realización 28 o 31, en donde dicho atezolizumab se administra a razón de 1200 mg.

- 25 Realización 33. El método de una de las realizaciones 28-32, en donde dicho atezolizumab se administra una vez cada tres semanas (Q3W).

Realización 34. Un método para activar una célula T, comprendiendo dicho método poner en contacto dicha célula T con un antagonista del receptor A2A, en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) es un compuesto de fórmula:



Realización 35. El método de la realización 34, en donde dicha célula T es una célula T efectora o una célula asesina natural.

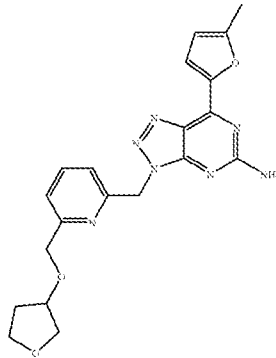
Realización 36. El método de la realización 34 o 35, en donde dicha célula T es una célula T con supresión de adenosina.

5 Realización 37. El método de la realización 34 o 35, en donde dicha célula T es una célula T CD8.

Realización 38. El método de la realización 37, en donde dicha célula T CD8 es una célula T CD8 negativa para CD45RA.

Realización 39. El método de una cualquiera de las realizaciones 34-38, en donde dicha célula T está dentro de un sujeto.

10 Realización 40. Un método para inhibir la actividad del receptor A2A de una célula, comprendiendo dicho método poner en contacto dicha célula con un antagonista del receptor A2A, en donde dicho antagonista del receptor A2A es un compuesto de fórmula:



15 Realización 41. El método de la realización 40, en donde dicho contacto comprende unir dicho antagonista del receptor A2A a un receptor A2A de dicha célula.

Realización 42. El método de una cualquiera de las realizaciones 40-41, en donde dicha célula es una célula T.

Realización 43. El método de la realización 42, en donde dicha célula T es una célula T efectora o una célula asesina natural.

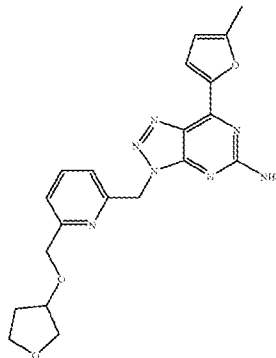
20 Realización 44. El método de la realización 42, en donde dicha célula T es una célula T CD8 negativa para CD45RA.

Realización 45. El método de una de las realizaciones 42-44, en donde dicha célula T está dentro de un sujeto.

Realización 46. El método de la realización 45, en donde dicho sujeto es un sujeto con cáncer.

25 Realización 47. El método de la realización 46, en donde dicho sujeto con cáncer es un sujeto refractario a anti-PD-1.

Realización 48. Un método para aumentar una respuesta inmune antitumoral en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) es un compuesto de fórmula:



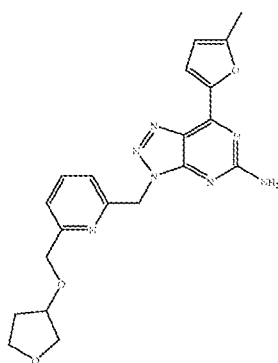
Realización 49. El método de la realización 48, que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de atezolizumab.

Realización 50. El método de la realización 48 o 49, en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) se administra a razón de 100 mg dos veces al día (BID).

5 Realización 51. El método de una cualquiera de las realizaciones 48-50, en donde dicho atezolizumab se administra a razón de 840 mg una vez cada dos semanas (Q2W).

Realización 52. El método de una cualquiera de las realizaciones 48-50, en donde dicho atezolizumab se administra a razón de 1200 mg una vez cada tres semanas (Q3W).

10 Realización 53. Un método para aumentar la cantidad de células positivas para CD8 en relación con la cantidad de células T reguladoras en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) es un compuesto de fórmula:



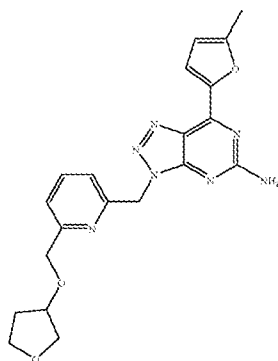
15 Realización 54. El método de la realización 53, que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de atezolizumab.

Realización 55. El método de la realización 53 o 54, en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) se administra a razón de 100 mg dos veces al día (BID).

Realización 56. El método de una cualquiera de las realizaciones 53-55, en donde dicho atezolizumab se administra a razón de 840 mg una vez cada dos semanas (Q2W).

20 Realización 57. El método de una cualquiera de las realizaciones 53-55, en donde dicho atezolizumab se administra a razón de 1200 mg una vez cada tres semanas (Q3W).

25 Realización 58. Un método para disminuir el volumen de un tumor en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) es un compuesto de fórmula:



Realización 59. El método de la realización 58, que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de atezolizumab.

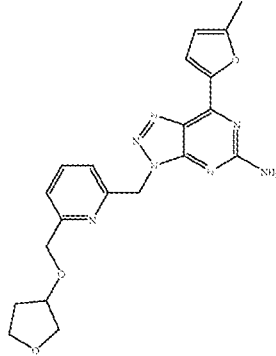
30 Realización 60. El método de la realización 58 o 59, en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) se administra a razón de 100 mg dos veces al día (BID).

ES 3 017 686 T3

Realización 61. El método de una cualquiera de las realizaciones 58-60, en donde dicho atezolizumab se administra a razón de 840 mg una vez cada dos semanas (Q2W).

Realización 62. El método de una cualquiera de las realizaciones 58-60, en donde dicho atezolizumab se administra a 1200 mg una vez cada tres semanas (Q3W).

- 5 Realización 63. Un método para mejorar la memoria inmunitaria antitumoral en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A), en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) es un compuesto de fórmula:



- 10 Realización 64. El método de la realización 63, que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de atezolizumab.

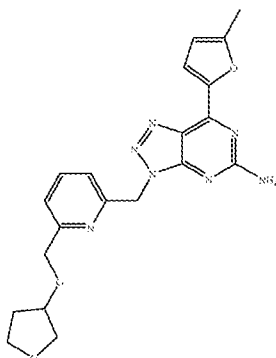
Realización 65. El método de la realización 63 o 64, en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A (A2A) se administra a razón de 100 mg dos veces al día (BID).

- 15 Realización 66. El método de una cualquiera de las realizaciones 63-65, en donde dicho atezolizumab se administra a razón de 840 mg una vez cada dos semanas (Q2W).

Realización 67. El método de una cualquiera de las realizaciones 63-65, en donde dicho atezolizumab se administra a razón de 1200 mg una vez cada tres semanas (Q3W).

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista del receptor de adenosina-A2A de fórmula:



5 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y atezolizumab para su uso en un método para tratar un cáncer seleccionado entre: cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama triple negativo, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal o linfoma en un sujeto que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A y una cantidad terapéuticamente eficaz de atezolizumab.

10 2. El antagonista del receptor de adenosina-A2A para uso según la reivindicación 1, en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A se administra a razón de 100 mg.

3. El antagonista del receptor de adenosina-A2A para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A se administra dos veces al día.

4. El antagonista del receptor de adenosina-A2A para uso de una de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho atezolizumab se administra a razón de 840 mg.

15 5. El antagonista del receptor de adenosina-A2A para uso de una de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho atezolizumab se administra a razón de 1200 mg.

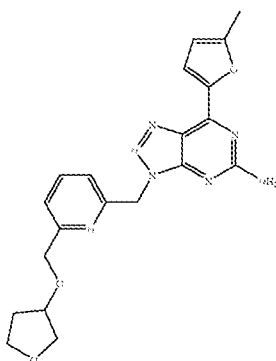
6. El antagonista del receptor de adenosina-A2A para uso de una de las reivindicaciones 1-5, en donde dicho atezolizumab se administra una vez cada dos semanas.

20 7. El antagonista del receptor de adenosina-A2A para uso de una de las reivindicaciones 1-5, en donde dicho atezolizumab se administra una vez cada tres semanas.

8. El antagonista del receptor de adenosina-A2A para uso de una de las reivindicaciones 1-7, en donde dicho cáncer es carcinoma de células renales.

9. El antagonista del receptor de adenosina-A2A para uso de una de las reivindicaciones 1-7, en donde dicho cáncer es cáncer de colon.

25 10. Un antagonista del receptor de adenosina-A2A de fórmula:

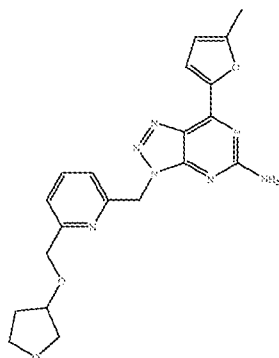


30 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar un cáncer seleccionado entre: cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama triple negativo, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal o linfoma en un sujeto que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A, en donde dicho antagonista del receptor de adenosina-A2A se administra a razón de 100 mg dos veces al día.

11. El antagonista del receptor de adenosina-A2A para uso de la reivindicación 10, en donde dicho cáncer es carcinoma de células renales.

12. El antagonista del receptor de adenosina-A2A para uso de la reivindicación 10, en donde dicho cáncer es cáncer de colon.

5 13. Un antagonista del receptor de adenosina-A2A de fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 (i) para su uso en un método para aumentar una respuesta inmunitaria antitumoral en un sujeto que padece cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama triple negativo, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal o linfoma, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A, preferiblemente a razón de 100 mg dos veces al día, comprendiendo además opcionalmente administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de atezolizumab, preferiblemente dicho atezolizumab se administra a razón de 840 mg una vez cada dos semanas o a razón de 1200 mg una vez cada tres semanas; o

15 (ii) para su uso en un método para disminuir el volumen del tumor en un sujeto que padece cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama triple negativo, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal o linfoma, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A, preferiblemente a razón de 100 mg dos veces al día, comprendiendo opcionalmente además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de atezolizumab, preferiblemente dicho atezolizumab se administra a razón de 840 mg una vez cada dos semanas o a razón de 1200 mg una vez cada tres semanas; o

25 (iii) para su uso en un método para mejorar la memoria inmunitaria antitumoral en un sujeto que padece cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama triple negativo, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal o linfoma, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor de adenosina-A2A, preferiblemente a razón de 100 mg dos veces al día, comprendiendo además opcionalmente administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de atezolizumab, preferiblemente dicho atezolizumab se administra a razón de 840 mg una vez cada dos semanas o a razón de 1200 mg una vez cada tres semanas.

30 14. El antagonista del receptor de adenosina-A2A para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el sujeto es un sujeto refractario a anti-PD-1.

15. El antagonista del receptor de adenosina-A2A para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el cáncer es un cáncer primario.

35 16. El antagonista del receptor de adenosina-A2A para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el antagonista del receptor de adenosina-A2A es 7-(5-metilfuran-2-il)-3-[[6-[[[(3S)-oxolan-3-il]oximetil]piridin-2-il]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

FIG. 1

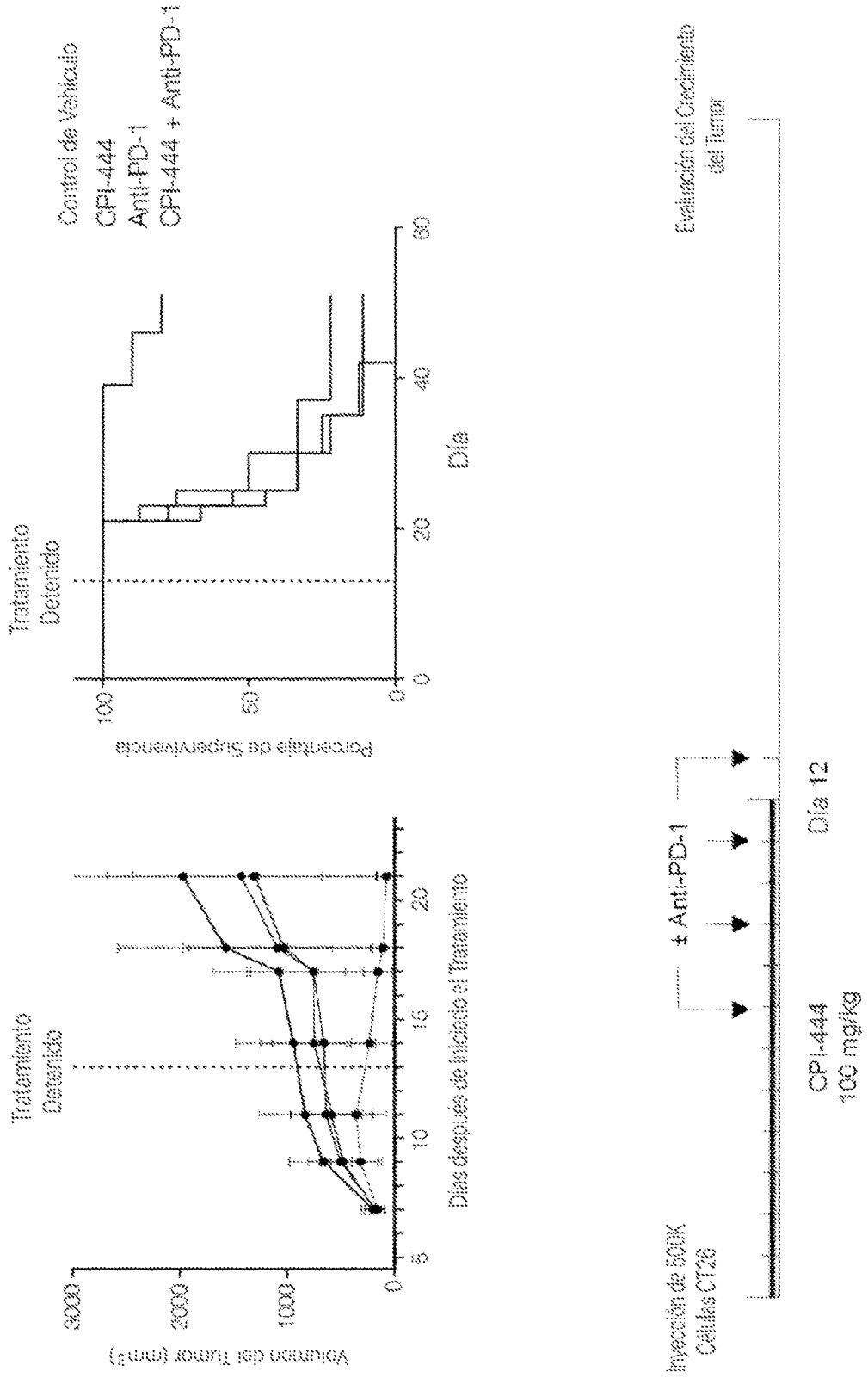


FIG. 2

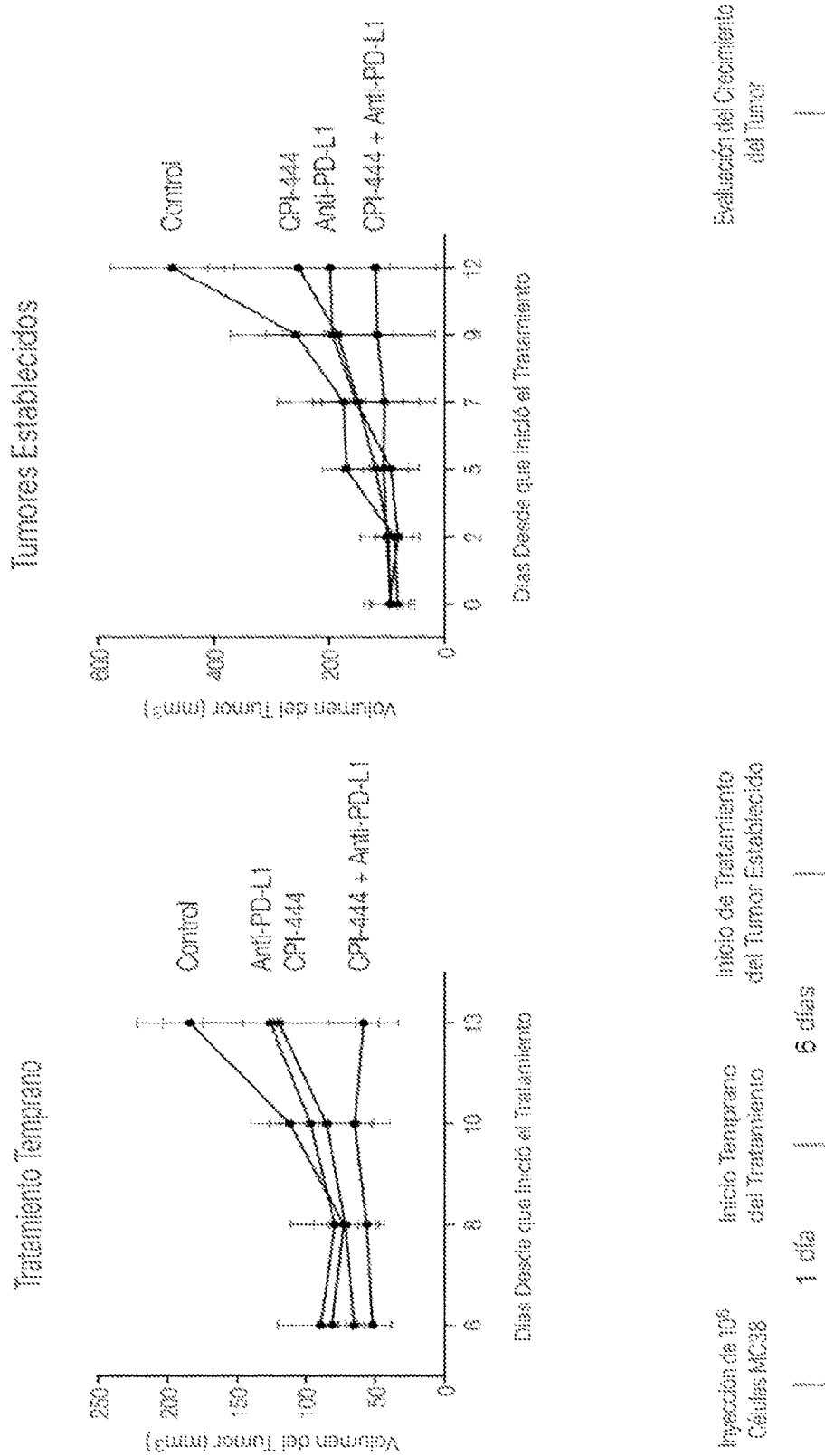


FIG. 3

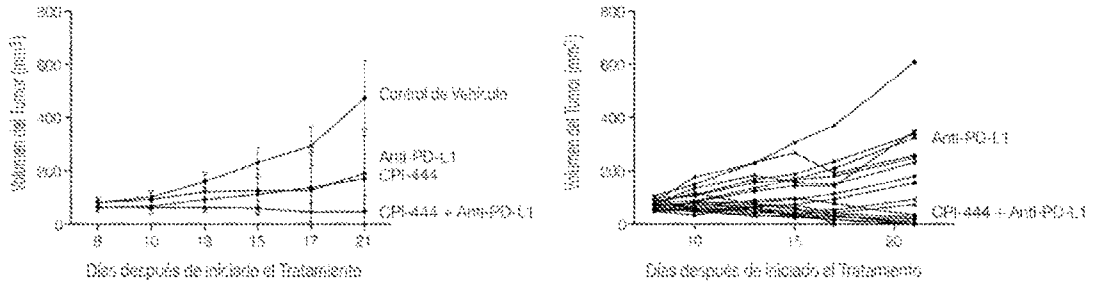


FIG. 4

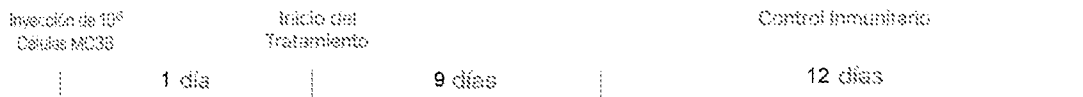
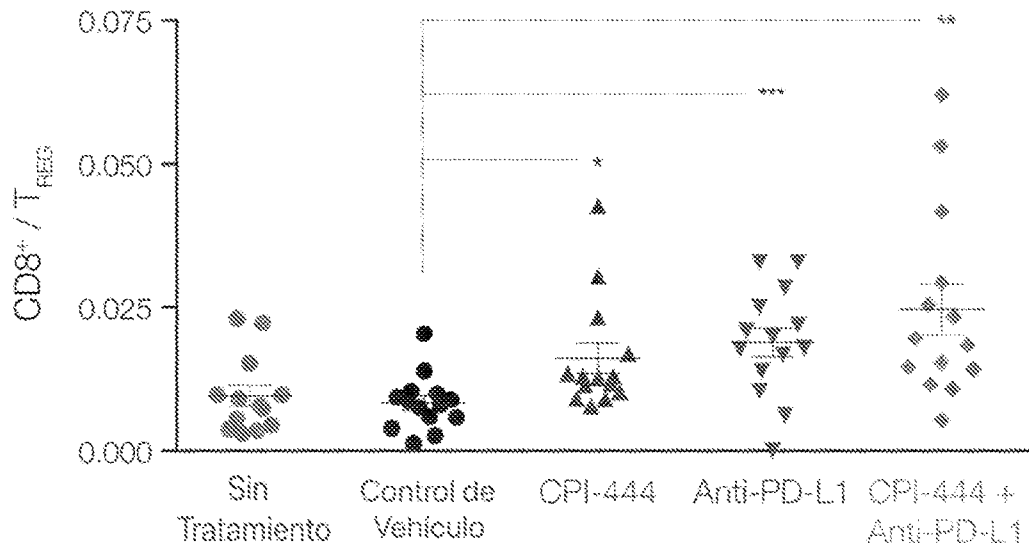


