

COMPOSICIONES QUE CONTIENEN TUCARESOL O SUS ANÁLOGOS

Incorporación por Referencia a Cualquier Solicitud de Prioridad

5 **[0001]** Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/292,763, presenta el 8 de Febrero de 2016, la descripción de la cual es incorporada por referencia en su totalidad.

Campo de la Invención

10 **[0002]** La presente invención se refiere al campo de la química y medicina. De manera más particular, la presente invención se refiere a tucaresol y sus análogos, composiciones que contienen tucaresol o sus análogos, y su uso en el tratamiento.

Antecedentes de la Invención

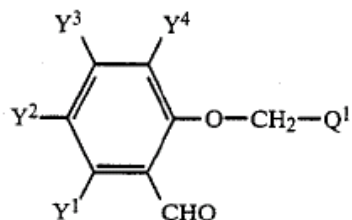
15 **[0003]** Los cánceres humanos albergan numerosas alteraciones genéticas y epigenéticas, generando neoantígenos potencialmente reconocibles por el sistema inmunitario (Sjoblom et al, 2006). El sistema inmunitario adaptivo,
20 comprendido de linfocitos T y B, tiene poderoso potencial anti-cáncer, con una capacidad amplia y especificidad exquisita para diversos antígenos tumorales.

[0004] La reciente investigación de inmunoterapia de cáncer ha centrado un esfuerzo sustancial en enfoques que aumentan
25 la inmunidad anti-tumor por transferencia adoptiva de células

efectoras activadas, inmunización contra antígenos relevantes, proporcionar agentes inmuno-estimuladores no específicos tal como citocinas, o remover inhibidores a las células efectores anti-cáncer. Los esfuerzos para desarrollar modulator inmunitario e inhibidores de punto de verificación
5 inmunitarios específicos han comenzado a proporcionar nuevos enfoques inmunoterapéuticos para tratar cáncer, tal como el desarrollo de un anticuerpo, ipilimumab, que enlaza al e inhibe el antígeno-4 de linfocito T citotóxico (CTLA-4) para
10 el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (Hodi et al., 2010). Además, nivolumab y pembrazumab, los cuales anticuerpos anti-PD-1, se han aprobado para tratar melanoma, NSCLC y cáncer renal, pero los pacientes solamente tuvieron respuesta limitada a estas terapias. En tanto que el cáncer
15 permanece como una enfermedad incurable para la gran mayoría de pacientes, existe una necesidad particular para desarrollar agentes terapéuticos efectivos que se pueden usar en inmunoterapia de cáncer.

Breve Descripción de la Invención

20 **[0005]** Algunas modalidades se relacionan a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula (I):



(I) y uno o más inhibidores de

5 punto de verificación inmunitarios.

[0006] Algunas modalidades se relacionan a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y plinabulina.

10 **[0007]** Algunas modalidades se relacionan a un método para tratar un cáncer, que comprende co-administrar un compuesto de la fórmula (I) y uno o más inhibidores de punto de verificación inmunitarios a un sujeto en necesidad de lo mismo.

15 **[0008]** Algunas modalidades se relacionan a un método para tratar un cáncer, que comprende co-administrar un compuesto de la fórmula (I), uno o más inhibidores de punto de verificación inmunitarios; y plinabulina a un sujeto en necesidad de lo mismo.

20 **[0009]** Algunas modalidades se relacionan a un método para tratar un cáncer, que comprende co-administrar un compuesto de la fórmula (I) y plinabulina a un sujeto en necesidad de lo mismo.

25 **[00010]** En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente es tucaresol.

Breve Descripción de las Figuras

[00011] La figura 1 muestra el crecimiento del tumor en cada uno de los cuatro grupos de tratamiento incluyendo anticuerpo PD-1, anticuerpo PD-1/tucaresol, anticuerpos PD-1 y CTLA-4, y anticuerpo PD-1/anticuerpo CTLA-4/tucaresol.

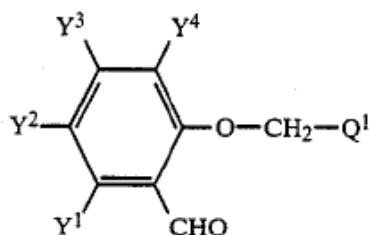
[00012] La figura 2 muestra el efecto anti-tumor de cada uno de los cuatro grupos de tratamiento anticuerpo PD-1, anticuerpo PD-1/tucaresol, anticuerpos PD-1 y CTLA-4, y anticuerpo PD-1/anticuerpo CTLA-4/tucaresol.

[00013] La figura 3 muestra el efecto de tucaresol en combinación con el anticuerpo PD-1 en peso tumoral MC38 en la necropsia.

[00014] La figura 4 muestra el crecimiento del tumor MC38 en cada uno de los tres grupos de tratamiento incluyendo anticuerpos PD-1/CTLA-4 y anticuerpo PD-1/ anticuerpo CTLA-4 /tucaresol.

Descripción Detallada de la Invención

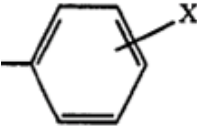
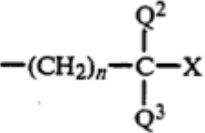
[00015] En algunas modalidades, los compuestos para el uso como se describe en la presente se representan por un compuesto de la fórmula (I),



(I)

Y^1 se selecciona de hidroxilo, C_{1-4} alquilamino y acilamino que tiene una porción C_{1-4} alquilo del mismo;

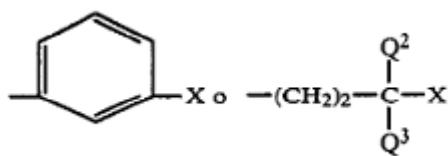
Y^2 , Y^3 e Y^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, trifluorometilo, hidroxilo y benciloxi; y

Q^1 es ya sea  o  donde Q^2 y Q^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

X se selecciona de ciano, carboxilo o un derivado del mismo, 5-tetrazolilo y alquilsulfonilcarbamilos que tienen una porción C_{1-6} alquilo del mismo; y

n es 0 o un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00016] En algunas modalidades, cuando Y^1 es hidroxilo, Y^2 , Y^3 e Y^4 son todos hidrógeno y Q^1 es ya sea



entonces X es alquilsulfonilcarbamilos.

[00017] En algunas modalidades, el halógeno para Y^2 , Y^3 e Y^4 se puede seleccionar de yodo, bromo, cloro y flúor.

[00018] En algunas modalidades, el alquilo para Q^2 y Q^3 puede tener independientemente 1 a 2 átomos de carbono (es

decir, metilo o etilo). En algunas modalidades, el alquilo para Q^2 y Q^3 puede ser metilo.

5 **[00019]** En algunas modalidades, X como un derivado carboxilo incluye: ésteres, que incluyen ésteres de hidrocarburo alifáticos y aromáticos tal como ésteres de alquilo y aralquilo donde por ejemplo el alquilo es C_{1-12} alquilo y de manera preferente C_{1-4} alquilo (en particular metilo, etilo, isopropilo y t-butilo) y donde el aralquilo es por ejemplo bencilo; y amidas, que incluyen la amida
10 insustituida, amidas N-sustituidas y amidas N,N-disustituidas (abarcando amidas cíclicas y heterocíclicas) donde los grupos sustituyentes son por ejemplo hidrocarburo alifático tal como alquilo, en particular C_{1-6} alquilo tal como metilo, etilo, isopropilo y t-butilo.

15 **[00020]** En algunas modalidades, Y^1 como alquilamino puede formar sales de adición de ácido. Los ácidos adecuados son bien conocidos en la técnica, por ejemplo ácido clorhídrico y ácido acético.

20 **[00021]** En algunas modalidades, X se selecciona de ciano, 5-tetrazolilo, alquilsulfonilcarbamilo que tiene una porción C_{1-6} alquilo del mismo y un grupo $-CO$, Y, en donde Y es $--OR^1$ y R^1 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo o bencilo, o Y es $--NR^2R^3$ donde R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

25 **[00022]** En algunas modalidades, X es carboxilo.

[00023] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es tucaresol.

[00024] El tucaresol, ácido 4-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]benzoico, y sus análogos son moduladores inmunitarios. Estos compuestos se pueden preparar fácilmente de acuerdo a los métodos y procedimientos detallados en la Patente de los Estados Unidos No 4,535,183, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. En algunas modalidades, estos compuestos pueden aumentar la señalización co-estimuladora para células T positivas CD4 y positivas CD8, dando lugar a la aniquilación de la célula tumoral. En algunas modalidades, estos compuestos pueden proporcionar una señal coestimuladora a las células T CD4⁺ y células T CD8⁺, activar el transporte de Na⁺ y K⁺, convergiendo con la señalización del receptor de célula T (TCR) en el nivel de la cinasa ERK-2 de MAP, y cebado para la intensidad incrementada de señalización de calcio. En algunas modalidades, estos compuestos pueden ser biológicamente activos como un inmunopotenciador, favoreciendo una respuesta Th1 en pacientes con melanoma maligno.

[00025] La plinabulina, (3Z,6Z)-3-benciliden-6-{[5-(2-metil-2-propanil)-1H-imidazol-4-il]metilen}-2,5-piperazindiona, es un análogo sintético del compuesto natural fenilahistina. La plinabulina se puede preparar fácilmente de acuerdo a métodos y procedimientos detallados en las Patentes

de los Estados Unidos Nos. 7,064,201 y 7,919,497, que se incorporan en la presente como referencia en sus totalidades. En algunas modalidades, la plinabulina puede promover eficientemente la captación del antígeno y migración de células dendríticas a los nodos linfáticos donde los antígenos específicos de tumor se presentan mediante células dendríticas a células efectoras primeinmunitarias. La exposición de células dendríticas a plinabulina puede inducir maduración de las células dendríticas e incrementar significativamente su capacidad de cebar células T. En algunas modalidades, la plinabulina puede mediar la reducción del tamaño del tumor a través de la modulación inmunitaria del microambiente del tumor para promover efectos que aumentan la inmunidad anti-tumoral. En algunas modalidades, las sinergias terapéuticas sbstanciales se pueden lograr cuando se combinan plinabulina con inhibidores de punto de verificación inmunitarios.

[00026] Algunas modalidades se relacionan al uso de un compuesto de la fórmula (I) en combinación con uno o más inhibidores de punto de verificación inmunitarios, tal como inhibidores de CTLA4 (antígeno-4 de linfocitos T citotóxicos), PD1 (proteína 1 de muerte celular programada), PD-L1 (ligando 1 de muerte celular programada), PD-L2 (ligando 2 de muerte celular programada), PD-L3 (ligando 3 de muerte celular programada), PD-L4 (ligando 4 de muerte

celular programada), LAG-3 (gen-3 de activación de linfocitos), y TIM-3 (inmunoglobulina de célula T y proteína-3 de mucina). En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es tucaresol. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario es un ligando de enlace de PD-1. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario es un ligando de enlace de CTLA-4. Algunas modalidades se relacionan al uso de un compuesto de la fórmula (I) en combinación con plinabulina.

Algunas modalidades se relacionan al uso de un compuesto de la fórmula (I) en combinación con uno o más inhibidores de punto de verificación inmunitarios y plinabulina. Algunas modalidades se relacionan al uso de tucaresol en combinación con plinabulina. Algunas modalidades se relacionan al uso de tucaresol en combinación con uno o más inhibidores de punto de verificación inmunitarios y plinabulina. Algunas modalidades se relacionan al uso de un compuesto de la fórmula (I) en combinación con un inhibidor PD-1 o inhibidor PD-L1. Algunas modalidades se relacionan al uso de un compuesto de la fórmula (I) en combinación con un inhibidor de PD-1 o PD-L1, y un inhibidor de CTLA-4. Algunas modalidades se relacionan al uso de un compuesto de la fórmula (I) en combinación con un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, y un inhibidor de CTLA-4.

[00027] Algunas modalidades se relacionan al uso de

tucaresol en combinación con un inhibidor PD-1 o inhibidor PD-L1. En algunas modalidades, ninguno de los otros inhibidores de punto de verificación adicionales se administra. No habiendo otros inhibidores de punto de verificación adicionales en el tratamiento puede ayudar a lograr un tratamiento efectivo con toxicidad reducida o mínima. En algunas modalidades, ningún inhibidor de CTLA-4 se administra.

[00028] Algunas modalidades se relacionan al uso de tucaresol en combinación con un inhibidor de PD-1 o PD-L1, y un inhibidor de CTLA-4. En algunas modalidades, el inhibidor de CTLA-4 se administra en una dosis de menos de 3 mg/kg. Cuando la dosis del inhibidor CTLA-4 es menor que la dosis convencional para tratar cáncer o crecimiento de tumor (por ejemplo, 3 mg/kg), el tratamiento usa una combinación de tucaresol, un inhibidor de PD-1 o PD-L1, y un inhibidor de CTLA-4 puede dar lugar a una eficacia incrementada con toxicidad reducida.