FIG. 5

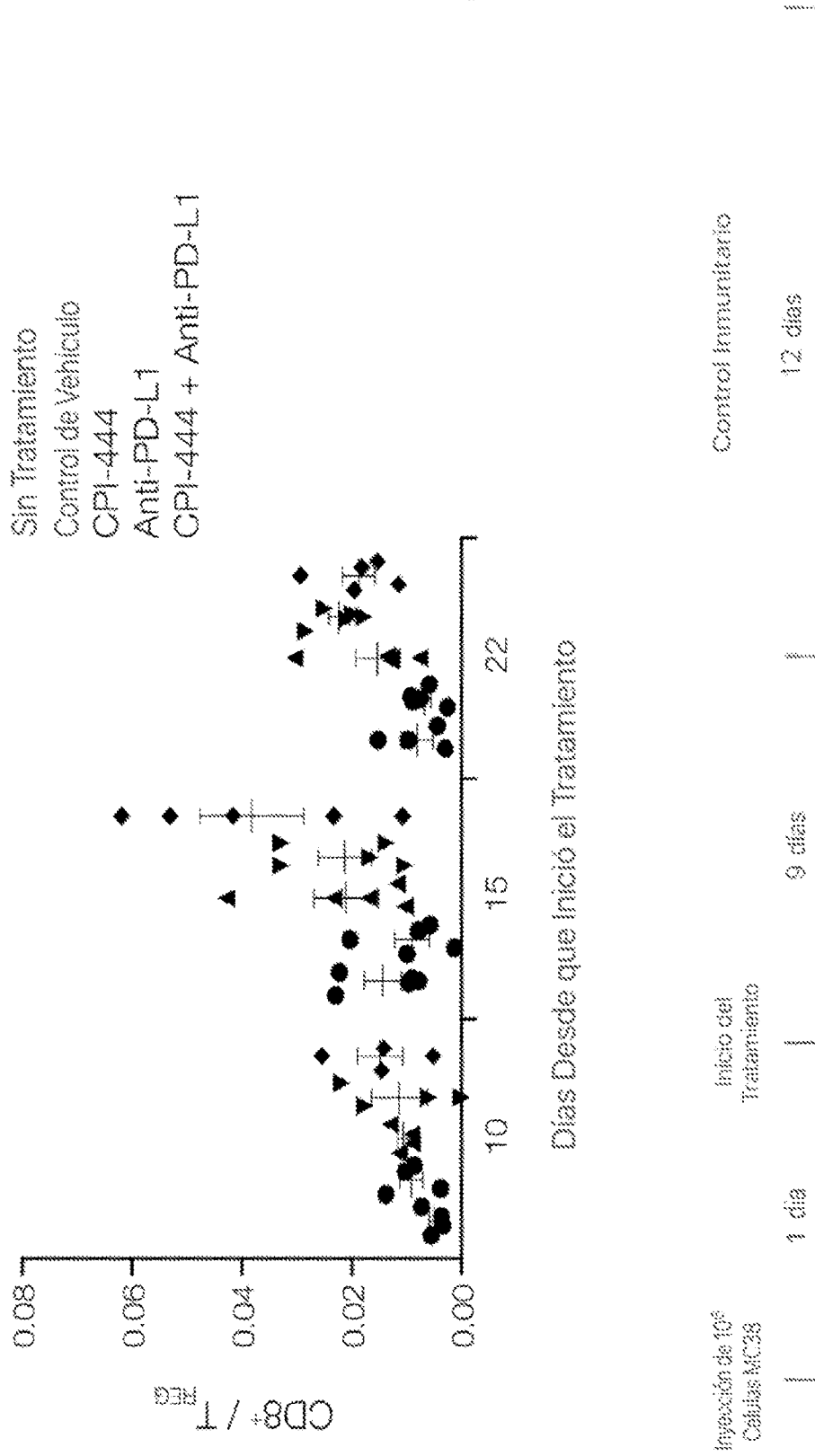


FIG. 6

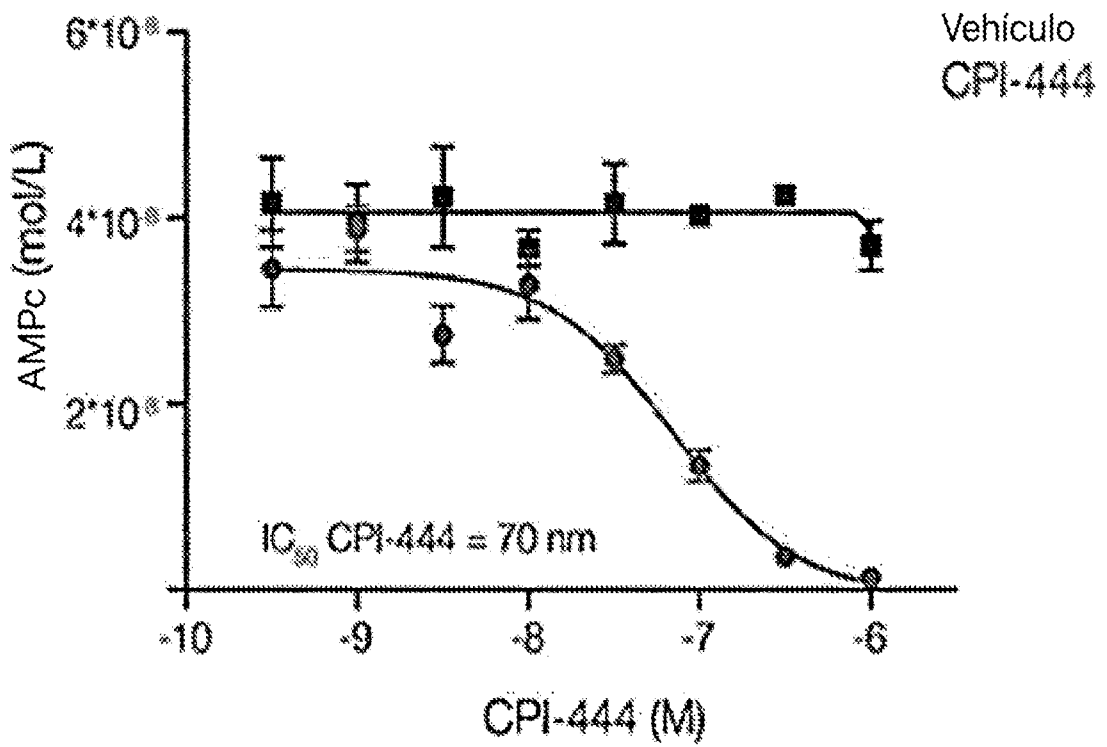
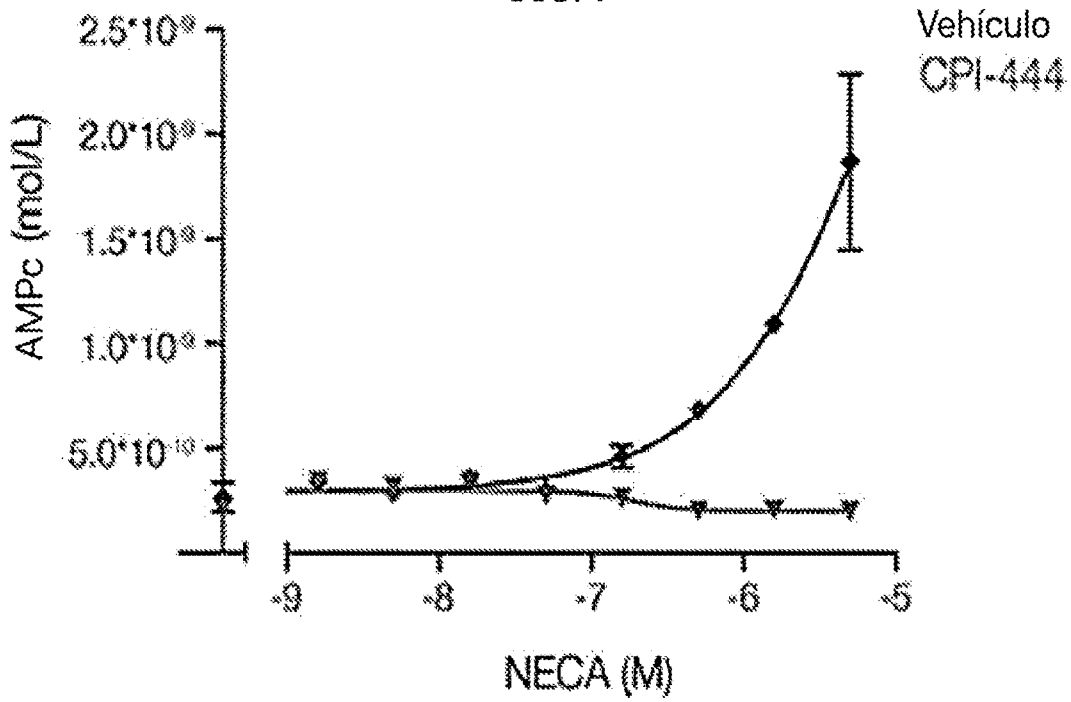


FIG. 7

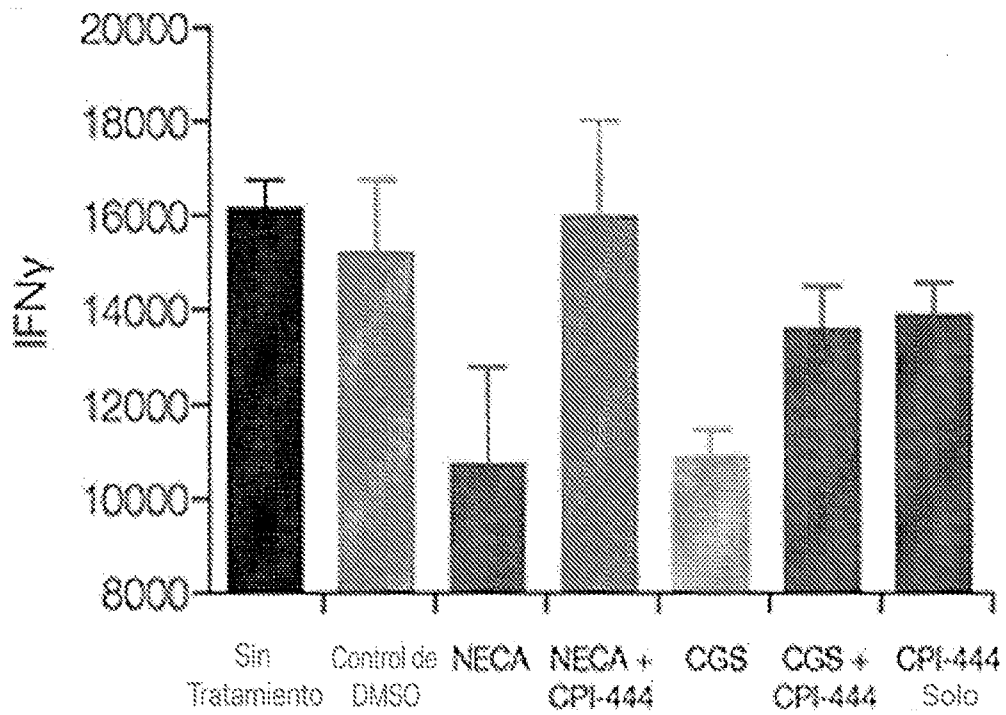
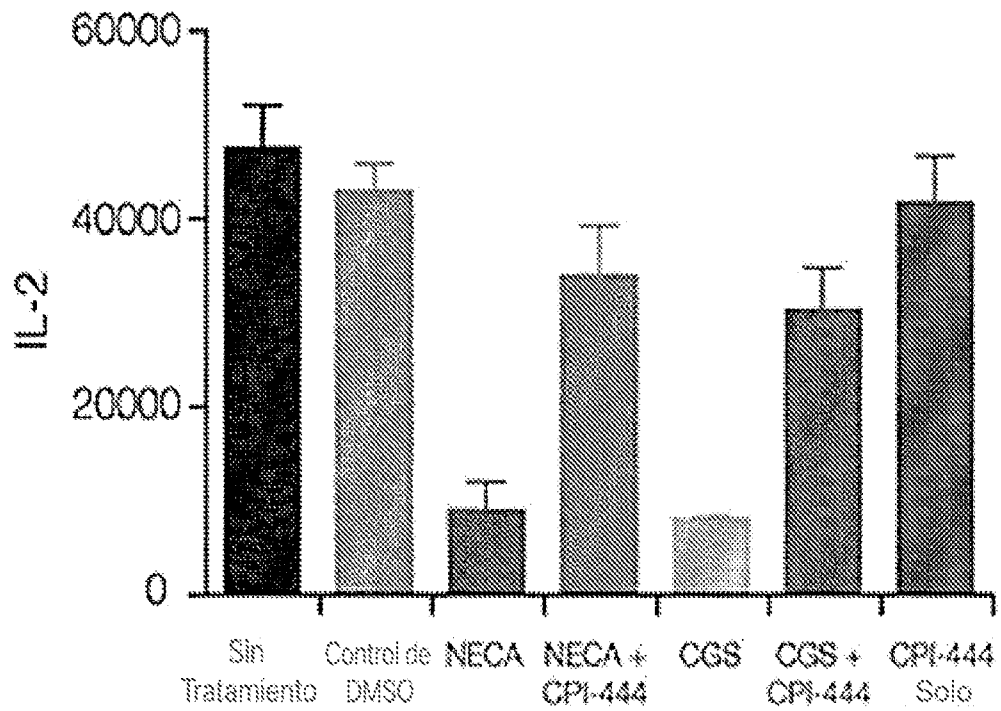


FIG. 8

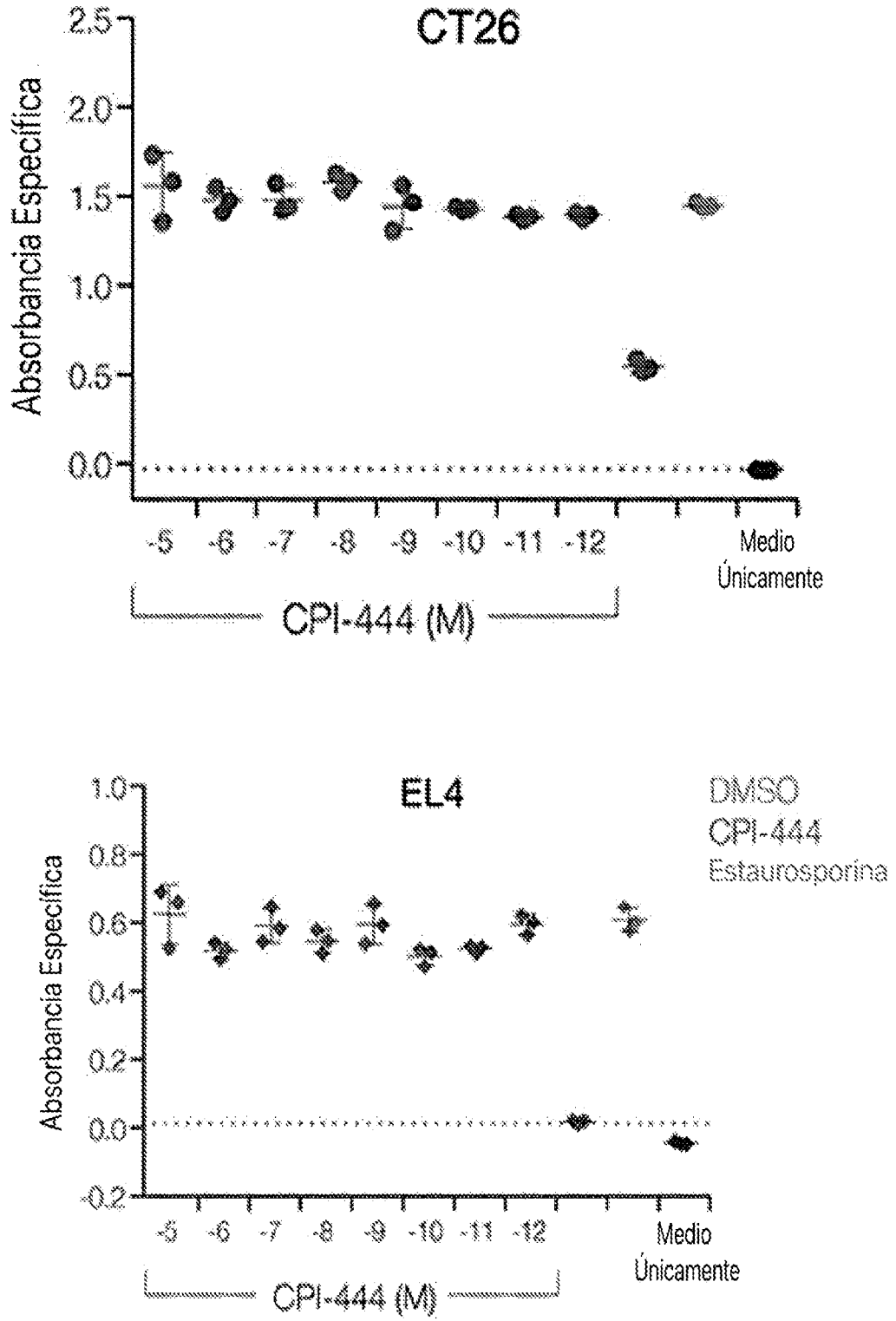


FIG. 9

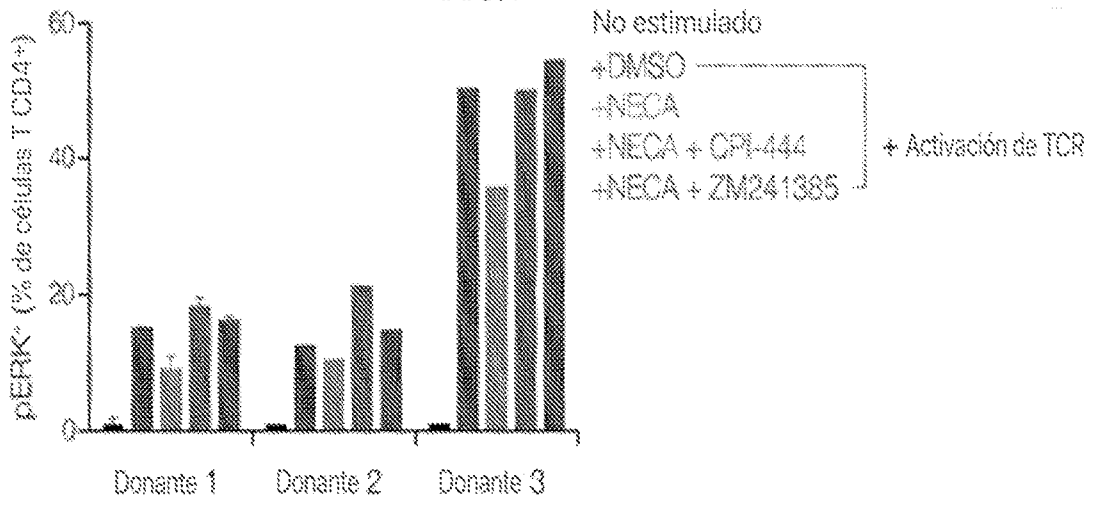
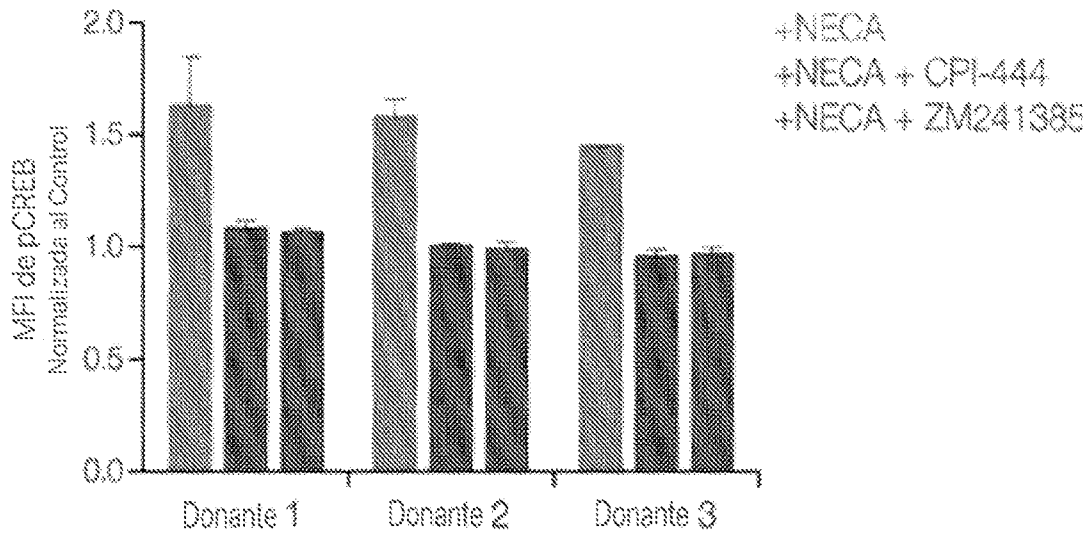