[00029] Algunas modalidades se relacionan al uso de tucaresol en combinación con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 y un inhibidor de CTLA-4, en donde el inhibidor de CTLA-4 se administra a una dosis de aproximadamente 3 mg/kg o mayor. Cuando la dosis del inhibidor CTLA-4 es la dosis convencional usada para tratar cáncer o crecimiento de tumor (por ejemplo, 3 mg/kg), el tratamiento para usar esta combinación puede dar

lugar a una eficacia incrementada sin toxicidad creciente.

[00030] El PD-1 es un receptor de punto de verificación inmunitario clave expresado por células T y B activadas y media la inmunosupresión. El PD-1 es un miembro de la familia CD28 de receptores, que incluyen CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1, y BTLA. El término "PD-1" como se usa en la presente incluye PD-1 humano (hPD-1), variantes, isoformas, y homólogos de especies de hPD-1, y análogos que tienen al menos un epítipo común con hPD-1.

[00031] Se han identificado varios ligandos de glicoproteína de superficie celular para PD-1, que incluyen PD-L1, PD-L2, PD-L3, y PD-L4, que se expresan en células que presentan antígeno así como muchos cánceres humanos y se han mostrado que reduce la actividad de la célula T y secreción de citocina al enlazar a PD-1. El término "PD-L1" como se usa en la presente incluye PD-L1 humano (hPD-L1), variantes, isoformas, y homólogos de especies de hPD-L1, y análogos que tienen al menos un epítipo común con hPD-L1. El término "PD-L2" como se usa en la presente incluye PD-L2 humano (hPD-L2), variantes, isoformas, y homólogos de especies de hPD-L2, y análogos que tienen al menos un epítipo común con hPD-L2. El término "PD-L3" como se usa en la presente incluye PD-L3 humano (hPD-L3), variantes, isoformas, y homólogos de especies de hPD-L3, y análogos que tienen al menos un epítipo común con hPD-L3. El término "PD-L4" como se usa en la

presente incluye human PD-L4 (hPD-L4), variantes, isoformas, y homólogos de especies de hPD-L4, y análogos que tienen al menos un epítipo común con hPD-L4.

[00032] El CTLA-4 (proteína 4 asociada a linfocitos T) es un receptor de proteína que, funciona como un punto de verificación inmunitario, reduce el sistema inmunitario. El CTLA4 se encuentra sobre la superficie de las células T, también es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulina (Ig); CTLA-4 comprende un dominio Ig extracelular individual. Los transcritos de CTLA-4 se han encontrado en poblaciones de célula T que tienen actividad citotóxica, sugiriendo que CTLA-4 podría funcionar en la respuesta citolítica.

[00033] El compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente (por ejemplo, tucaresol) puede tener un efecto sinérgico con inhibidores de punto de verificación inmunitarios tal como anticuerpos PD-1/PD-L1 cuando se usan para activar el sistema inmunitario innato tal como células aniquiladoras naturales, mastocitos, eosinófilos, basófilos; y las células fagocíticas incluyen macrófagos, neutrófilos, y células dendríticas. La activación del sistema inmunitario innato puede ser efectiva en tratar cáncer o inhibir el crecimiento del tumor.

[00034] El compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente (por ejemplo, tucaresol) puede tener un efecto sinérgico con los inhibidores de punto de verificación

inmunitarios tal como anticuerpos PD-1/PD-L1 cuando se usan para inhibir el crecimiento del tumor. Además, el compuesto de la fórmula (I) también puede tener un efecto sinérgico con tanto los inhibidores de punto de verificación inmunitarios del anticuerpo PD-1 como el anticuerpo CTLA-4 cuando se usan para inhibir el crecimiento del tumor. El compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, tucaresol) generalmente puede tener propiedades anti-tumorales superiores sobre el anticuerpo CTLA-4 cuando se usa conjuntamente con uno o más de otros inhibidores de punto de verificación inmunitarios y tienen una mejor toxicidad y perfil de seguridad que el anticuerpo CTLA-4. Por lo tanto, el tucaresol se puede usar como un reemplazo superior o suplemento del anticuerpo CTLA-4 en la quimioterapia.

15 Definiciones

[00035] A menos de que sea definido de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por uno de habilidad ordinaria en la técnica a la cual pertenece esta descripción. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas, y otras publicaciones se incorporan como referencia en su totalidad. En el evento que hay una pluralidad de definiciones para un término en la presente, aquellos en esta sección prevalecen a menos de que sea establecido de otro modo.

[00036] El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifungales, agentes isotónicos y retardantes de absorción y similares. El uso de estos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en el caso que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, su uso en las composiciones terapéuticas es contemplado. Además, varios adyuvantes tal como se usan comúnmente en la técnica se pueden incluir. Se describen consideraciones para la inclusión de varios componentes en composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. El excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser un monosacárido o derivado de monosacárido.

[00037] "Sujeto" como se usa en la presente, significa un humano o un mamífero no humano, por ejemplo, un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano o un ave, por ejemplo, una gallina, así como cualquiera de otros vertebrados o invertebrados.

[00038] El término "mamífero" se usa en su sentido

biológico usual. De esta manera, específicamente incluye, pero no se limita a, primates, incluyendo simios (chimpancés, simios, monos) y humanos, ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos, conejos, perros, gatos, roedores, ratas, ratones, conejillos de indias, o similares.

[00039] Una "cantidad efectiva" o una "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en la presente se refiere a una cantidad de un agente terapéutico que es efectivo para aliviar, a algún grado, o para reducir la probabilidad del comienzo de, uno o más de los síntomas de una enfermedad o condición, y puede incluir curar una enfermedad o condición.

[00040] "Tratar", "tratamiento", o "tratado", como se usa en la presente se refiere a administrar un compuesto o composición farmacéutica a un sujeto para propósitos profilácticos y/o terapéuticos. El término "tratamiento profiláctico" se refiere a tratar un sujeto quien todavía no exhibe síntomas de una enfermedad o condición, pero quien es susceptible a, o de otra manera está en riesgo de, una enfermedad o condición particular, mediante lo cual el tratamiento reduce la probabilidad que el paciente desarrollará la enfermedad o condición. El término "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar a un sujeto que ya sufre de una enfermedad o condición.

[00041] Como se usa en la presente, el término "agente

quimioterapéutico" se refiere a un agente que reduce, previene, mitiga, limita, y/o retarda el crecimiento de metástasis o neoplasmas, o aniquila células neoplásticas directamente mediante necrosis o apoptosis de neoplasmas o cualquier otro mecanismo, o que se puede usar de otro modo, en una cantidad farmacéuticamente efectiva, para reducir, prevenir, mitigar, limitar, y/o retardar el crecimiento de metástasis o neoplasmas en un sujeto con enfermedad neoplástica. Los agentes quimioterapéuticos incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, fluoropirimidinas; nucleósidos de pirimidina; nucleósidos de purina; anti-folatos, agentes a base de platino; antraciclinas/antracenodionas; epipodofilotoxinas; camptotecinas; hormonas; complejos hormonales; antihormonales; enzimas, proteínas, péptidos y anticuerpos policlonales y/o monoclonales; alcaloides vinca; taxanos; epotilonas; agentes antimicrotúbulos; agentes alquilantes; antimetabolitos; inhibidores de topoisomerasa; antivirales; y varios otros agentes citotóxicos y citoestáticos.

[00042] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de un compuesto y, que no son biológicamente o de otra manera indeseables para el uso en un farmacéutico. En muchos casos, los compuestos descritos en la presente son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo similares a los

mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de los cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; particularmente preferidos son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que ocurren de manera natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tal como isopropilamina,

trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Muchas de estas sales son conocidas en la técnica, como se describe en WO 87/05297, Johnston et al., publicada el 11 de Septiembre de 1987 (incorporada como referencia en la presente en su totalidad).

[00043] Como se usa en la presente, "C_a a C_b" o "C_{a-b}" en que "a" y "b" son números enteros se refieren al número de átomos de carbono en el grupo especificado. Es decir, el grupo puede contener de "a" a "b", inclusive, átomos de carbono. De esta manera, por ejemplo, un grupo "C₁ a C₄ alquilo" o "C₁₋₄ alquilo" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- y (CH₃)₃C-.

[00044] El término "halógeno" o "halo," como se usa en la presente, significa cualquiera de los átomos radio-estables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, *por ejemplo*, flúor, cloro, bromo o yodo, con flúor y cloro que son preferidos.

[00045] Como se usa en la presente, "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que está completamente saturada (es decir, no contiene dobles o triples enlaces). El grupo alquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezcan en la presente, un intervalo numérico tal como "1 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; *por ejemplo*, "1 a 20 átomos de

carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, *etc.*, hasta e incluyendo 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubra la ocurrencia del término "alquilo" donde ningún intervalo numérico es designado). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tiene 1 a 9 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo se puede designar como "C₁₋₄ alquilo" o designaciones similares. A manera de ejemplo solamente, "C₁₋₄ alquilo" indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no son de ninguna manera limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, y similares.

[00046] Como se usa en la presente, "alcoxi" se refiere a la fórmula -OR en donde R es un alquilo como se define anteriormente, tal como "C₁₋₉ alcoxi", incluyendo pero no limitado a metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, y ter-butoxi, y similares.

[00047] Como se usa en la presente, "alquiltio" se refiere

a la fórmula -SR en donde R es un alquilo como se define anteriormente, tal como "C₁₋₉ alquiltio" y similares, incluyendo pero no limitado a metilmercapto, etilmercapto, n-propilmercapto, 1-metiletilmercapto (isopropilmercapto), n-butylmercapto, iso-butylmercapto, sec-butylmercapto, ter-butylmercapto, y similares.

[00048] Como se usa en la presente, "arilo" se refiere a un anillo aromático o sistema de anillo (es decir, dos o más anillos fusionados que comparten dos átomos de carbono adyacentes) que contienen solamente carbono en la cadena principal del anillo. Cuando el arilo es un sistema de anillo, cada anillo en el sistema es aromático. El grupo arilo puede tener 6 a 18 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término "arilo" donde ningún intervalo numérico se designa. En algunas modalidades, el grupo arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono. El grupo arilo se puede designar como "C₆₋₁₀ arilo", "C₆ o C₁₀ arilo", o designaciones similares. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, azuleno, y antraceno.

[00049] Como se usa en la presente, "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático o sistema de anillo (es decir, dos o más anillos fusionados que comparten dos átomos adyacentes) que contienen uno o más heteroátomos, es decir, un elemento diferente de carbono, que incluye pero no

limitado a, nitrógeno, oxígeno y azufre, en la cadena principal del anillo. Cuando el heteroarilo es un sistema de anillo, cada anillo en el sistema es aromático. El grupo heteroarilo puede tener 5-18 miembros de anillo (es decir, el número de átomos que constituye la cadena principal del anillo, incluyendo átomos de carbono y heteroátomos), aunque la presente definición también cubra la ocurrencia del término "heteroarilo" donde ningún intervalo numérico se designa. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene 5 a 10 miembros de anillo o 5 a 7 miembros de anillo. El grupo heteroarilo se puede designar como "heteroarilo de 5-7 miembros", "heteroarilo de 5-10 miembros", o designaciones similares. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, ftalazinilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinlinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indolilo, isoindolilo, y benzotienilo.

[00050] Como se usa en la presente, "acilo" se refiere a $-C(=O)R$, en donde R es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-7} carbociclilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente. Los ejemplos no limitantes incluyen

formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo, y acrilo.

[00051] Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo " -OC(=O)R " en el cual R se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} carbociclilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se definen en la presente.

[00052] Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo " -C(=O)OR " en el cual R se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} carbociclilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se definen en la presente. Un ejemplo no limitante incluye carboxilo (es decir, -C(=O)OH).

[00053] Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo " $\text{-SO}_2\text{R}$ " en el cual R se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} carbociclilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se definen en la presente.

[00054] Un grupo "amino" se refiere a un grupo " $\text{-NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ " en el cual R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} carbociclilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se definen en la presente. Un ejemplo no limitante incluye amino libre (es decir, -NH_2).

[00055] Un grupo "aminoalquilo" se refiere a un grupo amino

conectado por un grupo alquileno.

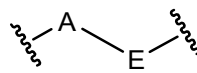
[00056] Como se usa en la presente, un grupo sustituido se deriva del grupo de origen insustituido en el cual ha habido un intercambio de uno o más átomos de hidrógeno para otro átomo o grupo. A menos de que sea indicado de otro modo, cuando un grupo se considera que es "sustituido", se propone que el grupo es sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alquenilo, C₁-C₆ alquinilo, C₁-C₆ heteroalquilo, C₃-C₇ carbociclilo (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), C₃-C₇-carbociclíl-C₁-C₆-alquilo (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), heterociclilo de 5-10 miembros (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), heterociclíl-C₁-C₆-alquilo de 5-10 miembros (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), arilo (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), aril(C₁-C₆)alquilo (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), heteroarilo de 5-10 miembros (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), heteroarilo de 5-10 miembros (C₁-C₆)alquilo

(opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, y C₁-C₆ haloalcoxi), halo, ciano, hidroxilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alcoxi(C₁-C₆)alquilo (es decir, éter), ariloxi, sulfhidrilo (mercapto), halo(C₁-C₆)alquilo (por ejemplo, -CF₃), halo(C₁-C₆)alcoxi (por ejemplo, -OCF₃), C₁-C₆ alquiltio, ariltio, amino, amino(C₁-C₆)alquilo, nitro, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, acilo, cianato, isocianato, tiocianato, isotiocianato, sulfinilo, sulfonilo, y oxo (=O). Donde quiera que un grupo se describa como "opcionalmente sustituido" ese grupo puede ser sustituido con los sustituyentes anteriores.