FIG. 10



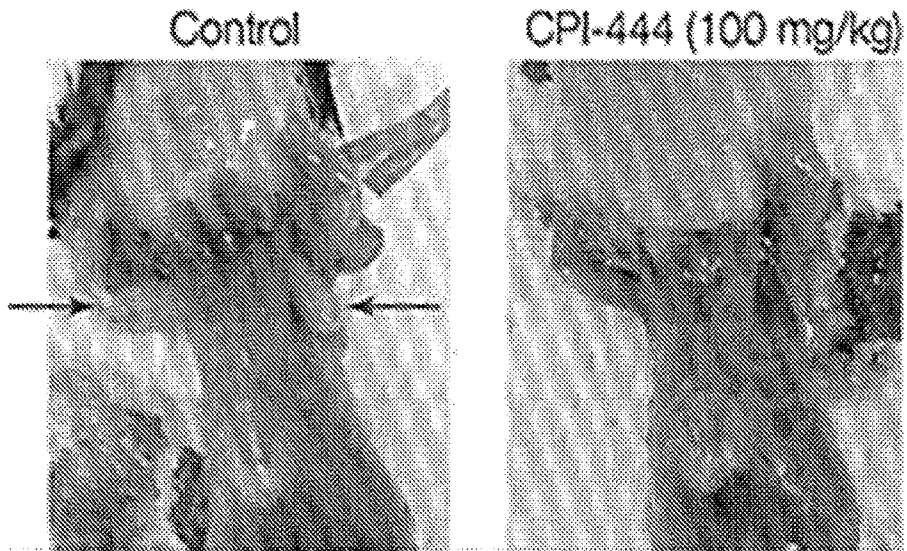
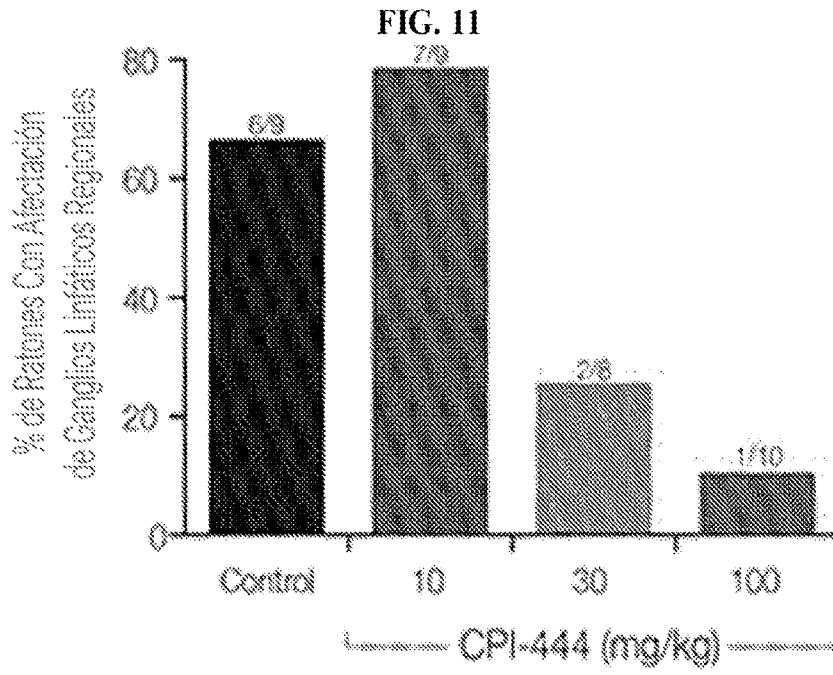


FIG. 12

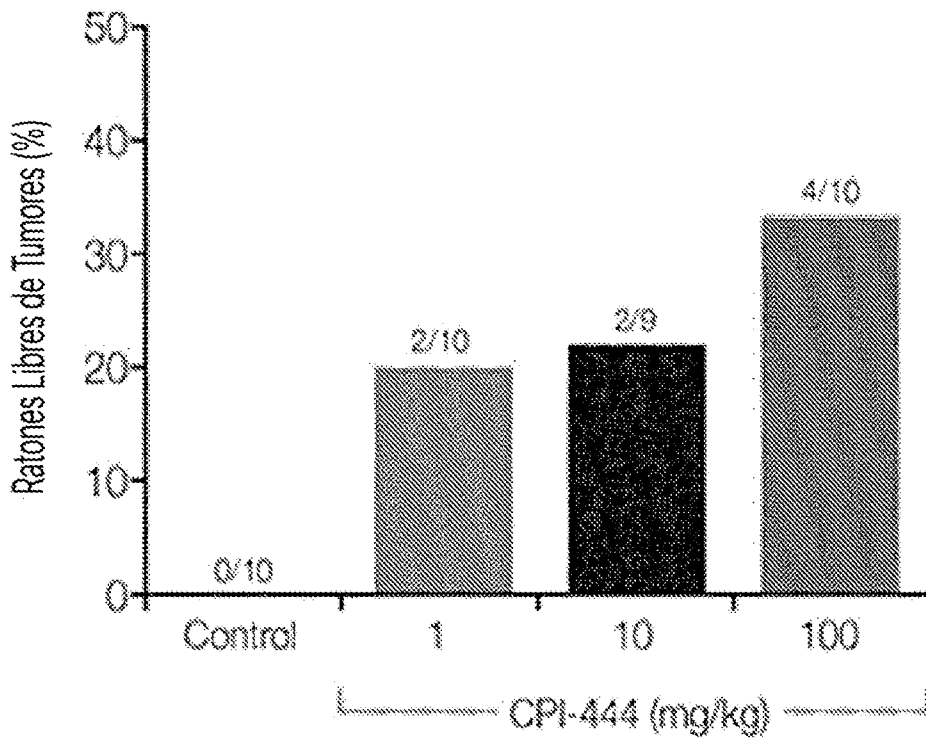
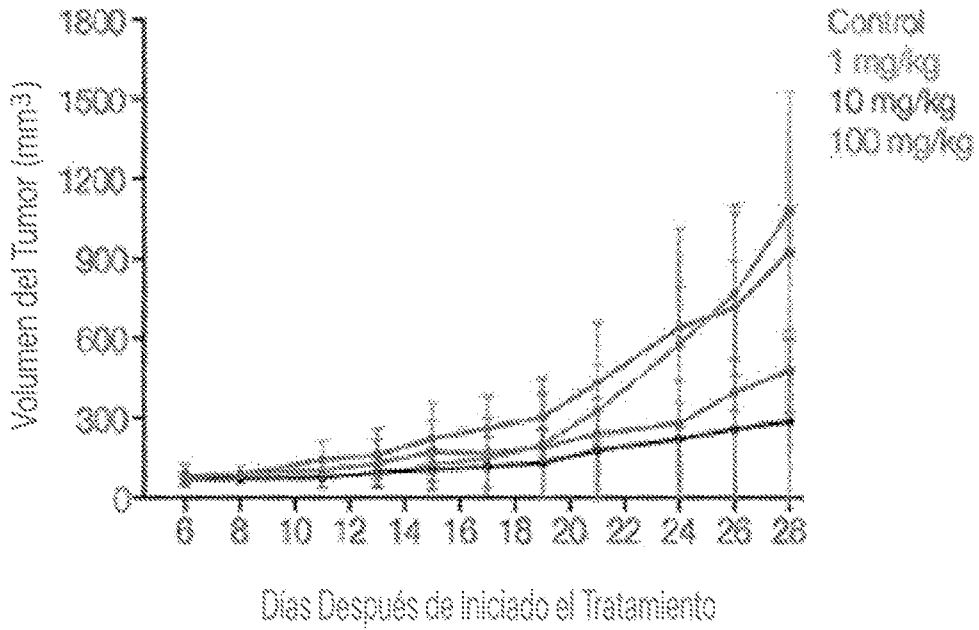


FIG. 13

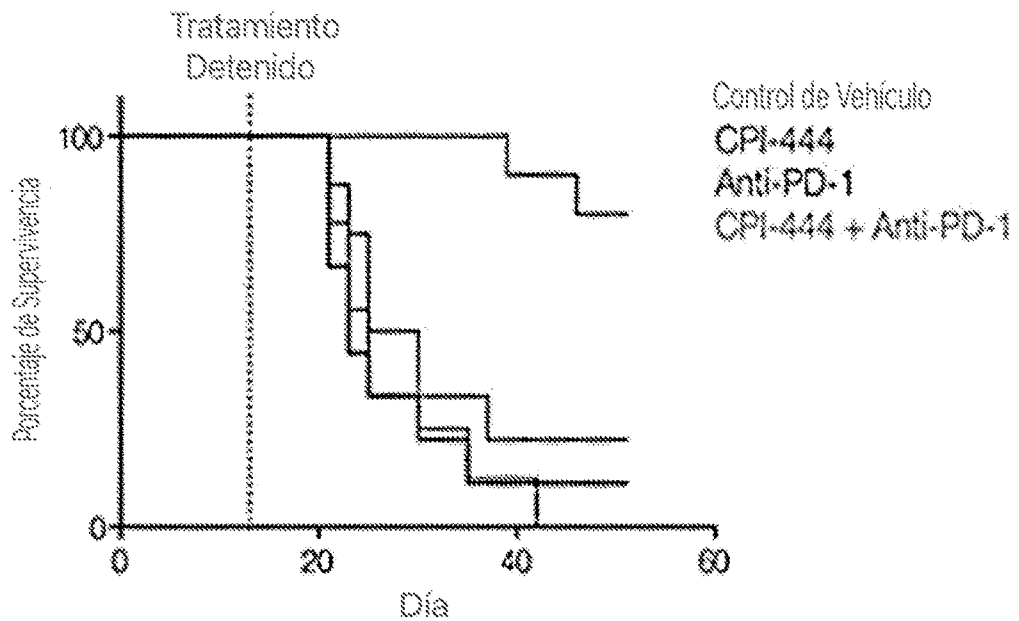
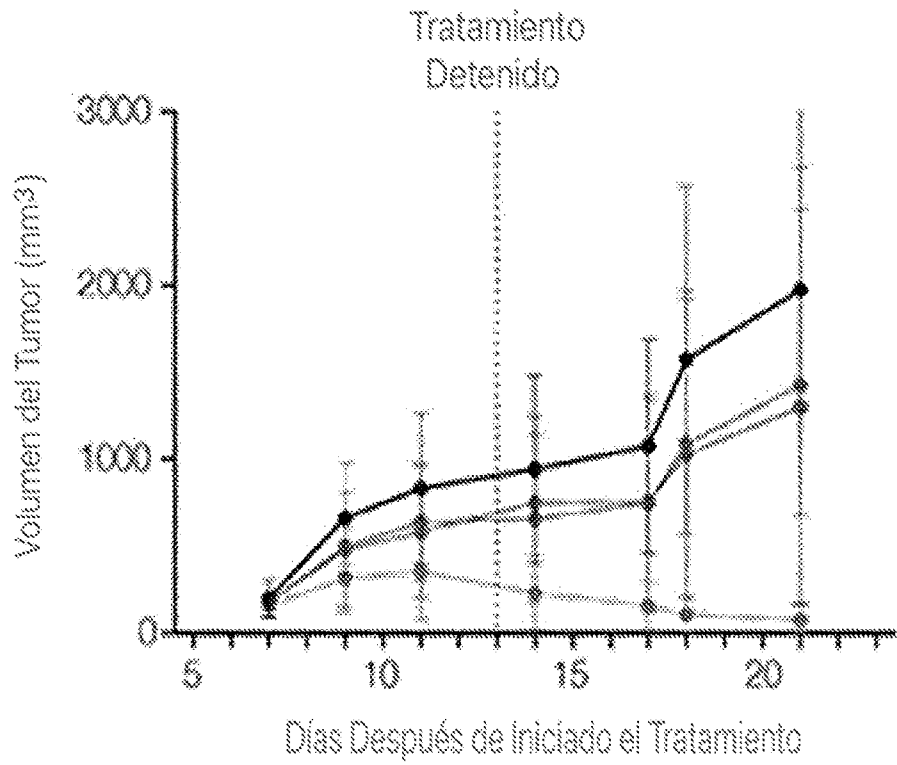