[00057] Se va a entender que ciertas convenciones de nombres radicales pueden incluir ya sea un mono-radical o un di-radical, dependiendo del contexto. Por ejemplo, donde un sustituyente requiere dos puntos de unión al resto de la molécula, se entiende que el sustituyente es un di-radical. Por ejemplo, un sustituyente identificado como alquilo que requiere dos puntos de unión incluye di-radicales tal como -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, y similares. Otras convenciones de nombre radical claramente indican que el radical es un di-radical tal como "alquileno" o "alquenileno".

[00058] Donde quiera que un sustituyente se representa como un di-radical (*es decir*, tiene dos puntos de unión al resto

de la molécula), se va a entender que el sustituyente se puede unir en cualquier configuración direccional a menos de que sea indicado de otro modo. De esta manera, por ejemplo,

un sustituyente representado como -AE- o  incluye el sustituyente que está orientado tal que el **A** se une al punto de unión del extremo izquierdo de la molécula así como el caso en el cual **A** se une al punto de unión del extremo derecho de la molécula.

[00059] A menos de que sea definido de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por un experto en la técnica al cual las modalidades pertenecen. Aunque cualquiera de los métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente también se pueden usar en la práctica o prueba de las modalidades, los métodos y materiales preferidos ahora son descritos. Todas las publicaciones mencionadas en la presente se incorporan en la presente como referencia para revelar y describir los métodos y/o materiales en conexión con la cual las publicaciones son citadas.

Administración y Composiciones Farmacéuticas

[00060] Algunas modalidades se relacionan a una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente y uno o más inhibidores de punto de

verificación inmunitarios. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es tucaresol. En algunas modalidades, la composición descrita en la presente además incluye plinabulina. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario es un inhibidor de PD-1, PD-L1, PD-L2, PD-L3, PD-L4, CTLA-4, LAG3, B7-H3, B7-H4, KIR o TIM3. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario es un inhibidor PD-1. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario es uno que enlaza el ligando de PD-L1. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario es un inhibidor PD-L1. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario es un inhibidor PD-L2 o un inhibidor PD-L1/PD-L2 combinado. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario es un inhibidor CTLA-4.

[00061] En algunas modalidades, la composición descrita en la presente incluye un compuesto de la fórmula (I), un primer inhibidor de punto de verificación inmunitario y un segundo inhibidor de punto de verificación inmunitario, en donde el primer inhibidor de punto de verificación inmunitario es diferente del segundo inhibidor de punto de verificación inmunitario. En algunas modalidades, el primero y el segundo inhibidor de punto de verificación inmunitario se selecciona independientemente de un inhibidor de PD-1, PD-L1, PD-L2, PD-

L3, PD-L4, CTLA-4, LAG3, B7-H3, B7-H4, KIR o TIM3. En algunas modalidades, el primer inhibidor de punto de verificación inmunitario es un inhibidor PD-1, el segundo inhibidor de punto de verificación inmunitario es un inhibidor CTLA-4. En algunas modalidades, el primer inhibidor de punto de verificación inmunitario es un inhibidor PD-L1, y el segundo inhibidor de punto de verificación inmunitario es un inhibidor CTLA-4. En algunas modalidades, el primer inhibidor de punto de verificación inmunitario es un inhibidor PD-L2, y el segundo inhibidor de punto de verificación inmunitario es un inhibidor CTLA-4.

[00062] En algunas modalidades, la composición descrita en la presente puede incluir el compuesto de la fórmula (I) y un inhibidor de PD1. En algunas modalidades, la composición descrita en la presente puede incluir el compuesto de la fórmula (I) y un inhibidor de PD-L1. En algunas modalidades, la composición descrita en la presente puede incluir el compuesto de la fórmula (I), un inhibidor de PD-1 o PD-L1, y un inhibidor de CTLA-4. En algunas modalidades, el inhibidor PD-1 es pembrolizumab. En algunas modalidades, el inhibidor PD-1 es nivolumab. En algunas modalidades, el inhibidor PD-L1 es atezolizumab. En algunas modalidades, el inhibidor CTLA-4 es ipilimumab.

[00063] En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario puede ser un agente peptídico

pequeño que puede inhibir la función de regulación de célula T. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario puede ser una molécula pequeña (por ejemplo, menos de 500 Daltons) que puede inhibir la función de regulación de célula T. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario puede ser una molécula que proporciona co-estimulación de la activación de célula T. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario puede ser una molécula que proporciona co-estimulación de la actividad de célula aniquiladora natural. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario puede ser un anticuerpo. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario es un anticuerpo PD-1. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario es un anticuerpo PD-L1. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario es un anticuerpo PD-L2. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario es un anticuerpo PD-L3. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario es un anticuerpo PD-L4. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario es un anticuerpo CTLA-4. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario es un anticuerpo de CTLA-4, LAG3, B7-H3, B7-H4, KIR, o TIM3.

[00064] El anticuerpo se puede seleccionar de α -CD3-APC, α -CD3-APC-H7, α -CD4-ECD, α -CD4-PB, α -CD8-PE-Cy7, α -CD-8-PerCP-Cy5.5, α -CD11c-APC, α -CD11b-PE-Cy7, α -CD11b-AF700, α -CD14-FITC, α -CD16-PB, α -CD19-AF780, α -CD19-AF700, α -CD20-PO, α -CD25-PE-Cy7, α -CD40-APC, α -CD45-biotina, Estreptavidina-BV605, α -CD62L-ECD, α -CD69-APC-Cy7, α -CD80-FITC, α -CD83-biotina, Estreptavidina-PE-Cy7, α -CD86-PE-Cy7, α -CD86-PE, α -CD123-PE, α -CD154-PE, α -CD161-PE, α -CTLA4-PE-Cy7, α -FoxP3-AF488 (clon 259D), IgG1-isotipo-AF488, α -ICOS (CD278)-PE, α -HLA-A2-PE, α -HLA-DR-PB, α -HLA-DR-PerCPCy5.5, α -PD1-APC, VISTA, molécula co-estimuladora OX40, y CD137.

[00065] Una variedad de anticuerpos (Ab) se puede usar en la composición descrita en la presente, que incluye anticuerpos que tienen enlace de alta afinidad para PD-1, PD-L1, PD-L2, PD-L3, o PD-L4. Se han descrito mAb humanos (HuMAb) que enlazan específicamente a PD-1 (por ejemplo, enlaza a PD-1 humano y puede reaccionar de forma cruzada con PD-1 de otras especies, tal como mono cynomolgus) con alta afinidad en la Patente de los Estados Unidos No. 8,008,449, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. Se han descrito HuMAb que enlazan específicamente a PD-L1 con alta afinidad en la Patente de los Estados Unidos No. 7,943,743, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. Se han descrito otros mAb anti-PD-1 en, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos.

6,808,710, 7,488,802 y 8,168,757, y Publicación de PCT No. WO 2012/145493, todas de las cuales se incorporan en la presente como referencia en sus totalidades. Se han descrito mAb anti-PD-L1 en, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 7,635,757 y 8,217,149, Publicación de los Estados Unidos 5 No. 2009/0317368, y Publicaciones de PCT Nos. WO 2011/066389 y WO 2012/14549, todas de las cuales se incorporan en la presente como referencia en sus totalidades.

[00066] En algunas modalidades, los HuMAb anti-PD-1 se 10 pueden seleccionar de 17D8, 2D3, 4H1, 5C4 (también referidos en la presente como nivolumab), 4A11, 7D3 y 5F4, todas de las cuales se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 8,008,449. En algunas modalidades, los HuMAb anti-PD-1 se pueden seleccionar de 3G10, 12A4 (también referidos en la 15 presente como BMS-936559), 10A5, 5F8, 10H10, 1B12, 7H1, 11E6, 12B7, y 13G4, todas de las cuales se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 7,943,743.

[00067] Algunas modalidades se relacionan a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y 20 plinabulina. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es tucaresol.

[00068] En algunas modalidades, la composición puede incluir adicionalmente uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el diluyente 25 farmacéuticamente aceptable puede incluir Kolliphor HS15®

((15)-hidroxiestearato de polioxilo). En algunas modalidades, el diluyente farmacéuticamente aceptable puede incluir propilenglicol. En algunas modalidades, los diluyentes farmacéuticamente aceptables pueden incluir kolliphor y propilenglicol. En algunas modalidades, los diluyentes farmacéuticamente aceptables pueden incluir kolliphor y propilenglicol, en donde el kolliphor es aproximadamente 40% en peso y propilenglicol es aproximadamente 60% en peso basado en el peso total de los diluyentes. En algunas modalidades, la composición puede incluir adicionalmente uno o más de otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

[00069] Las técnicas de formulación farmacéutica normales se pueden usar para elaborar las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, tal como aquellas descritas en Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), incorporada en lapresente como referencia en su totalidad. Por consiguiente, algunas modalidades incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad segura y terapéuticamente efectiva de Plinabulina o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; (b) un inhibidor de punto de verificación inmunitario y (c) un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinaciones de los mismos.

[00070] Otras modalidades incluyen co-administrar un compuesto de la fórmula (I) y uno o más inhibidores de punto

de verificación inmunitarios en composiciones separadas. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es tucaresol. De esta manera, algunas modalidades incluyen una primera composición farmacéutica que comprende: (a) una cantidad segura y terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y (b) un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de los mismos; y una segunda composición farmacéutica que comprende: (a) uno o más inhibidores de punto de verificación inmunitarios y (b) un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de los mismos.

[00071] Otras modalidades incluyen co-administrar un compuesto de la fórmula (I) y plinabulina en composiciones separadas. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es tucaresol. De esta manera, algunas modalidades incluyen una primera composición farmacéutica que comprende: (a) una cantidad segura y terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y (b) un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de los mismos; y una segunda composición farmacéutica que comprende: (a) plinabulina y (b) un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de los mismos.

[00072] Otras modalidades incluyen co-administrar un

compuesto de la fórmula (I), uno o más inhibidores de punto de verificación inmunitarios, y plinabulina en composiciones separadas. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es tucaresol. De esta manera, algunas modalidades incluyen una primera composición farmacéutica que comprende:

5 (a) una cantidad segura y terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y (b) un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de los mismos; y

10 una segunda composición farmacéutica que comprende: (a) uno o más inhibidores de punto de verificación inmunitarios y (b) un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de los mismos; y una tercera composición farmacéutica que comprende: (a) plinabulina y (b)

15 un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de los mismos.

[00073] La administración de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden ser por cualquiera de los modos aceptados de administración para

20 agentes que sirven utilidades similares que incluyen, pero no limitados a, oralmente, sublingualmente, de manera bucal, de manera subcutánea, intravenosamente, de manera intranasal, tópicamente, transdérmicamente, intra-dérmicamente, de manera intraperitoneal, intramuscularmente, intrapulmonarilmente, de

25 manera vaginal, rectalmente, o de manera intraocular. Las

administraciones oral y parenteral son habituales en tratar las indicaciones que son el objetivo de las modalidades preferidas.

[00074] El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifungales, agentes isotónicos y retardantes de absorción y similares. El uso de estos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en el caso de cualquier medio o agente convencional es incompatible con el ingrediente activo, su uso en las composiciones terapéuticas es contemplado. Además, varios adyuvantes tal como se usan comúnmente en la técnica se pueden incluir. Las consideraciones para la inclusión de varios componentes en las composiciones farmacéuticas son descritas, por ejemplo, en Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

[00075] Algunos ejemplos de sustancias, que pueden servir como portadores o componentes farmacéuticamente aceptables de los mismos, son azúcares, tal como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tal como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tal como carboximetil

celulosa de sodio, etil-celulosa, y metil-celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tal como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, tal como aceite de coco, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de olivo, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles tal como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; ácido algínico; emulsificadores, tal como los TWEENS; agentes humectantes, tal como lauril sulfato de sodio; agentes colorantes; agentes saborizantes; agentes formadores de tabletas, estabilizadores; antioxidantes; conservadores; agua libera de pirógeno; solución salina isotónica; y soluciones amortiguadoras de fosfato.