FIG. 14A

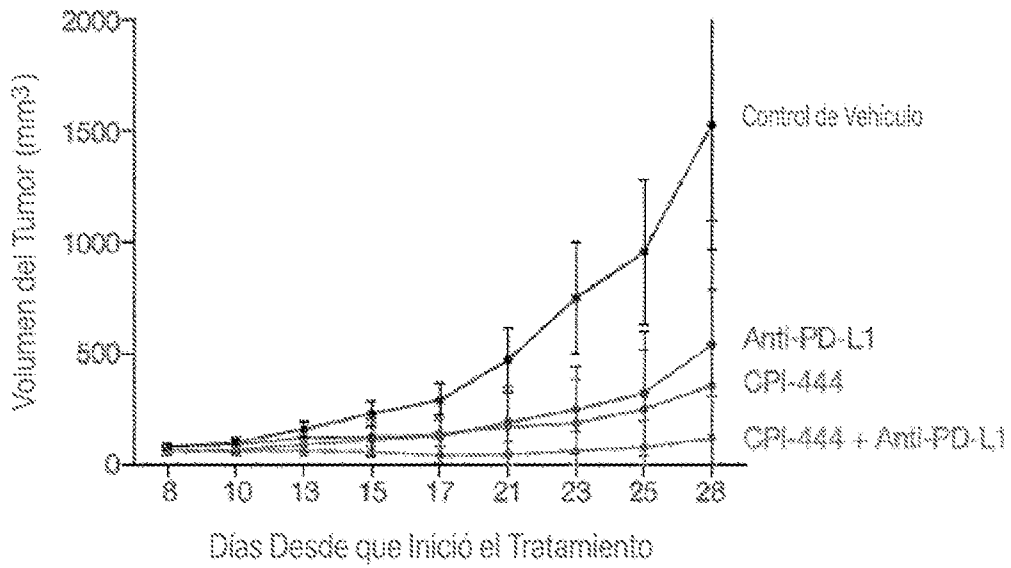


FIG. 14B

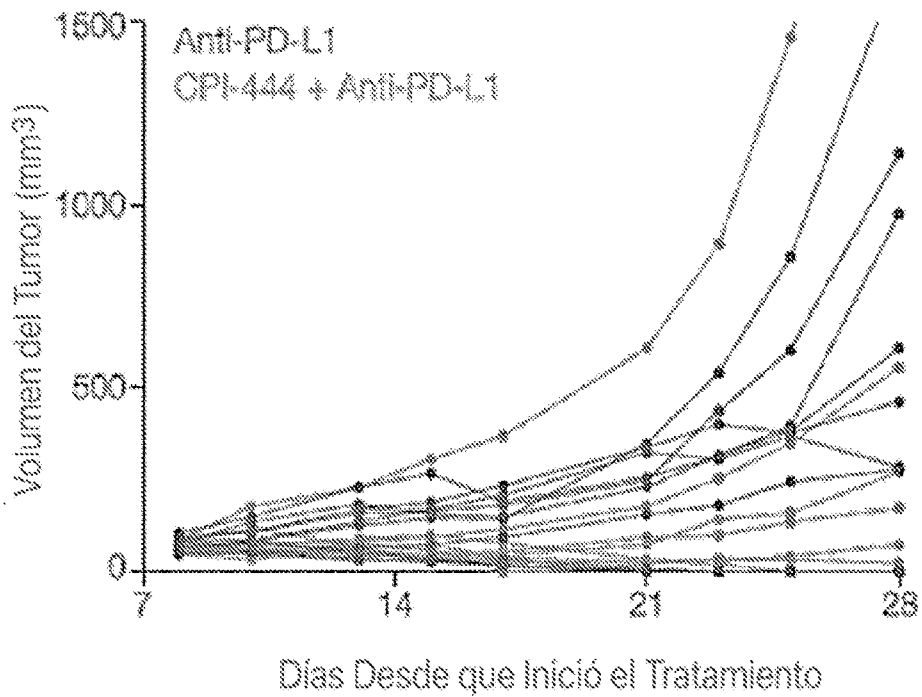


FIG. 15A

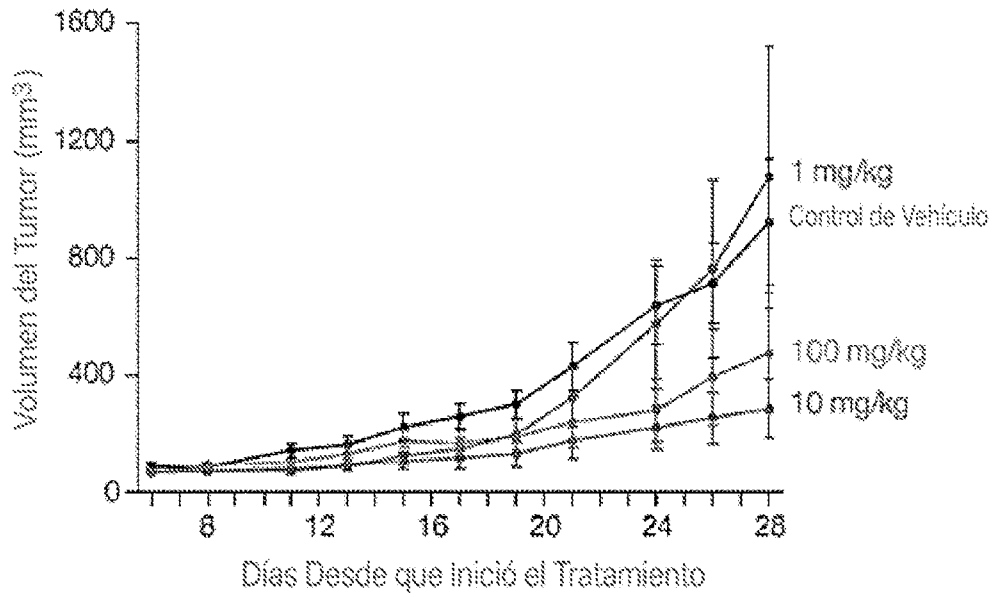


FIG. 15B

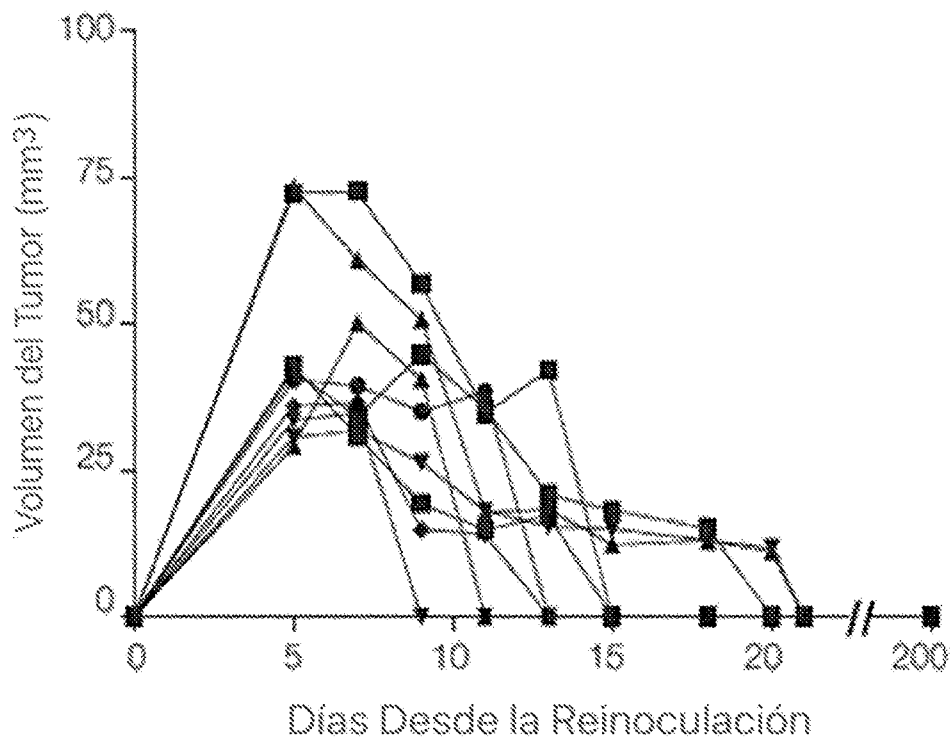


FIG. 16A

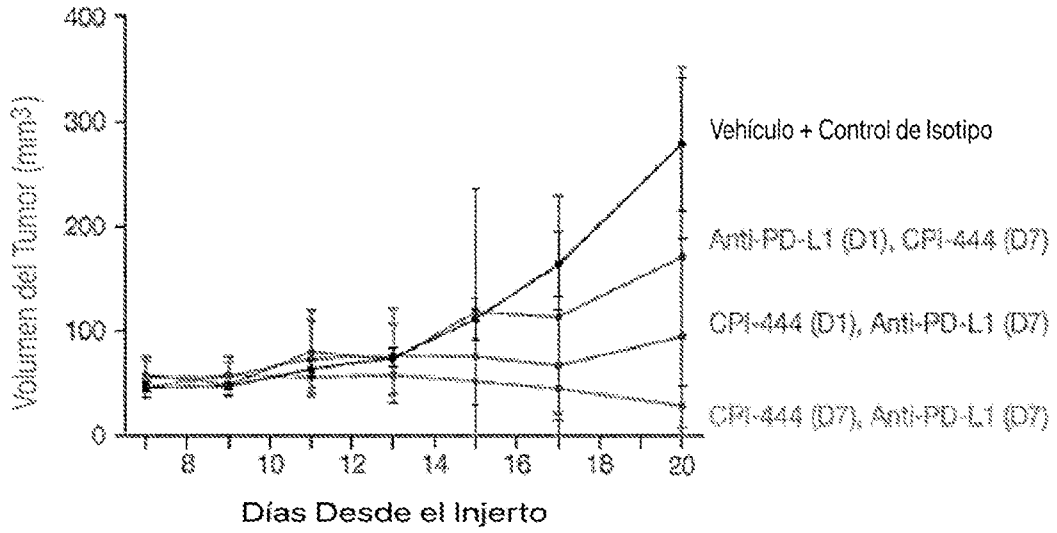
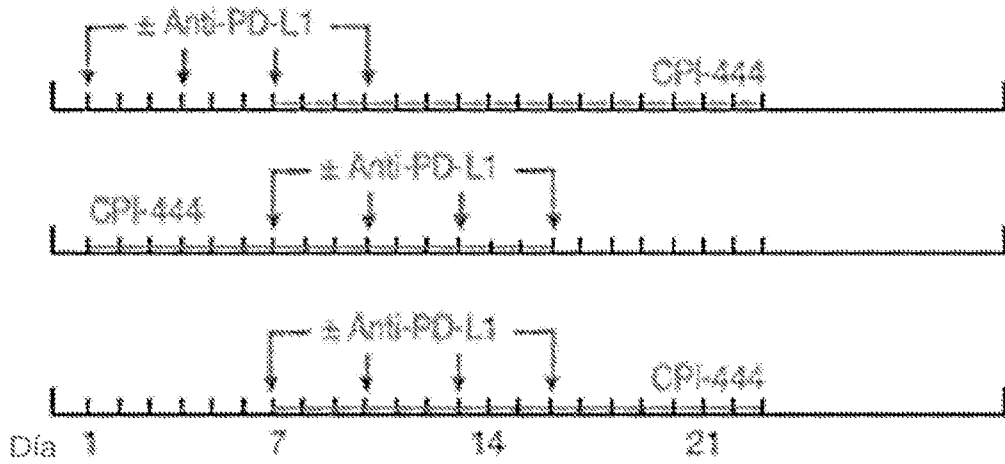