15 **[00076]** Las composiciones descritas en la presente se proporcionan de manera preferente en forma de dosificación unitaria. Como se usa en la presente, una "forma de dosificación unitaria" es una composición que contiene una cantidad un compuesto o composición que es adecuada para
20 administración a un animal, de manera preferente sujeto mamífero, en una sola dosis, de acuerdo a la buena práctica médica. Sin embargo, la preparación de una forma de dosificación individual o unitaria, no implica que la forma de dosificación sea administrada una vez por día o una vez
25 por curso de terapia. Estas formas de dosificación son

contempladas para ser administradas una vez, dos veces, tres veces o más por día y se pueden administrar como infusión durante un período de tiempo (por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2-6 horas), o administradas como una infusión continua, y se pueden dar más de una vez durante un curso de terapia, aunque una sola administración no se excluye específicamente. El experto reconocerá que la formulación no contempla específicamente el curso completo de terapia y estas decisiones se dejan para aquellos expertos en la técnica del tratamiento antes que la formulación.

[00077] Las composiciones útiles como fue descrito anteriormente pueden ser en cualquiera de una variedad de formas adecuadas para una variedad de rutas para administración, por ejemplo, para administración oral, sublingual, bucal, nasal, rectal, tópica (incluyendo transdérmica e intradérmica), ocular, intracerebral, intracraneal, intratecal, intra-arterial, intravenosa, intramuscular, u otras rutas parentales de administración. El experto apreciará que las composiciones oral y nasal incluyen composiciones que se administran mediante inhalación, y se hacen usando metodologías disponibles. Dependiendo de la ruta particular de administración deseada, una variedad de portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica se puede usar. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, rellenos sólidos o

líquidos, diluyentes, hidrotropias, agentes activos en la superficie, y sustancias de encapsulación. Se pueden incluir materiales farmacéuticamente activos opcionales, que no interfieren sustancialmente con la actividad inhibidora del compuesto o composición. La cantidad del portador empleado en conjuntamente con el compuesto o composición es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para administración por dosis unitaria del compuesto. Las técnicas y composiciones para elaborar formas de dosificación útiles en los métodos descritos en la presente se describen en las siguientes referencias, todas incorporadas como referencia en la presente: Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); y Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004).

[00078] Se pueden usar varias formas de dosificación oral, que incluyen formas sólidas tal como tabletas, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gel sólido y cápsulas de gel líquido), gránulos y polvos a granel. Las tabletas se pueden comprimir, triturados de tableta, revestido entérico, revestido de azúcar, revestido de película, o comprimido múltiple, que contiene aglutinantes adecuados, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo, y agentes de

fusión. Las formas de dosificación oral líquida incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas de gránulos no efervescentes, y preparaciones efervescentes reconstituidas de gránulos efervescentes, que contienen solventes adecuados, conservadores, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes de fusión, agentes colorantes y agentes saborizantes.

[00079] Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de formas de dosificación unitaria para administración peroral son bien conocidos en la técnica. Típicamente como diluyentes inertes, las tabletas comprenden adyuvantes convencionales farmacéuticamente compatibles, tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tal como almidón, gelatina y sacarosa; desintegrantes tal como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tal como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Los deslizantes tal como dióxido de silicio se pueden utilizar para mejorar las características de flujo de la mezcla de polvo. Los agentes colorantes, tal como los tintes FD&C, se pueden adicionar para apariencia. Los edulcorantes y agentes saborizantes, tal como aspartame, sacarina, mentol, hierbabuena, y sabores de fruta, son útiles adyuvantes para tabletas masticables. Las cápsulas típicamente comprenden uno

o más diluyentes sólidos descritos anteriormente. La selección de componentes portadores depende de las consideraciones secundarias similares a sabor, costo, y estabilidad en anaquel, que no son críticas, y se pueden hacer fácilmente por una persona experta en la técnica.

[00080] Las composiciones perorales también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, y similares. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para preparación de estas composiciones son bien conocidos en la técnica. Los componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metil-celulosa, carboximetil-celulosa de sodio, AVICEL RC-591, tragacanto y alginato de sodio; agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polysorbate 80; y conservadores típicos incluyen metil-parabeno y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas perorales también pueden contener uno o más componentes tal como edulcorantes, agentes saborizantes y colorantes descritos anteriormente.

[00081] Estas composiciones también se pueden revestir por métodos convencionales, típicamente con pH o revestimientos dependientes del tiempo, tal que la presente composición se libera en el tracto gastrointestinal en la vecindad de la

aplicación tópica deseada, o en varios tiempos para prolongar la acción deseada. Estas formas de dosificación típicamente incluyen, pero no se limitan a, uno o más de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa, etil-celulosa, revestimientos
5 de Eudragit, ceras y goma laca.

[00082] Las composiciones descritas en la presente pueden incluir opcionalmente otros activos de fármaco.

[00083] Otras composiciones útiles para alcanzar suministro
10 sistémico de los compuestos objetivo incluyen formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Estas composiciones típicamente comprenden uno o más de sustancias rellenas solubles tal como sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tal como acacia, celulosa microcristalina,
15 carboximetil-celulosa e hidroxipropil-metil-celulosa. También se pueden incluir deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes saborizantes descritos anteriormente.

[00084] Una composición líquida, la cual se formula para
20 uso oftálmico tópico, se formula tal que se puede administrar tópicamente a los ojos. La comodidad se puede maximizar tanto como sea posible, aunque algunas veces las consideraciones de la formulación (por ejemplo, estabilidad de fármaco) pueden necesitar menos de la comodidad óptima. En el caso que la
25 comodidad no se pueda maximizar, el líquido se puede formular

tal que el líquido es tolerable para el paciente para uso oftálmico tópico. Adicionalmente, un líquido oftálmicamente aceptable puede ser ya sea empaquetado para uso individual, o contiene un conservador para prevenir contaminación sobre
5 múltiples usos.

[00085] Para aplicación oftálmica, las soluciones o medicamentos se preparan frecuentemente usando una solución salina fisiológica como un vehículo principal. Las soluciones oftálmicas de manera preferente se pueden mantener a un pH
10 confortable con un sistema amortiguador apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservadores, estabilizadores y surfactantes farmacéuticamente aceptables, convencionales.

[00086] Los conservadores que se pueden usar en las
15 composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, PHMB, clorobutanol, timerosal, fenilmercúrico, acetato y nitrato de fenilmercúrico. Un agente tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. De manera similar, varios vehículos útiles se
20 pueden usar en las preparaciones oftálmicas descritas en la presente. Estos vehículos incluyen, pero no están limitados a, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropil-metil-celulosa, poloxámeros, carboximetil-celulosa, hidroxietil-celulosa y agua purificada.