FIG. 16B

Estrategias de Dosificación



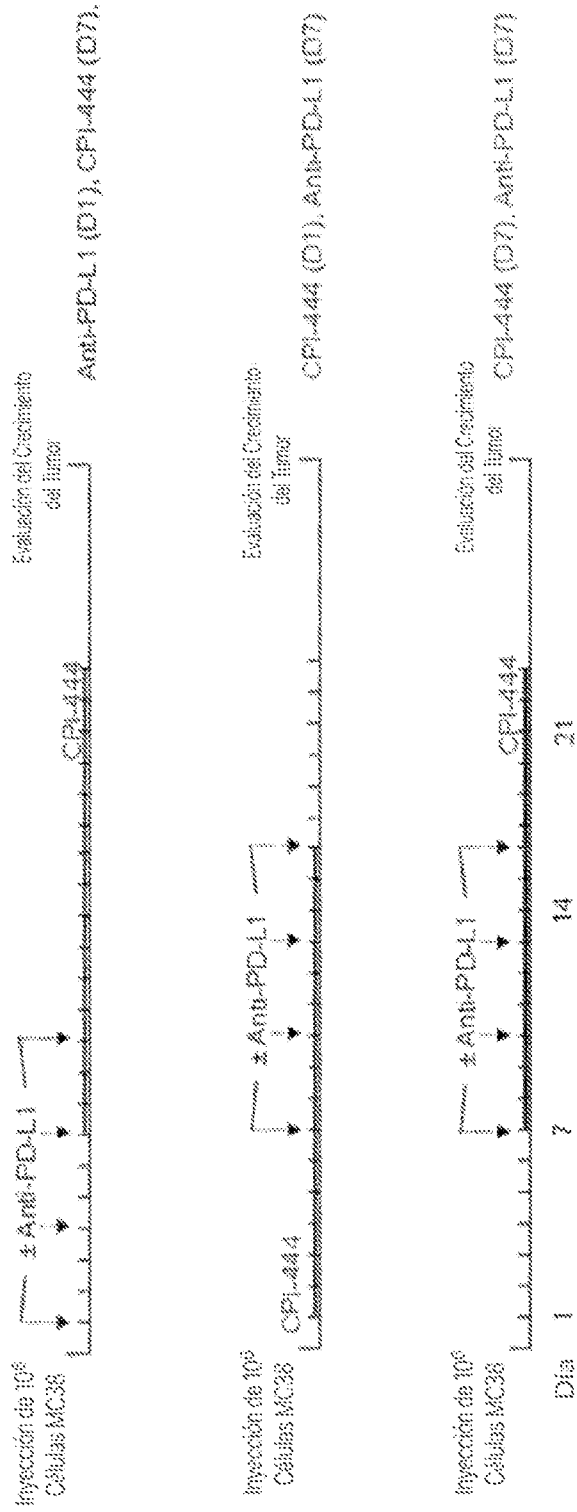


FIG. 17

FIG. 18A

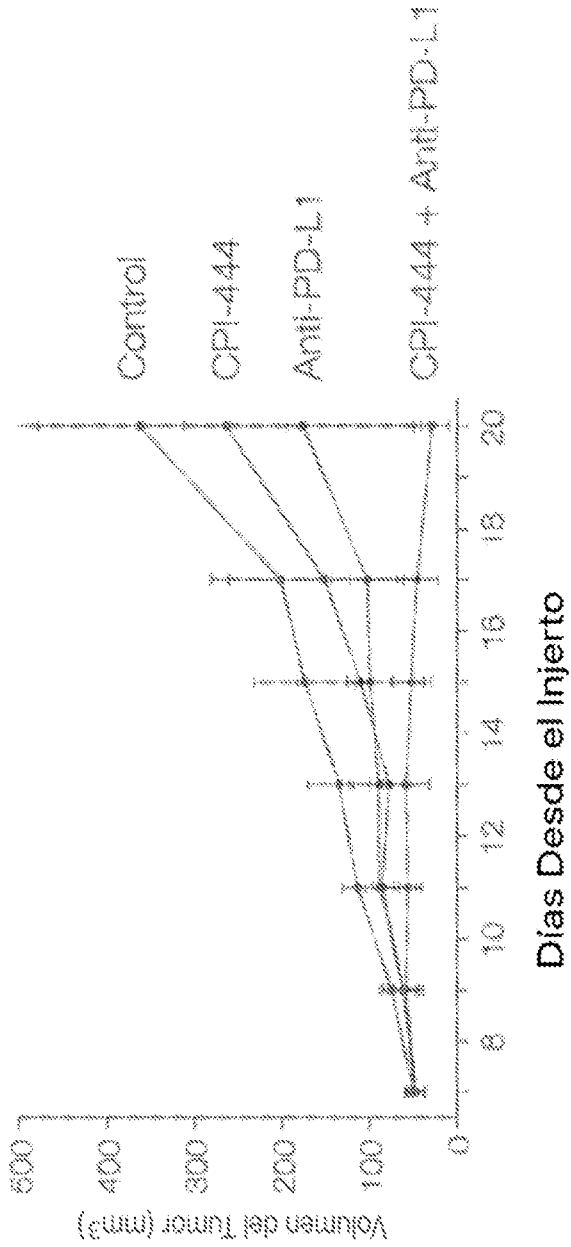


FIG. 18B

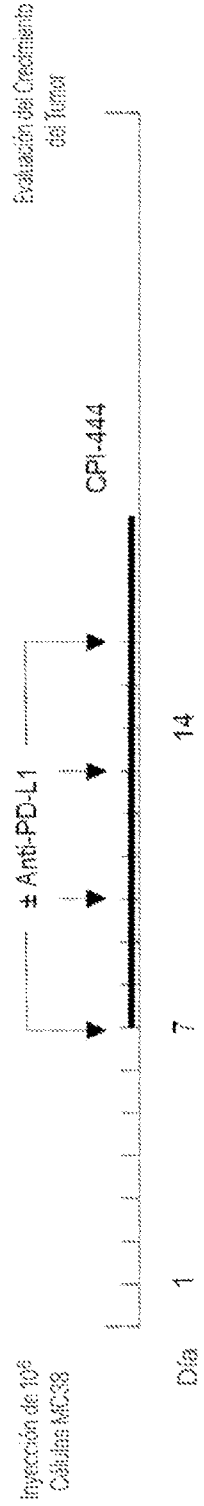


FIG. 19A

PD-1/Células CD8

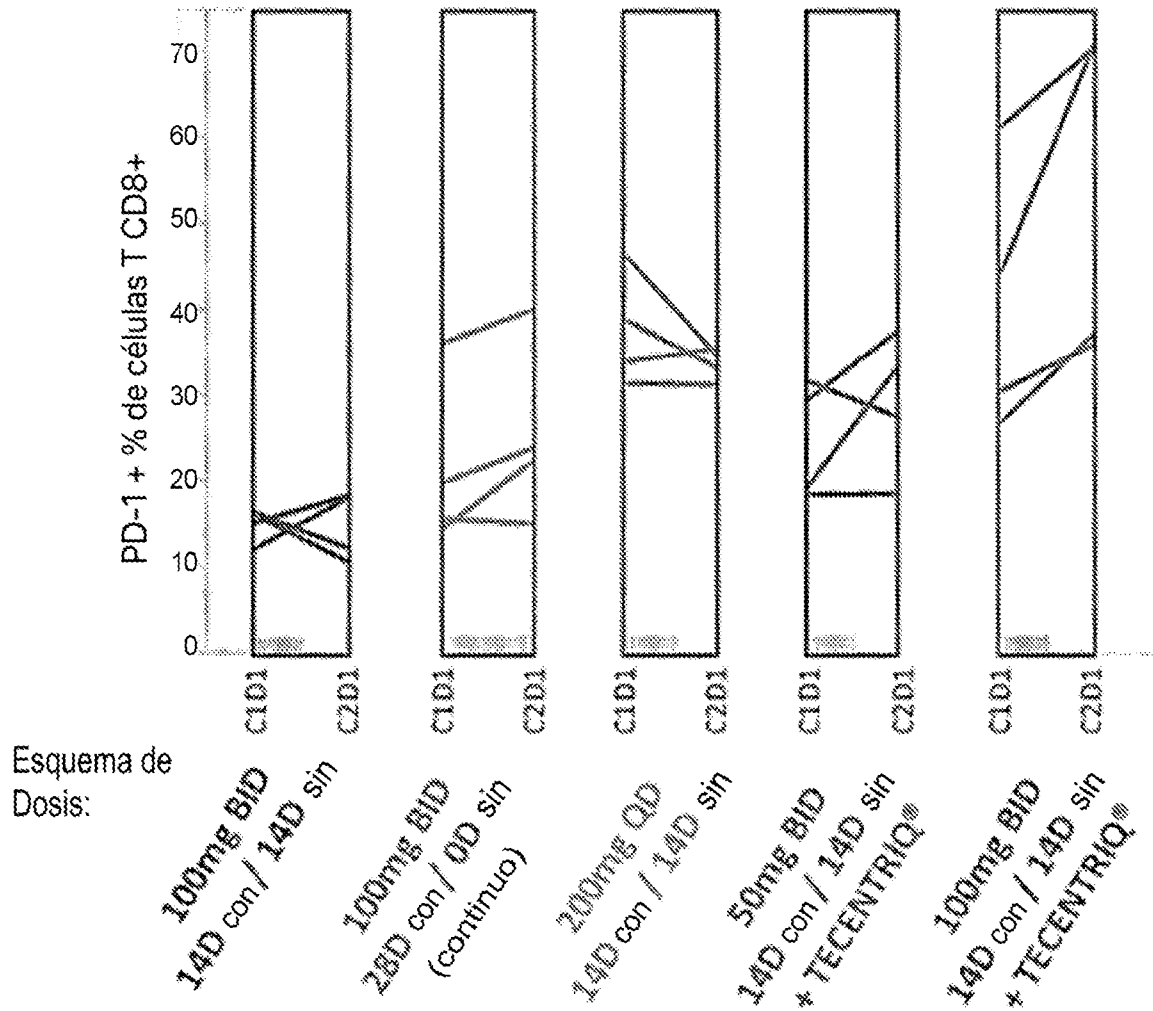


FIG. 19B

Células T de Memoria

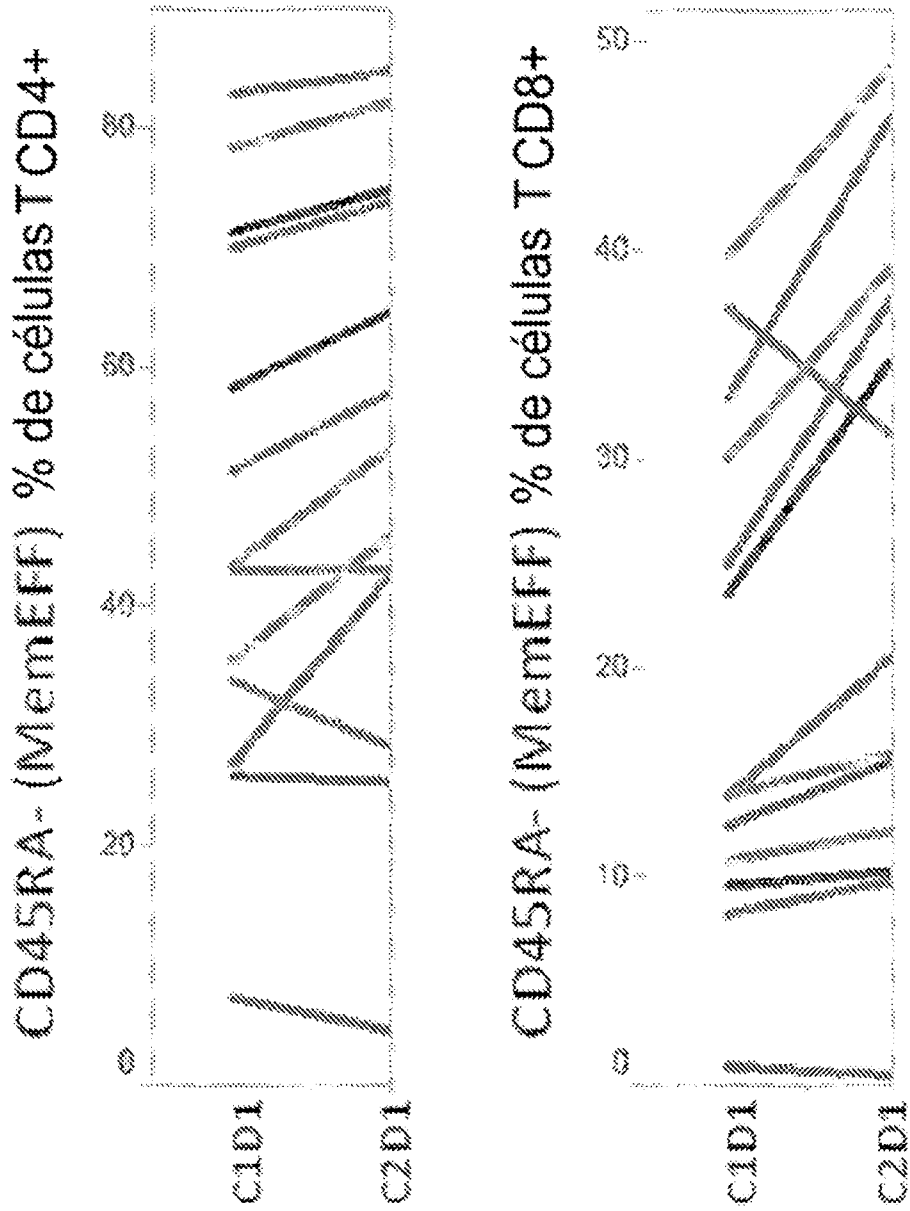


FIG. 20A

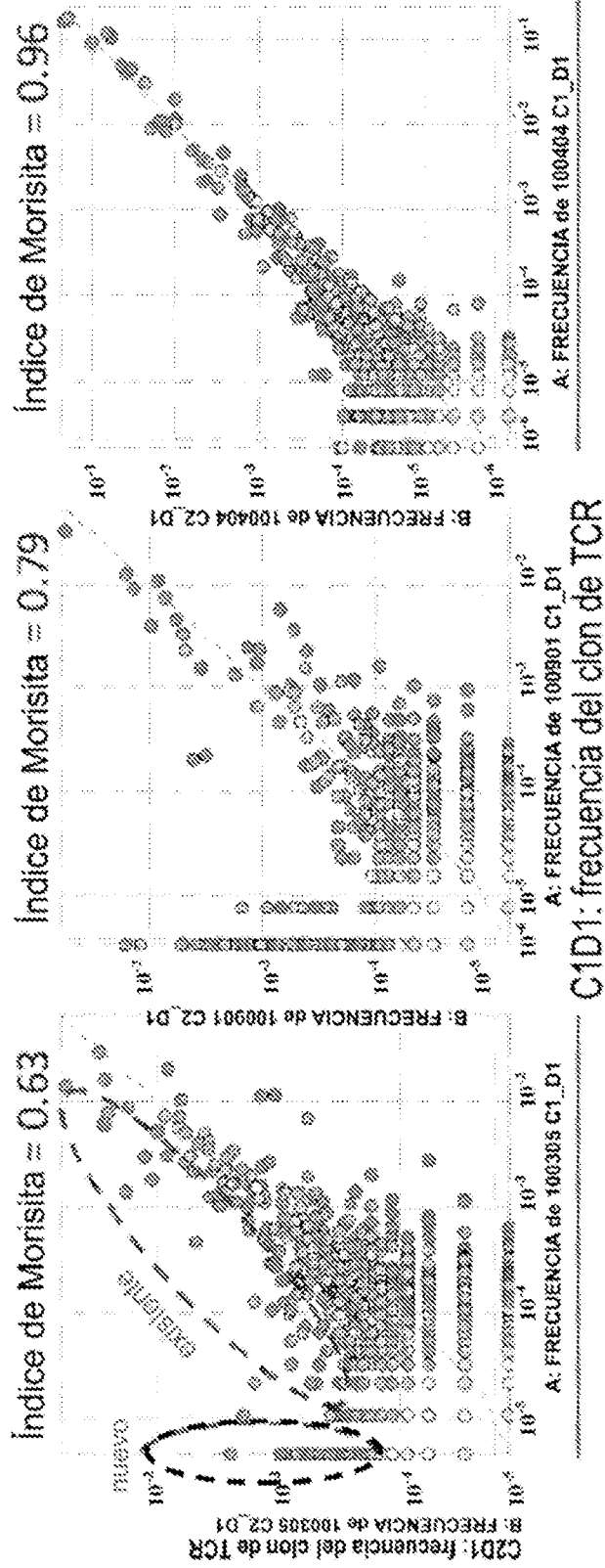


FIG. 20B

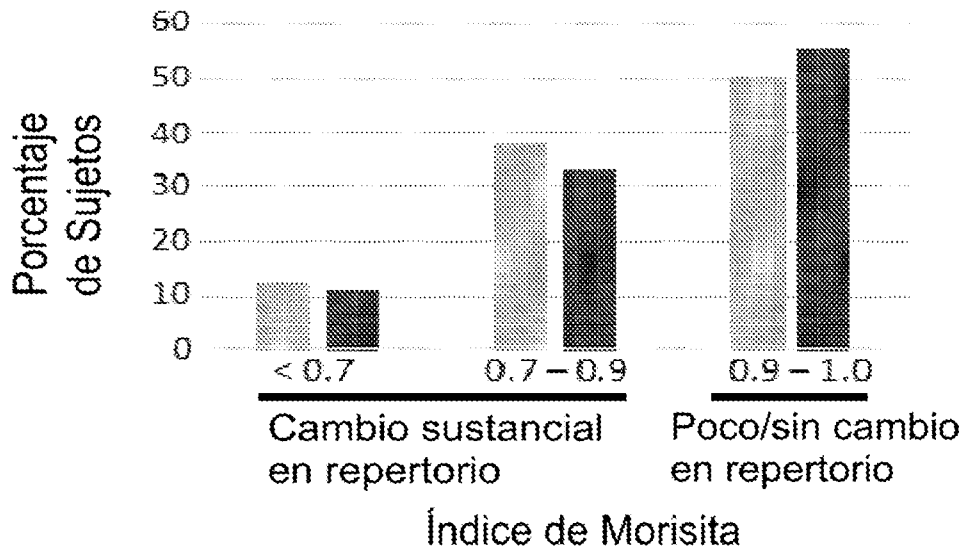


FIG. 20C

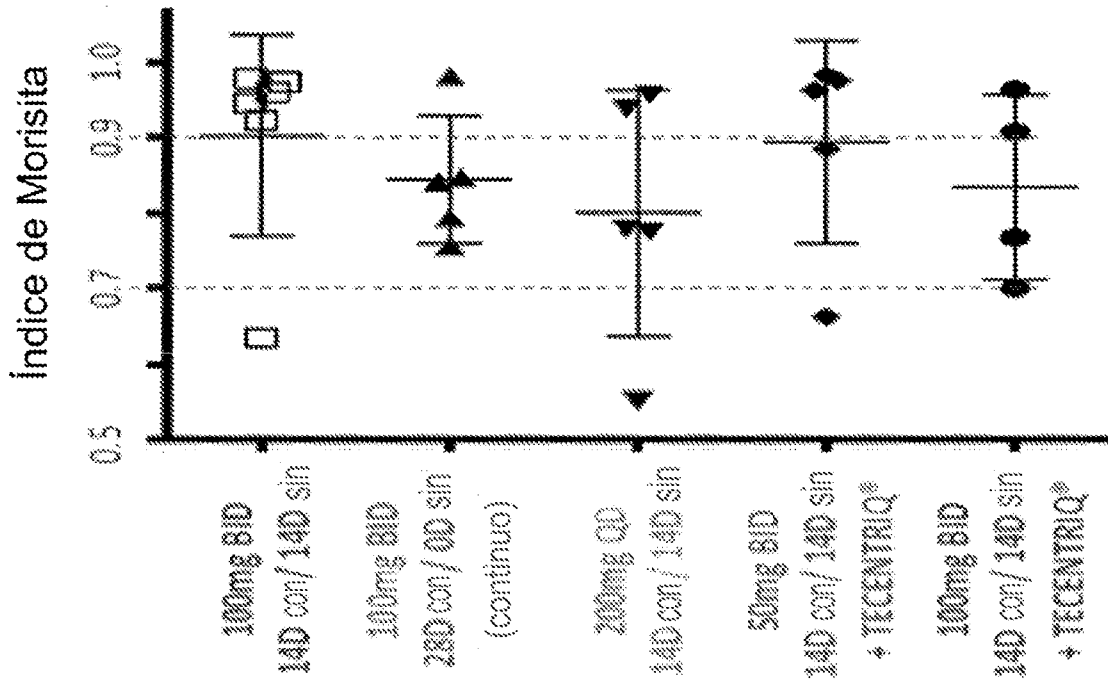


FIG. 21A

| Estado de PD-L1 | n | Número Evaluable | Número con Enfermedad Estable (%) |
|-----------------|----|------------------|-----------------------------------|
| Negativo | 12 | 7 | 3 (43%) |
| Positivo | 4 | 2 | 1 (50%) |

| Antes de la Respuesta a la Terapia anti-PD-1 | n | Número Evaluable | Número con Enfermedad Estable (%) |
|--|----|------------------|-----------------------------------|
| Sin modificar | 21 | 15 | 6 (40%) |
| Restreccionario | 25 | 17 | 6 (35%) |

Eficacia por Estado de PD-L1

Eficacia por Exposición Previa a Terapia anti-PD-1

FIG. 21B

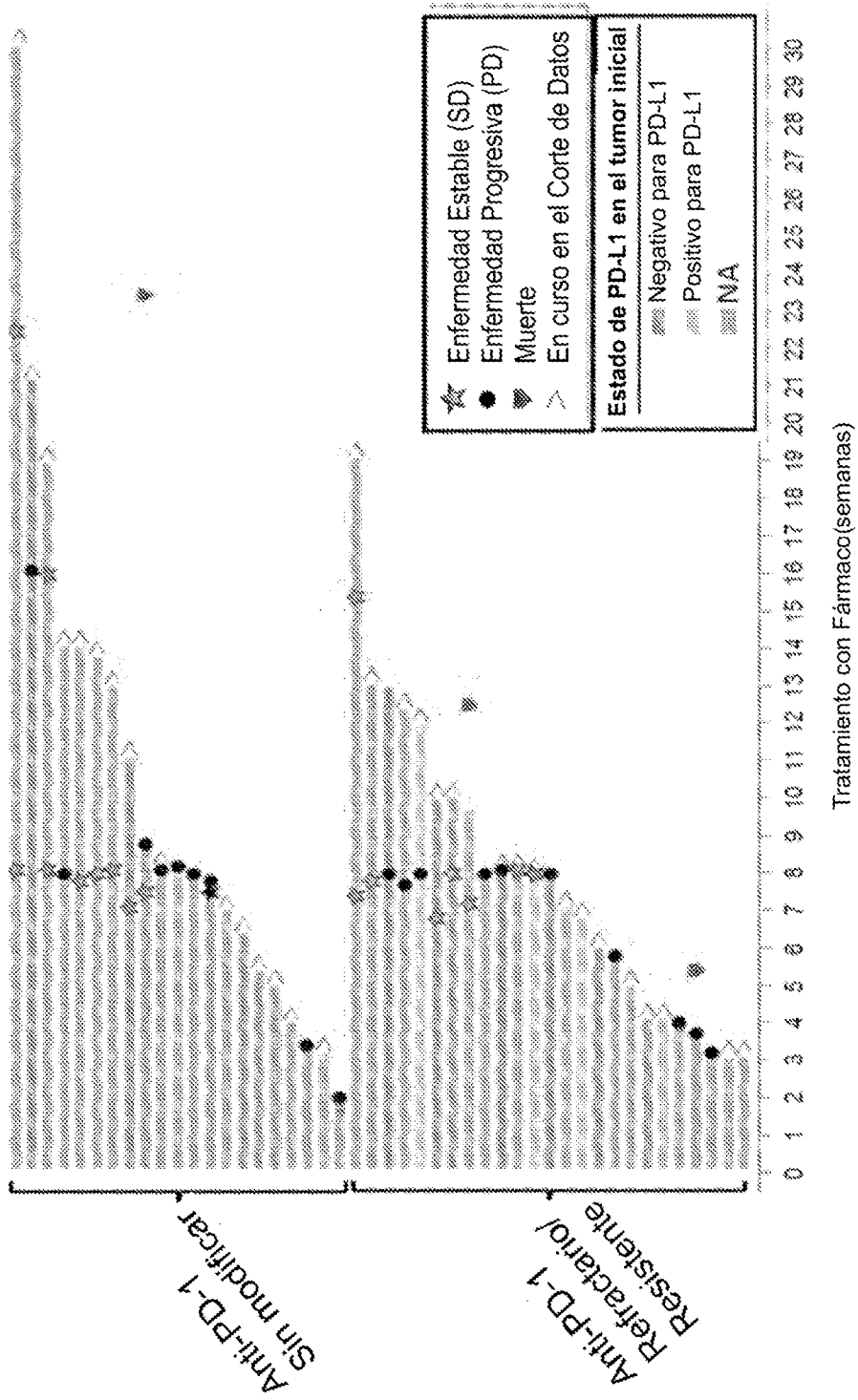
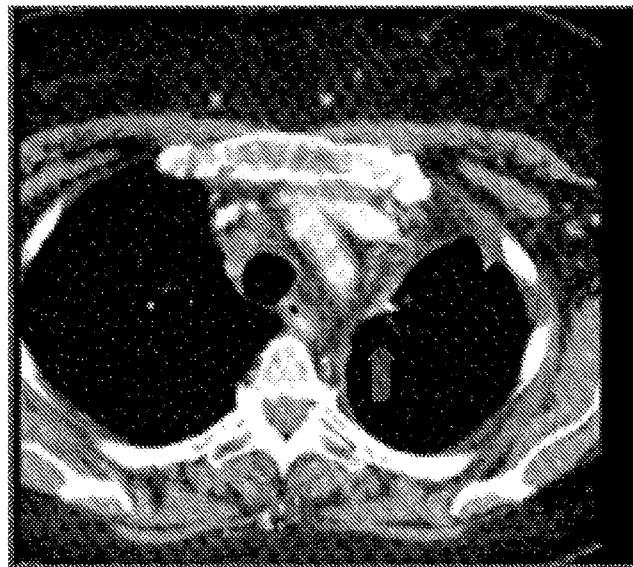


FIG. 21C



Tratamiento Previo



Después de 2 Meses de Tratamiento

FIG. 22A

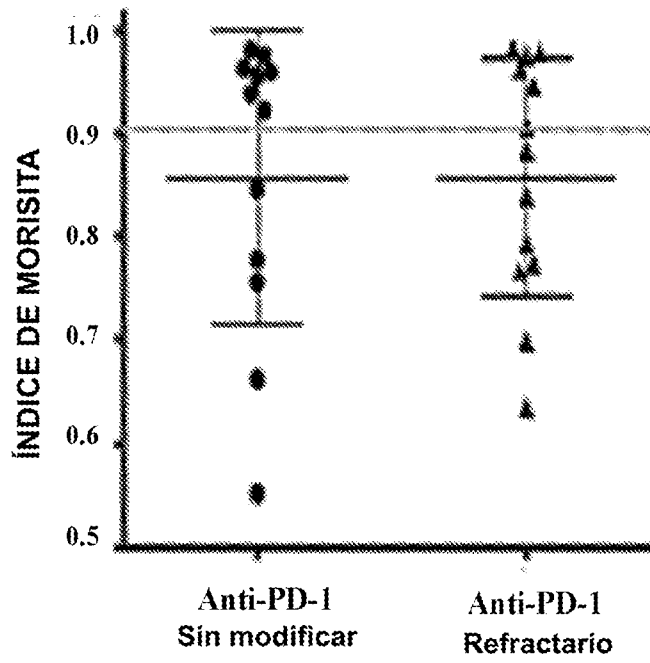


FIG. 22B

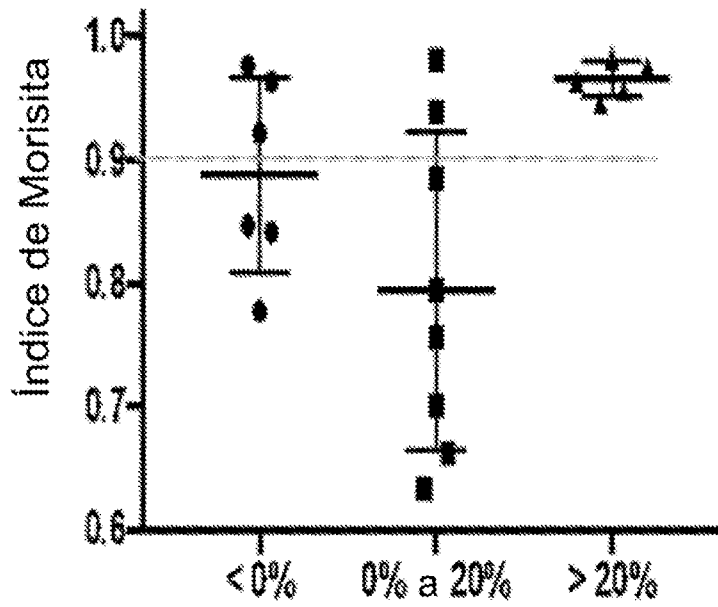


FIG. 22C

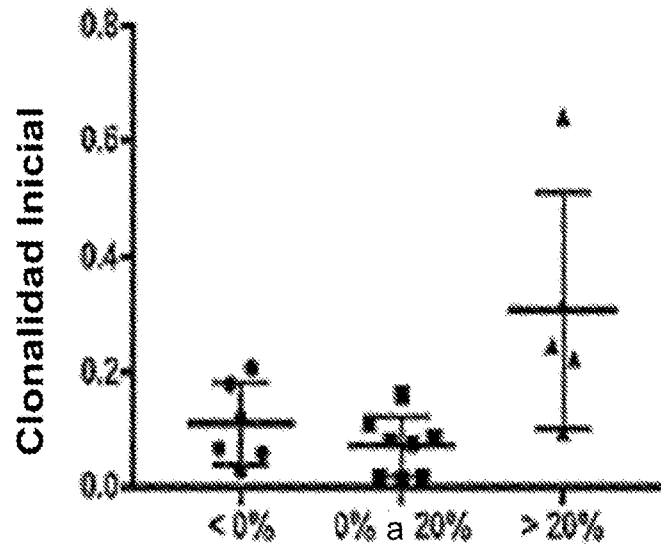


FIG. 23A

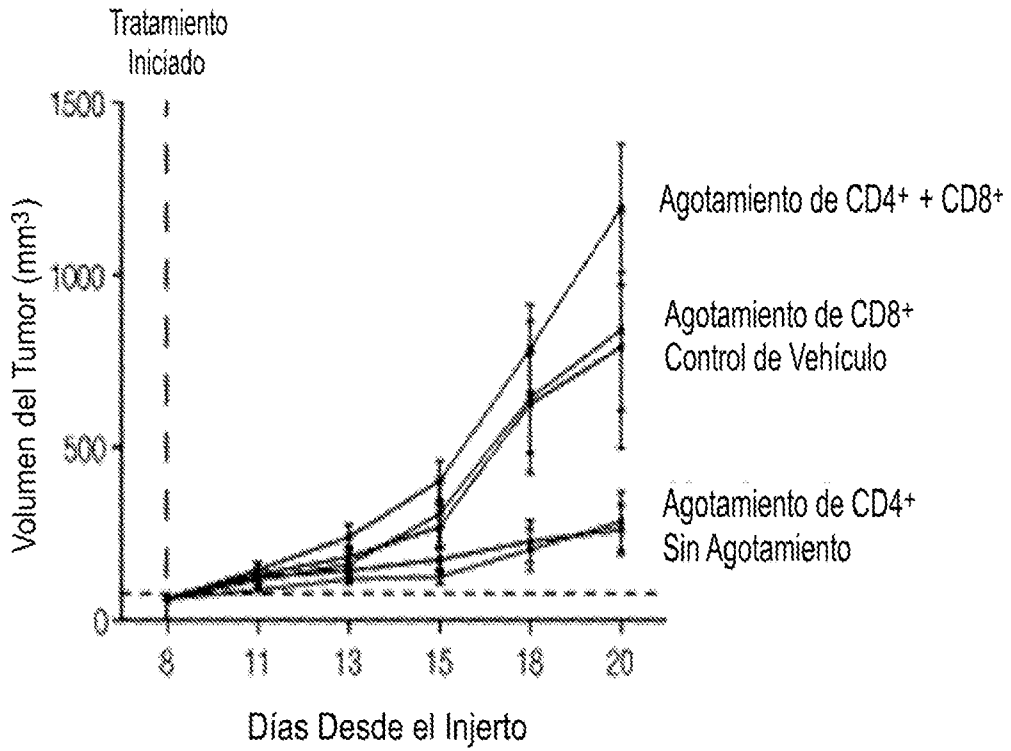


FIG. 23B

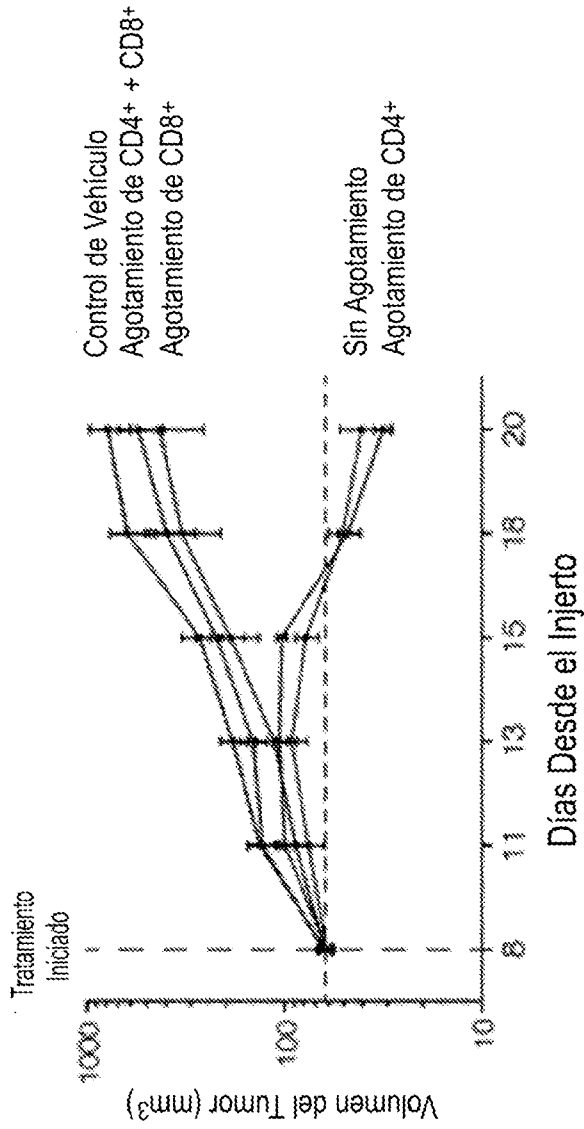


FIG. 23C

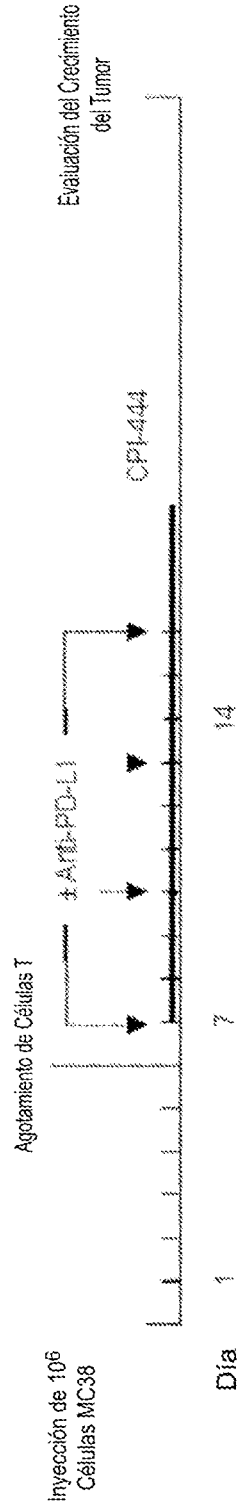
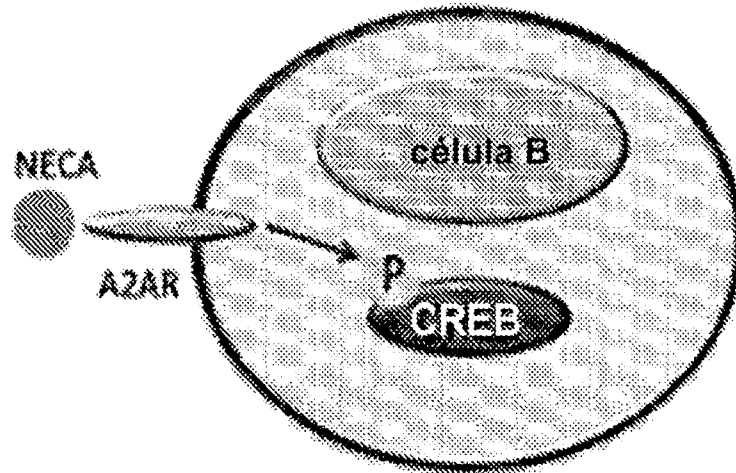


FIG. 24

Sangre pre-Tx



Sangre post-Tx

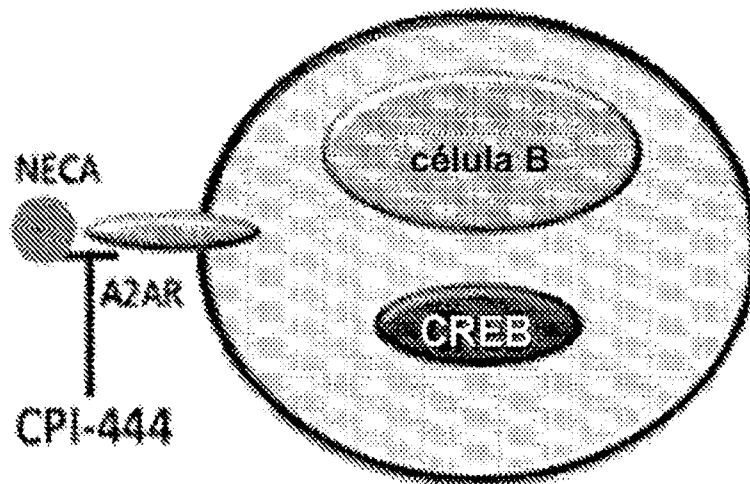


FIG. 25

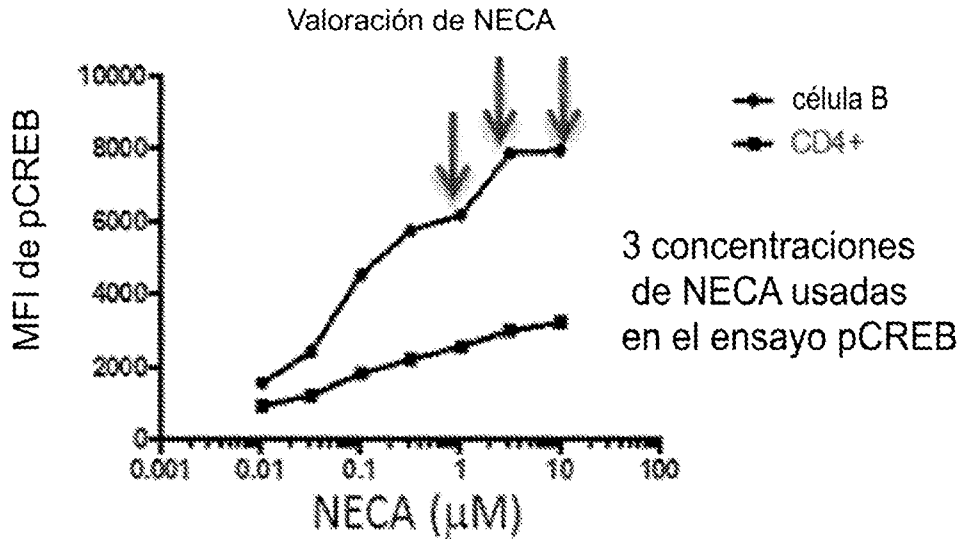


FIG. 26

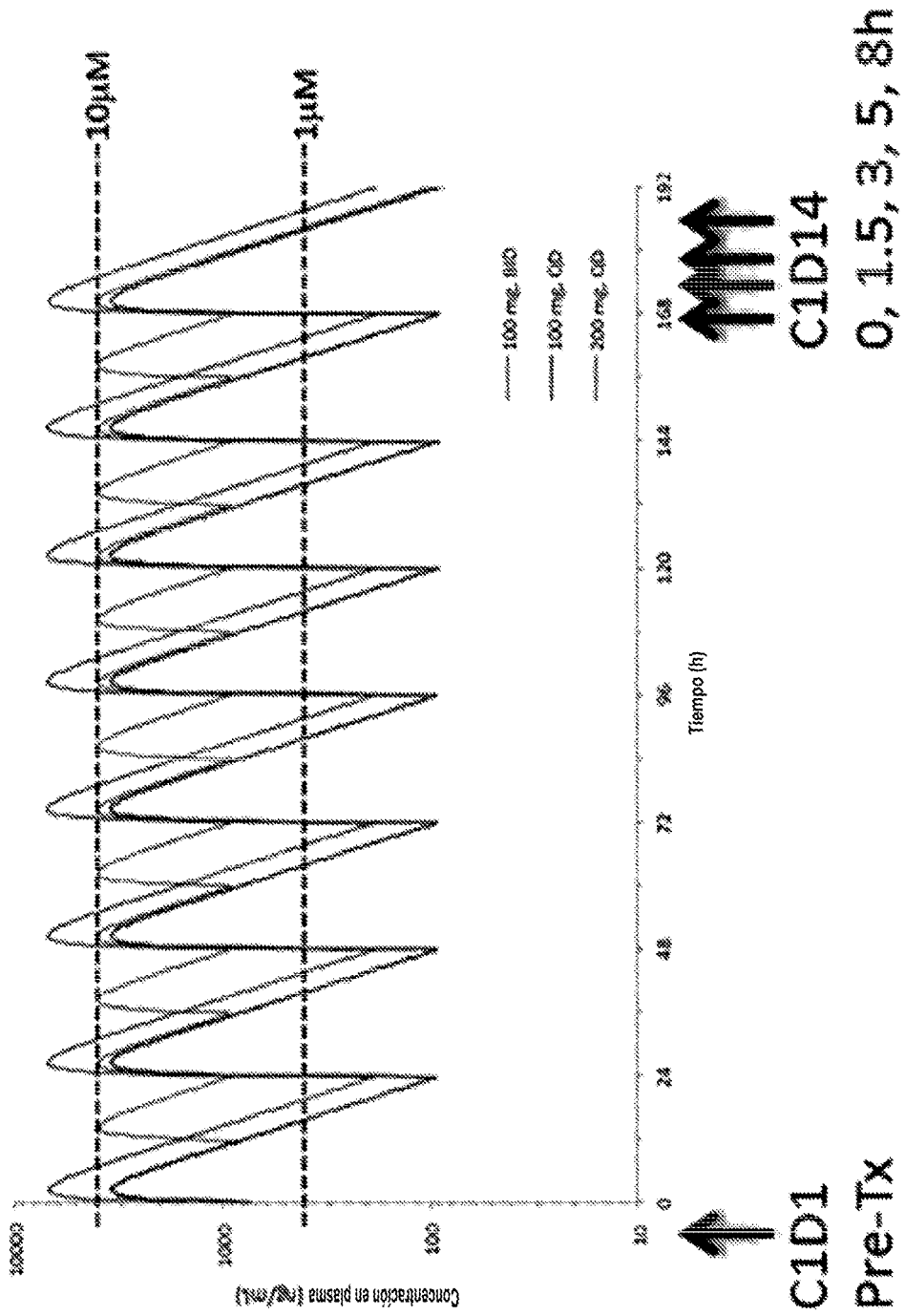


FIG. 27

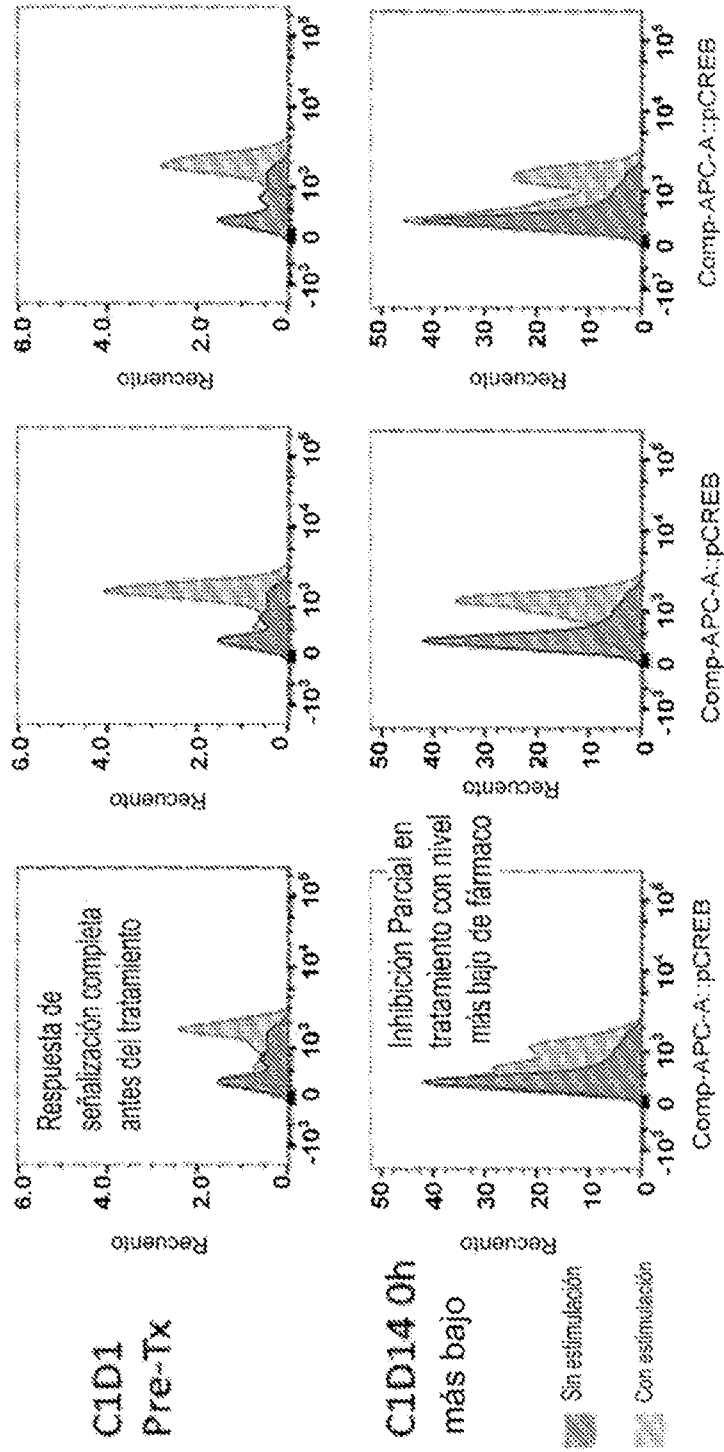


FIG. 27 – continuación

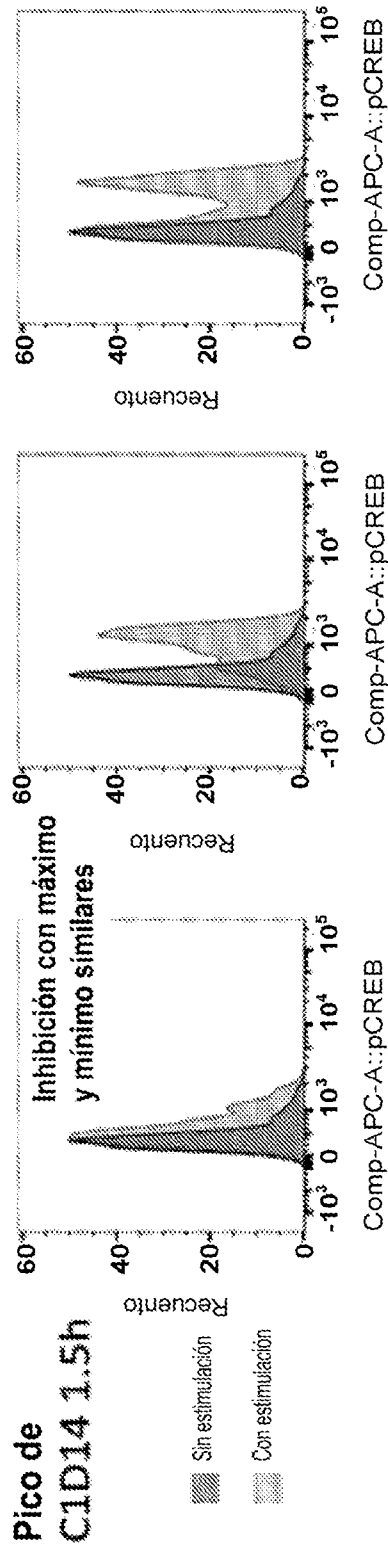


FIG. 28

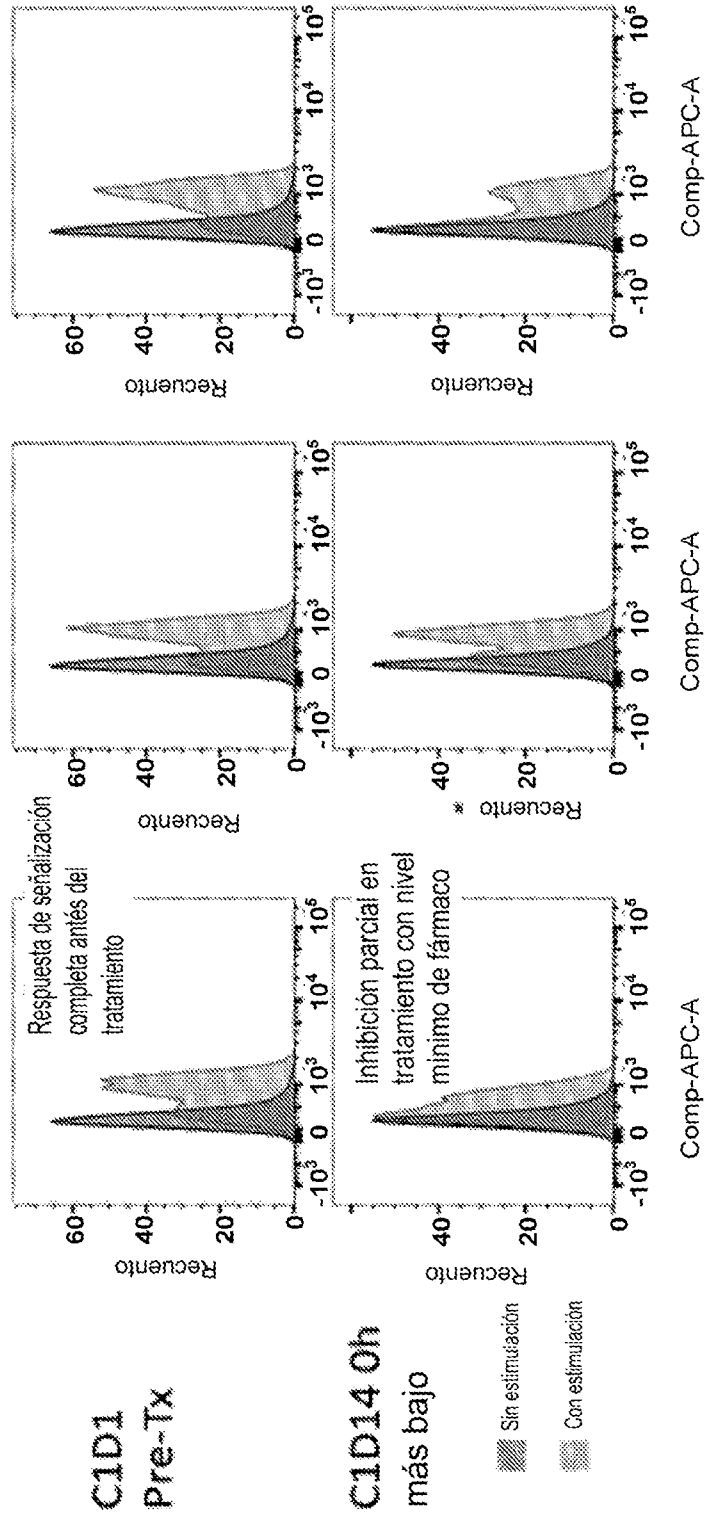


FIG. 28 – continuación

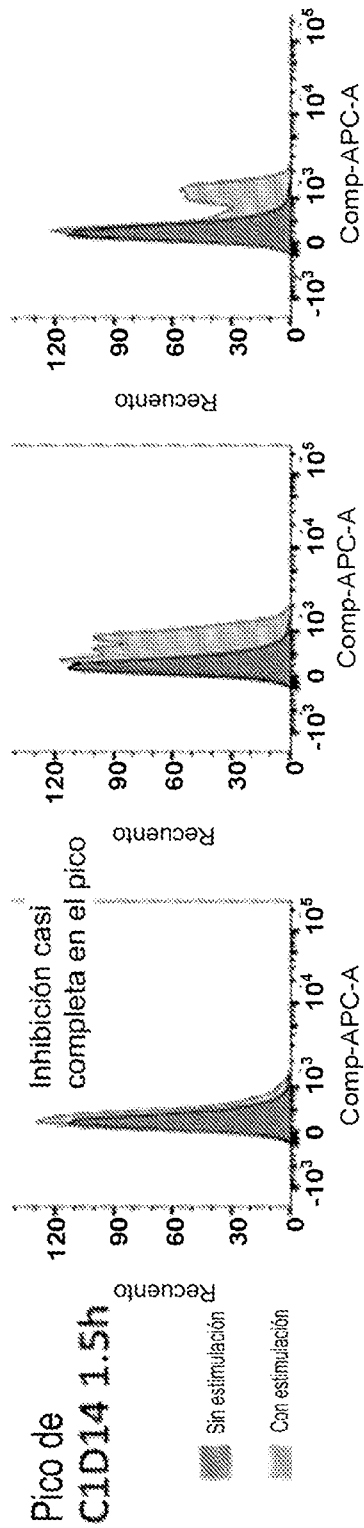
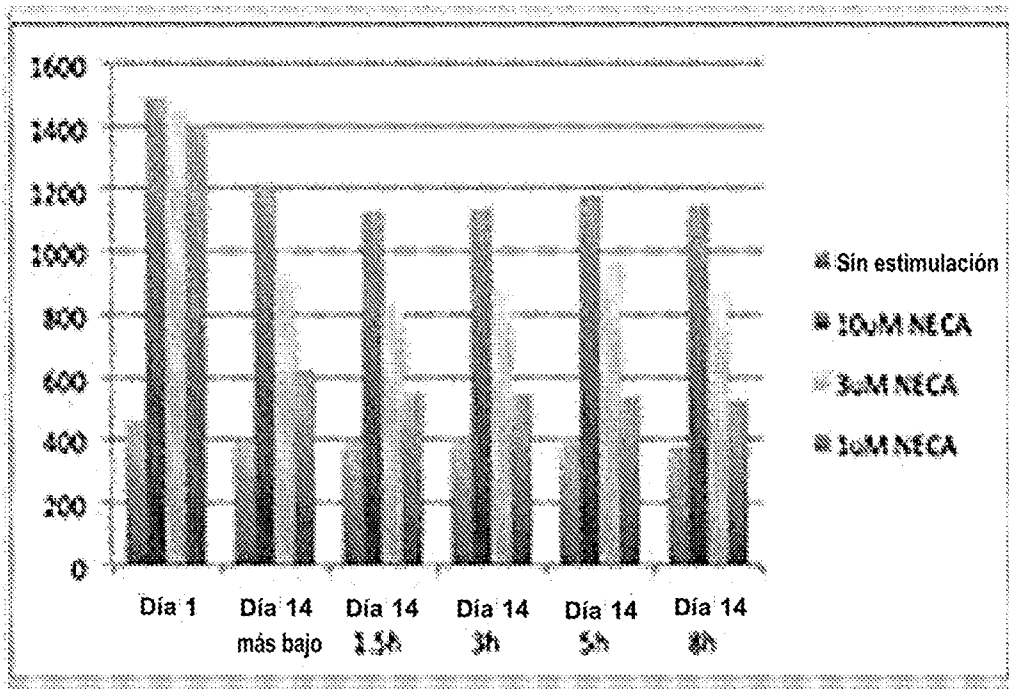


FIG. 29

Señalización de Célula B

Sujeto 100301
200 QD / 14

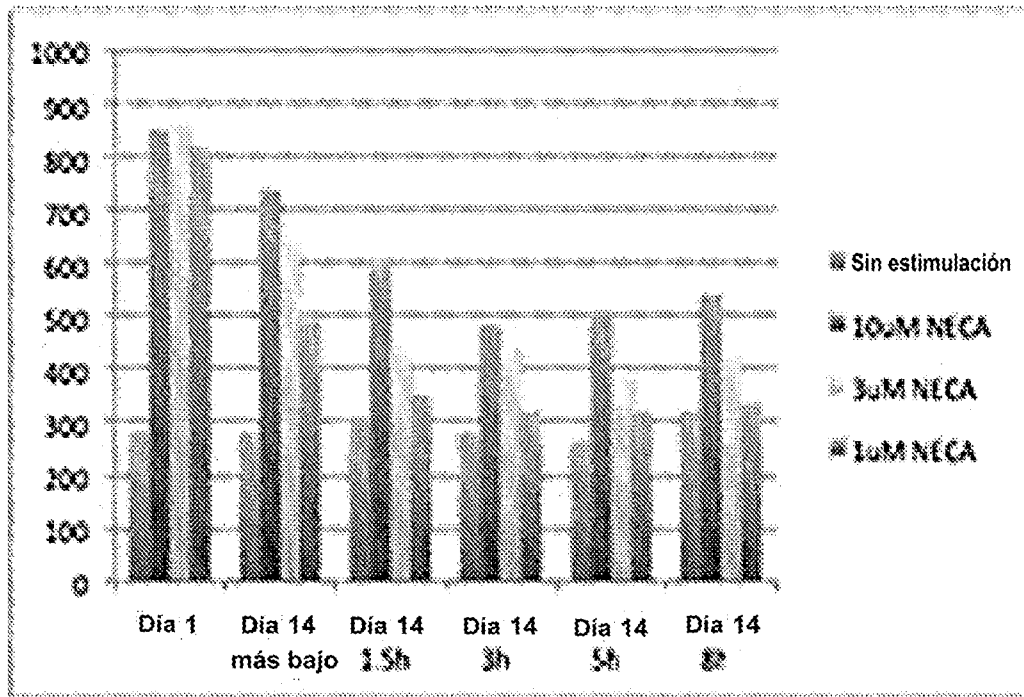


Inhibición funcional similar
desde la más baja hasta la máxima

Inhibición máxima
mantenida

FIG. 29 – continuación

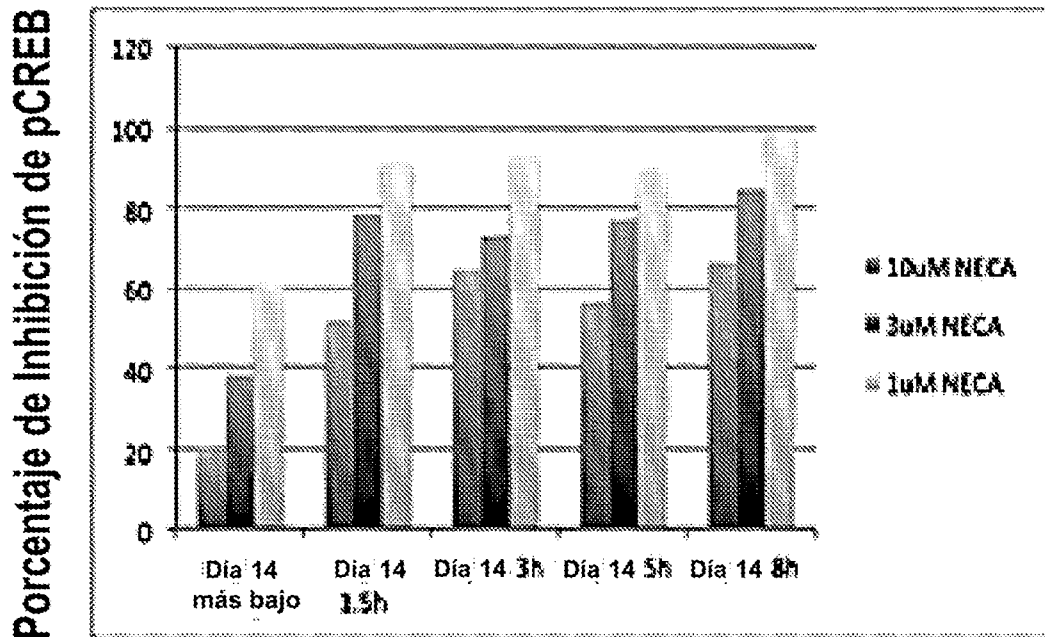
Sujeto 100302
50 BID / 14 + Atezo



**Mayor inhibición funcional
en el pico que más abajo**

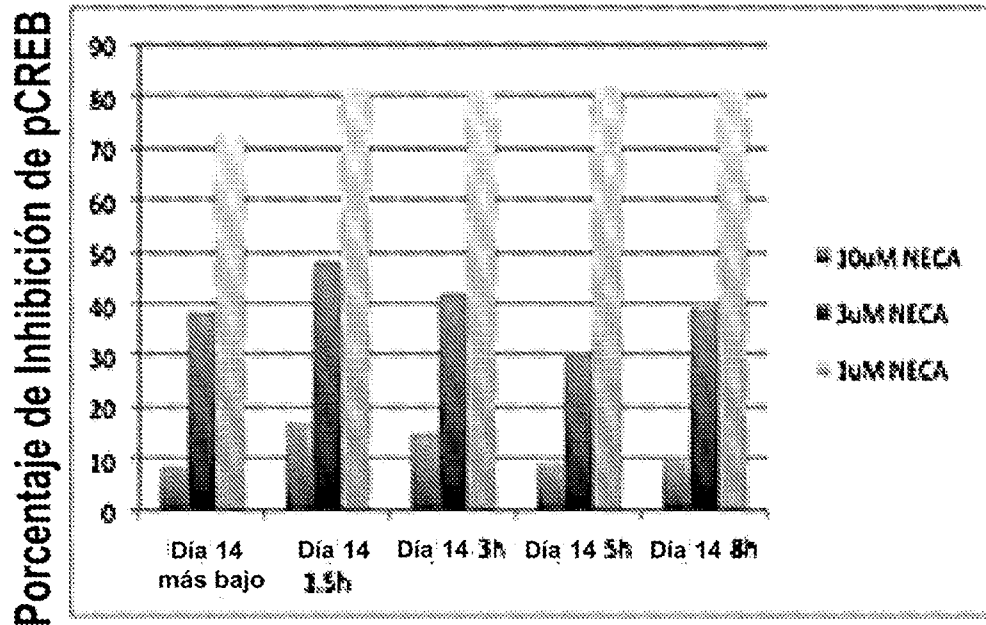
**Inhibición máxima no
mantenida**

FIG. 30



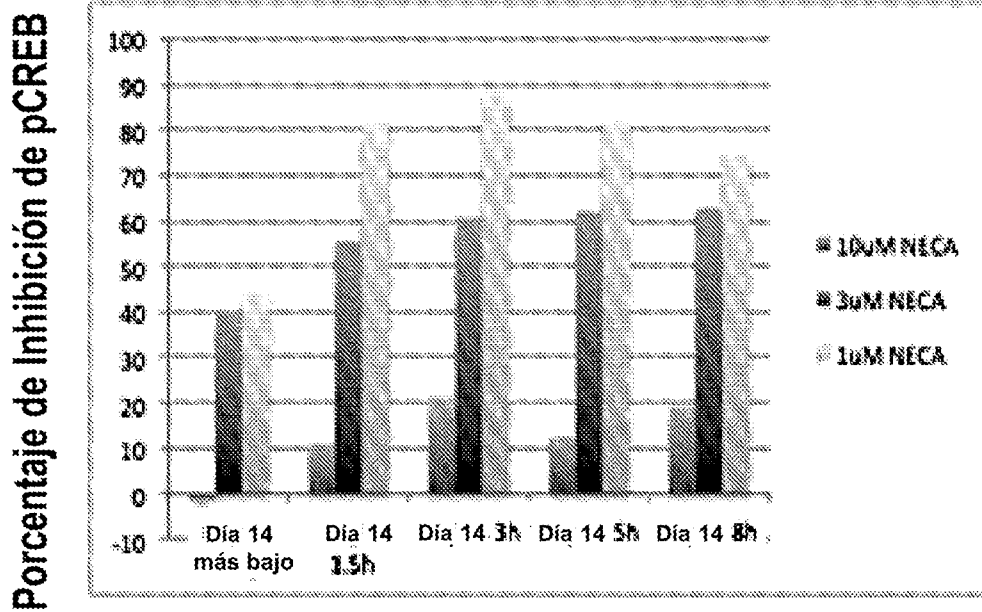
Sujeto 100302
50 BID / 14 + Atezo
MEL

FIG. 30 – continuación



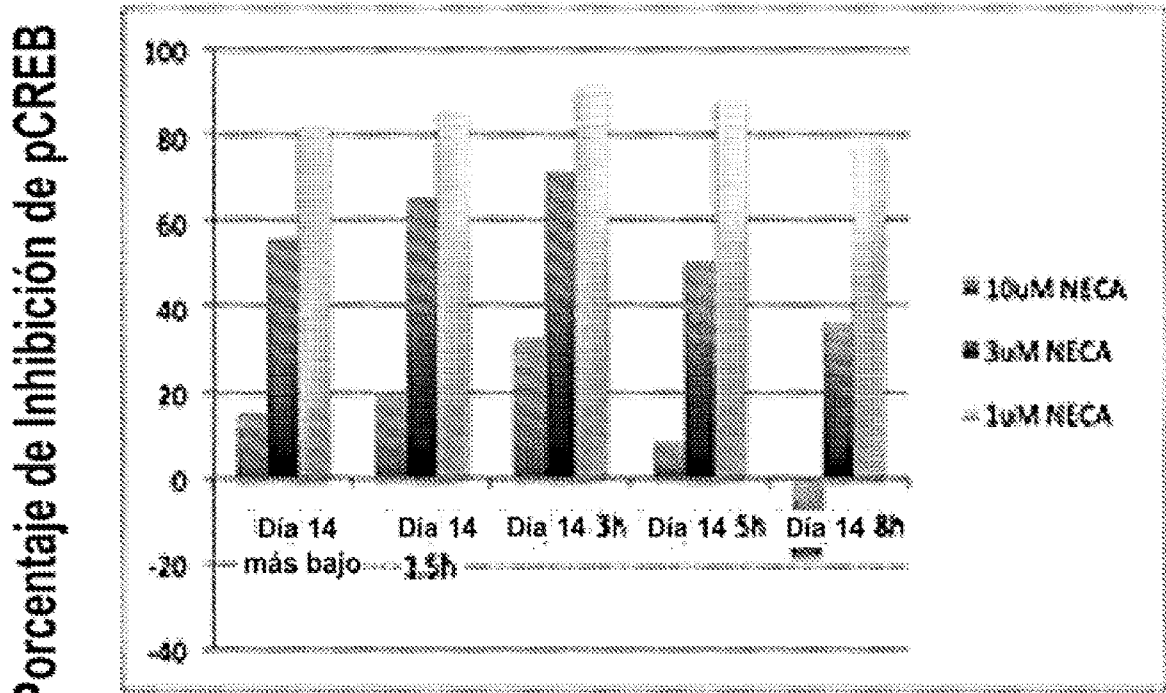
Sujeto 100301
200 QD / 14
CRC

FIG. 30 – continuación



Sujeto 100402
50 BID / 14 + Atezo
mCRPC

FIG. 30 – continuación



Sujeto 100303

100 BID / 28

TNBC

FIG. 31

Señalización de Célula T

Sujeto 100301

200 QD / 14

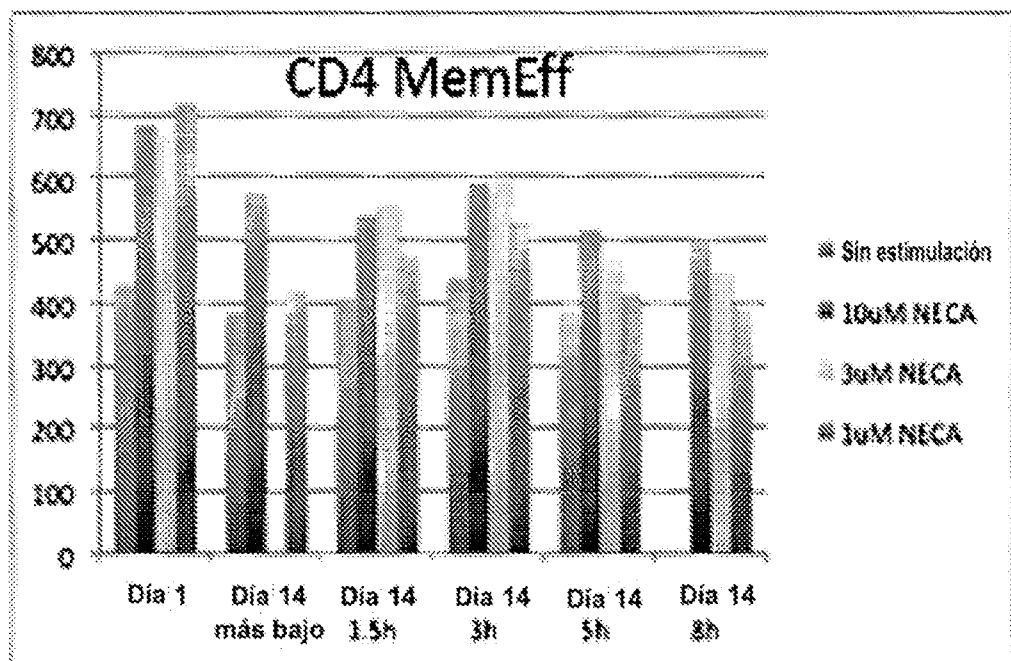


FIG. 31 – continuación

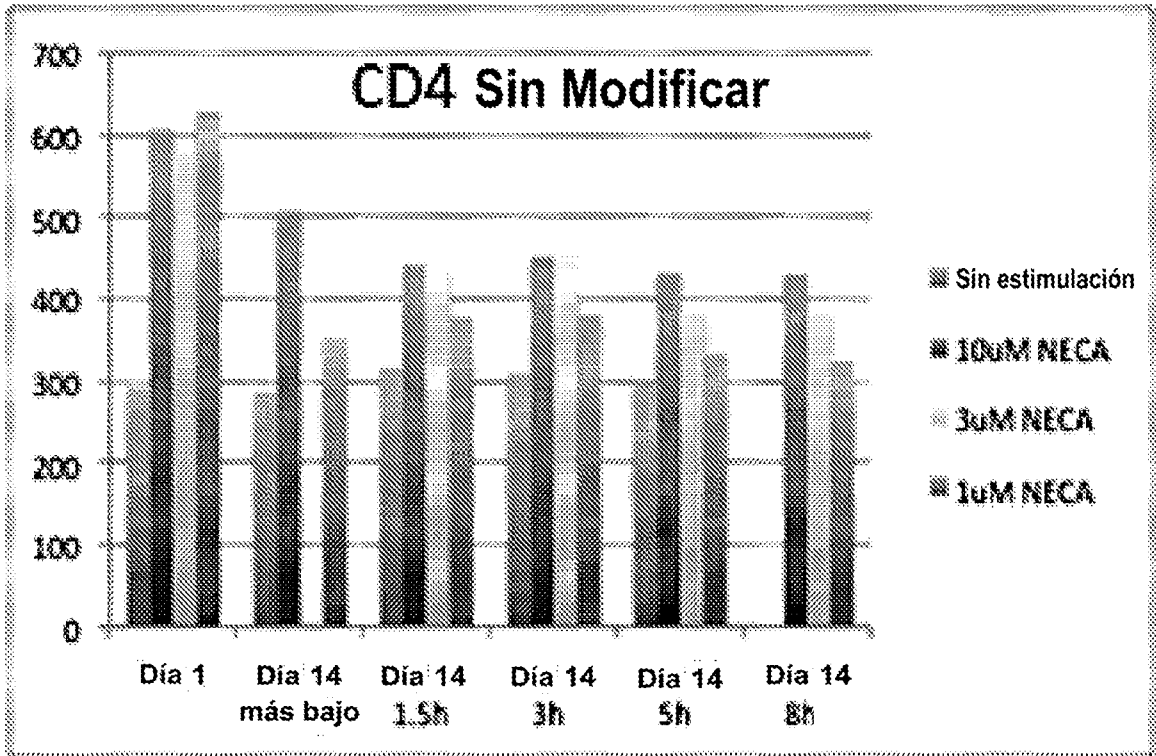


FIG. 31 – continuación

Sujeto 100302
50 BID / 14 + Atezo

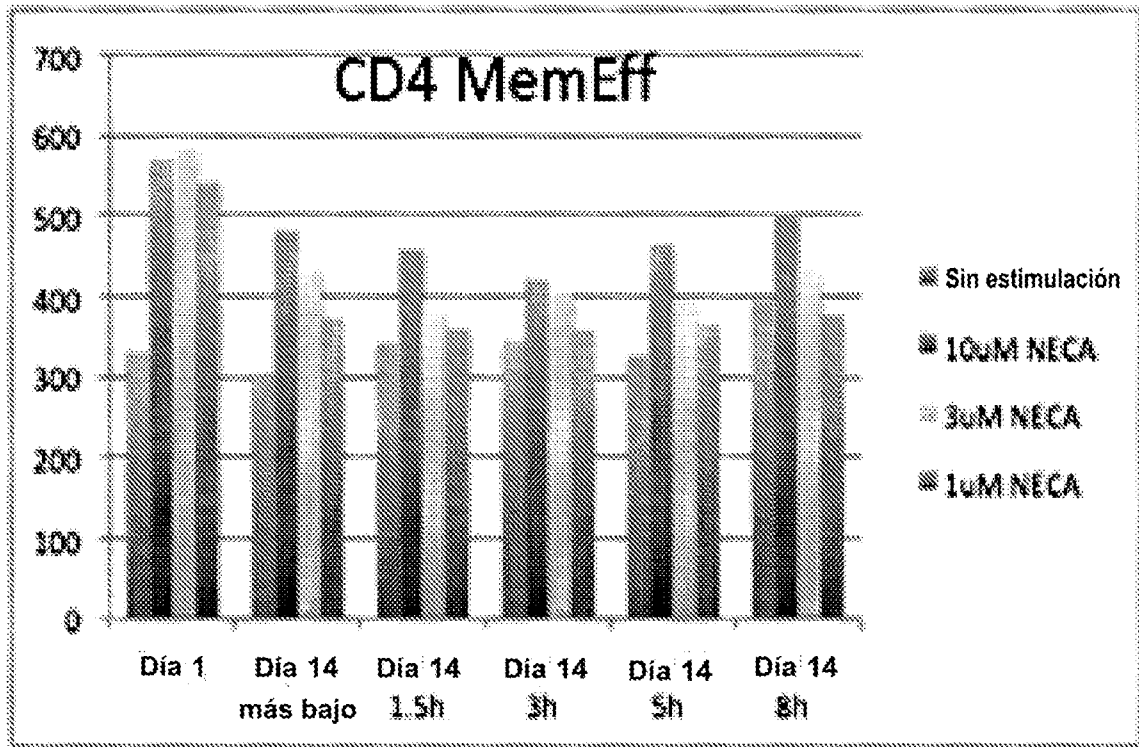


FIG. 31 – continuación

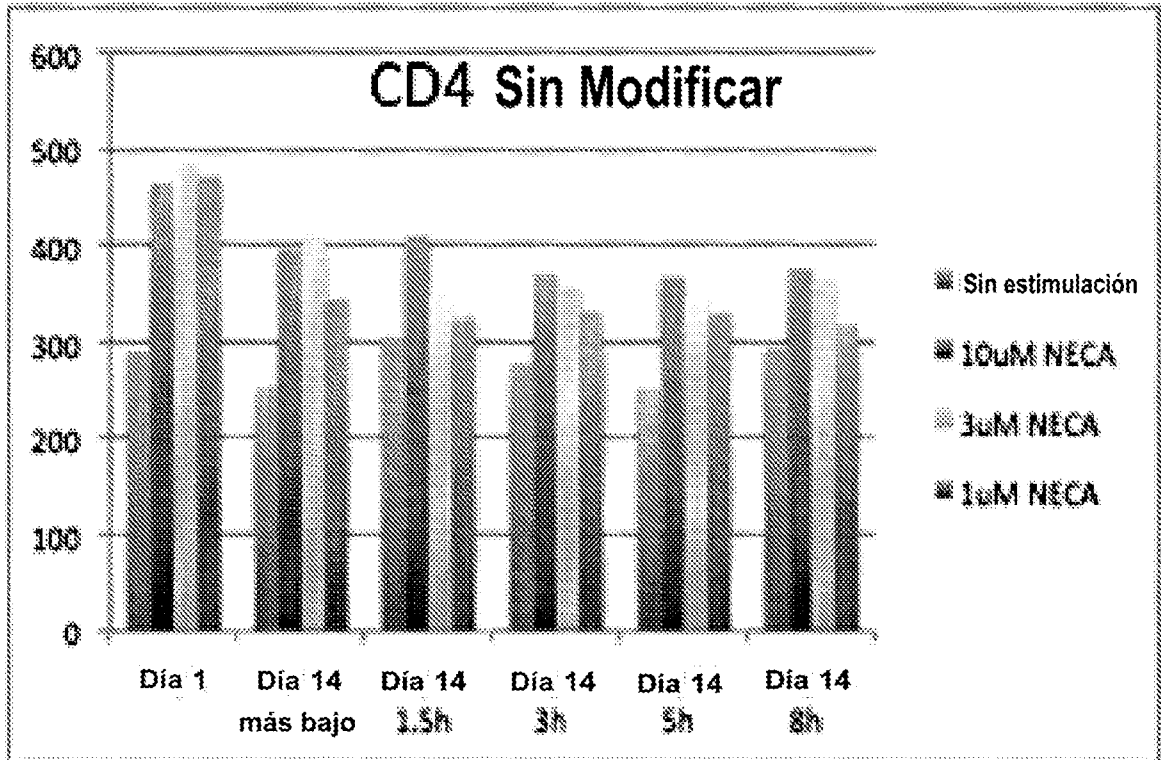


FIG. 32

ETAPA 1 OBJETIVOS DEL BIOMARCADOR:

1. Informar la selección y programa de dosificación usando ensayos de farmacodinámica (pCREB y marcadores de activación inmunitaria)
2. Explorar la relación entre la eficacia y los biomarcadores, e.g., activación inmunitaria en muestras seriales de sangre periférica y de biopsias tumorales

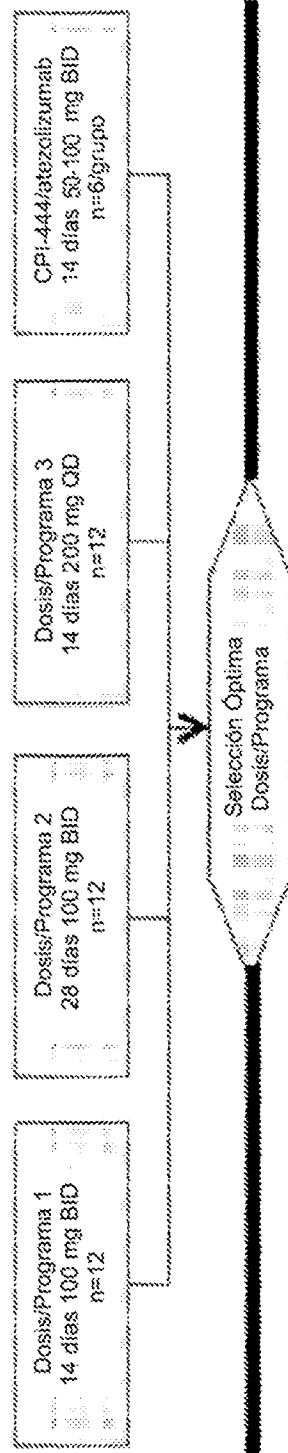


FIG. 32 – continuación

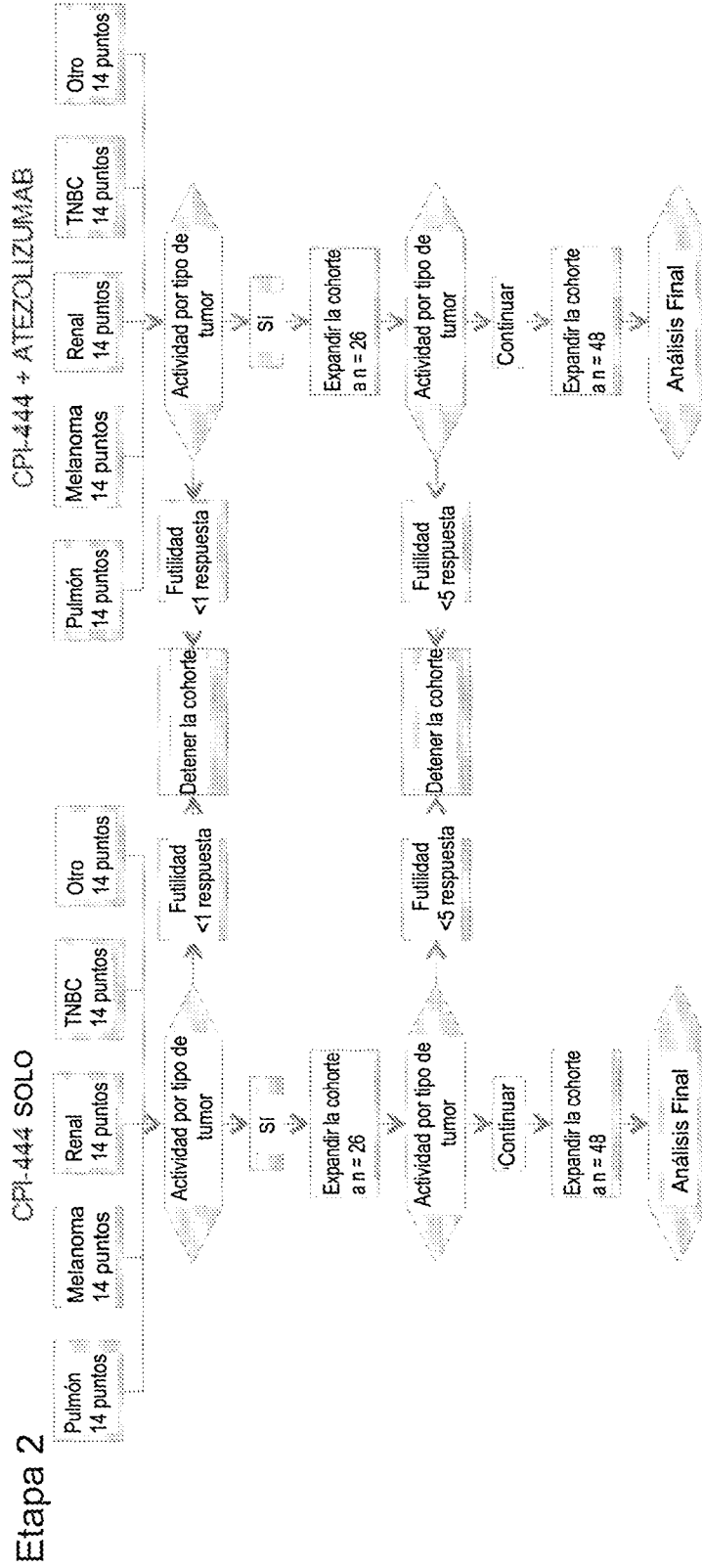
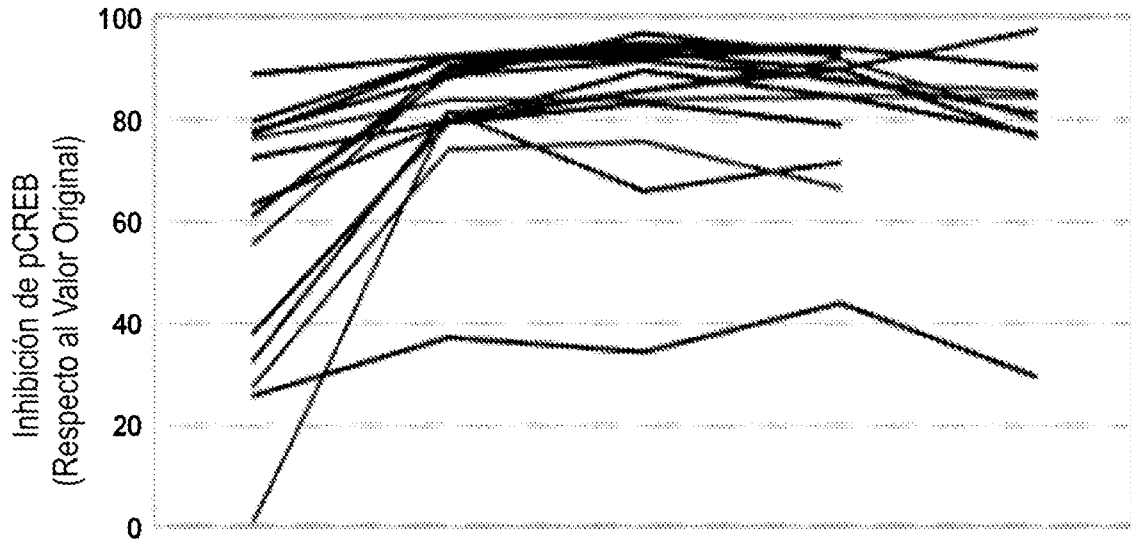


FIG. 33A



Evolución temporal el Día 14 (h)

FIG. 33B

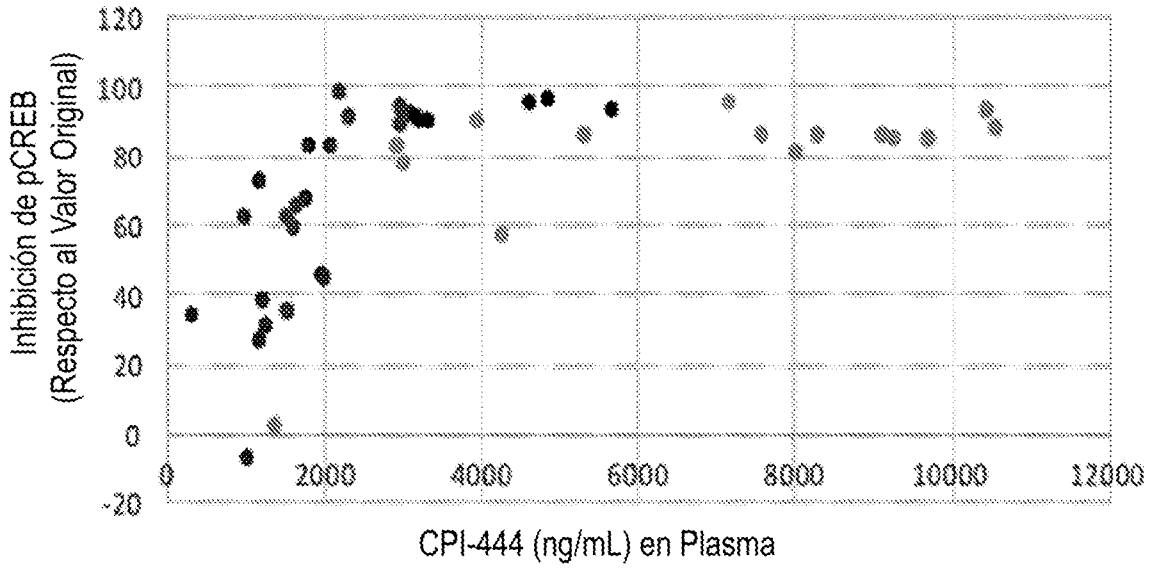


FIG. 34A

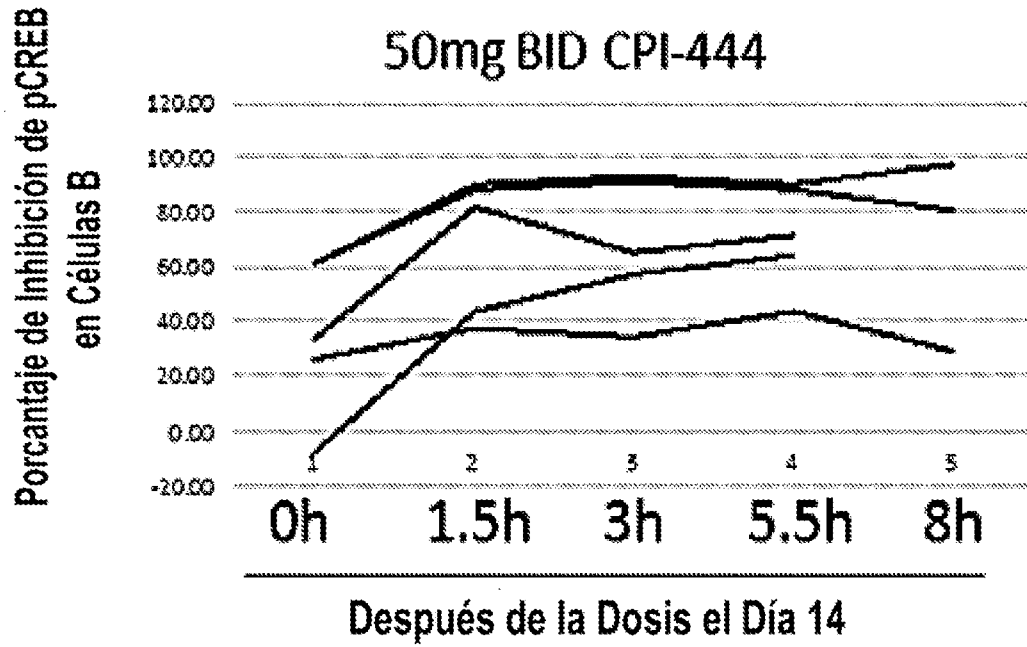


FIG. 34B

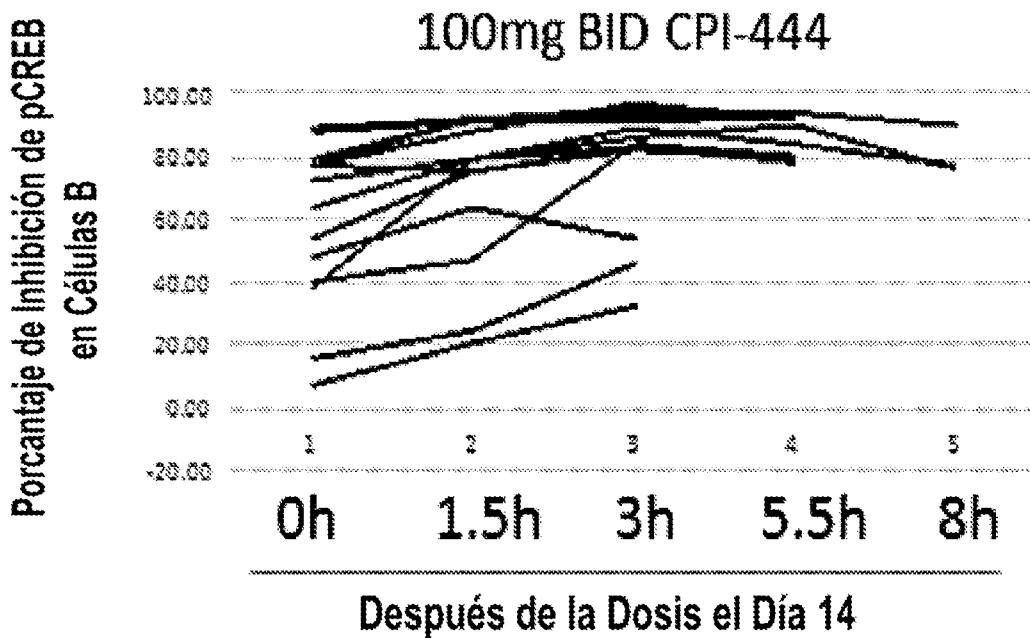


FIG. 34C

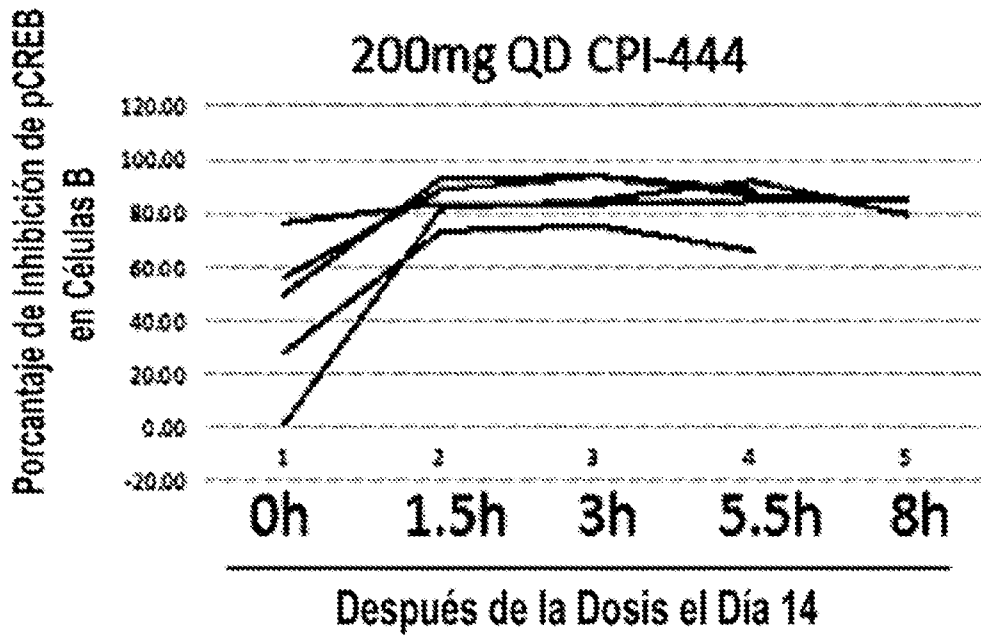


FIG. 34D

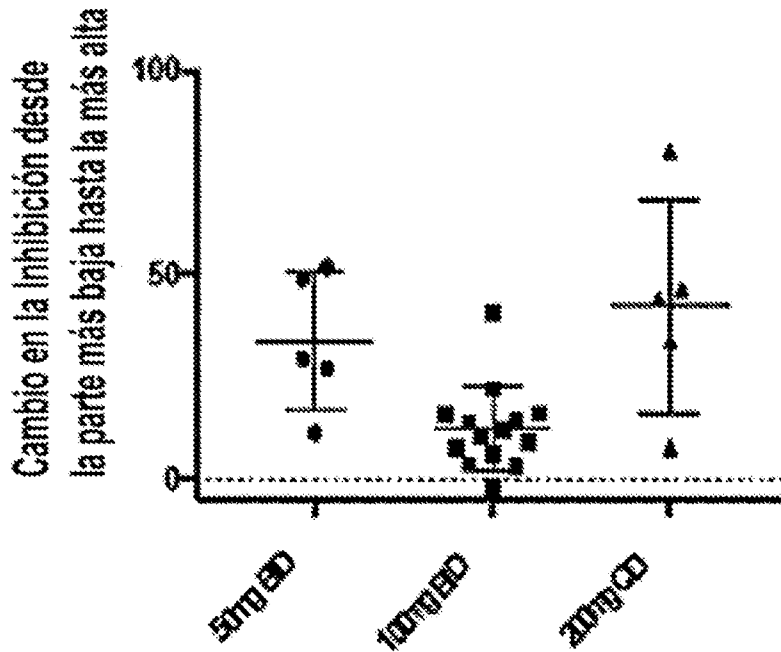


FIG. 35A

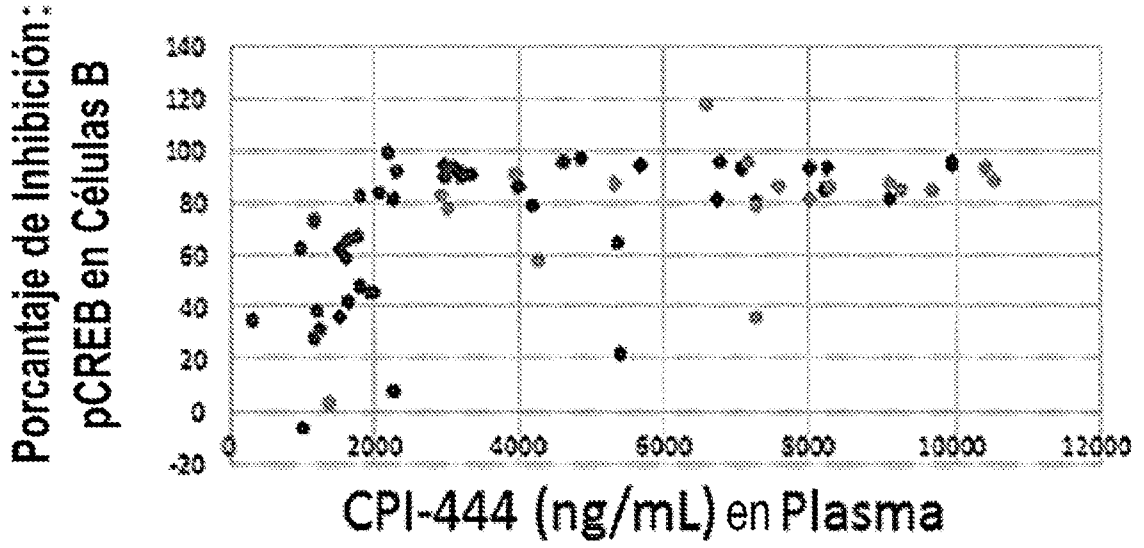


FIG. 35B

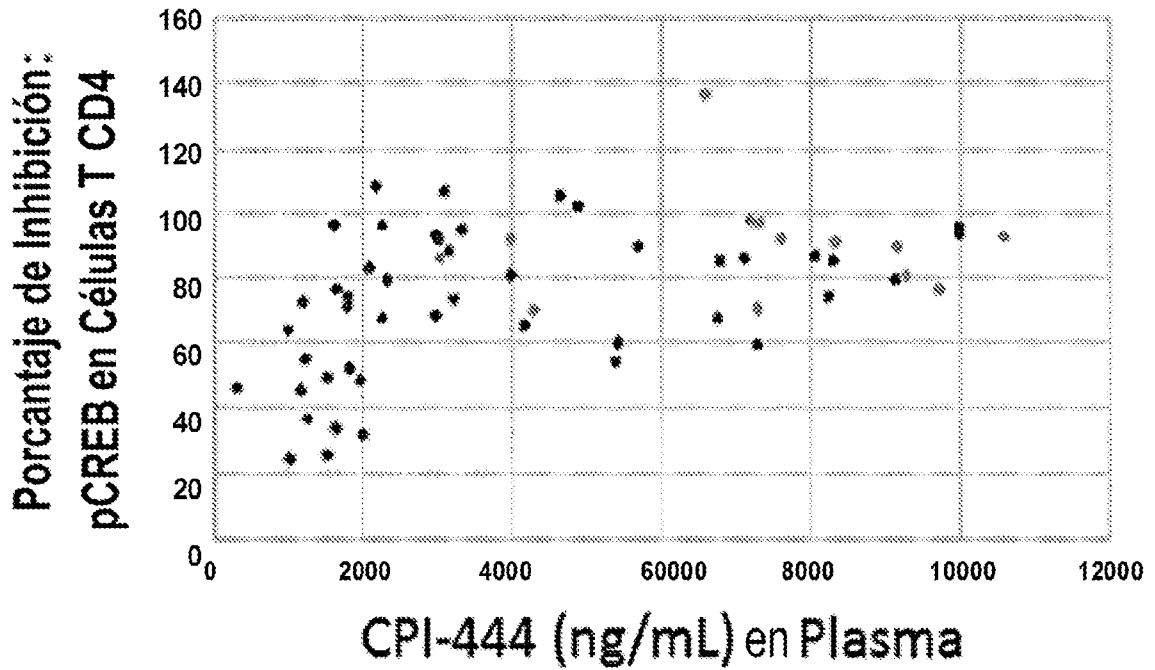


FIG. 36