25 **[00087]** Los ajustadores de tonicidad se pueden adicionar

como sea necesario o conveniente. Incluyen, pero no se limitan a, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado.

5 **[00088]** Varios amortiguadores y medios para ajustar el pH se pueden usar mientras que la preparación resultante es oftálmicamente aceptable. Para muchas composiciones, el pH será entre 4 y 9. Por consiguiente, los amortiguadores incluyen amortiguadores de acetato, amortiguadores de
10 citrato, amortiguadores de fosfato y amortiguadores de borato. Los ácidos o bases se pueden usar para ajustar el pH de estas formulaciones como sea necesario.

[00089] Los antioxidantes oftálmicamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, metabisulfito de sodio,
15 tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

[00090] Otros componentes de excipiente, que se pueden incluir en las preparaciones oftálmicas, son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato disódico,
20 aunque otros agentes quelantes también se pueden usar en lugar de o conjuntamente con éste.

[00091] Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, etcétera, que contienen la composición descrita en la presente. Las formulaciones
25 tópicas pueden estar comprendidas en general de un portador

farmacéutico, co-solvente, emulsificador, aumentador de penetración, sistema conservativo, y emoliente.

[00092] Para administración intravenosa, las composiciones descritas en la presente se pueden disolver o dispersar en un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como una solución salina o dextrosa. Los excipientes adecuados se pueden incluir para lograr el pH deseado, incluyendo pero no limitado a NaOH, carbonato de sodio, acetato de sodio, HCl, y ácido cítrico. En varias modalidades, el pH de la composición final varía de 2 a 8, o de manera preferente de 4 a 7. Los excipientes antioxidantes pueden incluir bisulfito de sodio, bisulfito de acetona-sodio, formaldehído sódico, sulfoxilato, tiourea, y EDTA. Otros ejemplos no limitantes de excipientes adecuados encontrados en la composición intravenosa final pueden incluir fosfatos de sodio o potasio, ácido cítrico, ácido tartárico, gelatina, y carbohidratos tal como dextrosa, manitol, y dextrano. Los excipientes aceptables adicionales son descritos en Powell, et al., *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations*, *PDA J Pharm Sci and Tech* **1998**, 52 238-311 and Nema et al., *Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions*, *PDA J Pharm Sci and Tech* **2011**, 65 287-332, ambas de las cuales se incorporan en la presente como referencia en su totalidad. Los agentes antimicrobianos también se pueden incluir para lograr una solución bacteriostática o

fungistática, incluyendo pero no limitado a nitrato fenilmercúrico, timerosal, cloruro de bencetonio, cloruro de benzalconio, fenol, cresol, y clorobutanol.

[00093] Las composiciones para administración intravenosa se pueden proporcionar para los cuidadores en la forma de uno o más sólidos que se reconstituyen con un diluyente adecuado tal como agua estéril, solución salina o dextrosa en agua poco antes de la administración. En otras modalidades, las composiciones se proporcionan en solución lista para administrar parenteralmente. En aun otras modalidades, las composiciones se proporcionan en una solución que se diluye adicionalmente antes de la administración. En modalidades que incluye administrar una combinación de un compuesto descrito en la presente y otro agente, la combinación se puede proporcionar a los cuidadores como una mezcla, o los cuidadores pueden mezclar los dos agentes antes de la administración, o los dos agentes se pueden administrar de manera separada.

[00094] En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos. En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente se pueden administrar o usar en combinación con tratamientos tal como quimioterapia, radiación, y terapias biológicas.

25 Método de Tratamiento

[00095] Algunas modalidades se relacionan a un método para tratar cáncer usando la composición farmacéutica descrita en la presente a un sujeto en necesidad de lo mismo. Algunas modalidades se relacionan a un método para tratar cáncer, que comprende co-administrar un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente y uno o más inhibidores de punto de verificación inmunitarios a un sujeto en necesidad de lo mismo. Algunas modalidades se relacionan a un método para tratar cáncer, que comprende co-administrar un compuesto de la fórmula (I), uno o más inhibidores de punto de verificación inmunitarios, y plinabulina a un sujeto en necesidad de lo mismo. Algunas modalidades se relacionan a un método para tratar cáncer, que comprende co-administrar un compuesto de la fórmula (I) y plinabulina a un sujeto en necesidad de lo mismo. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es tucaresol. En algunas modalidades, el sujeto puede ser un animal, por ejemplo, un mamífero, un humano. En algunas modalidades, el sujeto es un humano.

[00096] Algunas modalidades se relacionan a métodos para proporcionar co-estimulación de la activación de célula T contra cáncer al co-administrar un compuesto de la fórmula (I), uno o más inhibidores de punto de verificación inmunitarios. Algunas modalidades se relacionan a métodos para proporcionar co-estimulación de células aniquiladoras naturales contra cáncer al co-administrar un compuesto de la

fórmula (I), uno o más inhibidores de punto de verificación inmunitarios. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es tucaresol.

5 **[00097]** En algunas modalidades, el cáncer comprende células de cáncer que expresan un ligando de enlace de PD-1. En algunas modalidades, el ligando de enlace de PD-1 es PD-L1. En algunas modalidades, el ligando de enlace de PD-1 es PD-L2.

10 **[00098]** En algunas modalidades, el método para tratar cáncer descrito en la presente además incluye identificar células de cáncer que expresan un ligando de enlace de PD-1. En algunas modalidades, el método para tratar cáncer descrito en la presente además incluye identificar células de cáncer que expresan PD-L1. En algunas modalidades, el método para
15 tratar cáncer descrito en la presente además incluye identificar células de cáncer que expresan PD-L2. En algunas modalidades, el método para tratar cáncer descrito en la presente además incluye identificar células de cáncer que expresan PD-L3 o PD-L4.

20 **[00099]** En algunas modalidades, identificar células de cáncer que expresan un ligando de enlace de PD-1 incluye usar un ensayo para detectar la presencia del ligando de enlace. Los ejemplos de ensayo aplicables incluyen pero no se limitan al equipo PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y PD-L1 IHC 28-8 pharmDx
25 disponible de Dako.

[000100] En algunas modalidades, el cáncer comprende células de cáncer que expresan un ligando de enlace de CTLA-4. En algunas modalidades, el ligando de enlace de CTLA-4 es B7.1 o B7.2.

5 **[000101]** En algunas modalidades, el método para tratar cáncer descrito en la presente además incluye identificar células de cáncer que expresan un ligando de enlace de CTLA-4. En algunas modalidades, el método para tratar cáncer descrito en la presente además incluye identificar células de
10 cáncer que expresan B7.1 o B7.2.

[000102] En algunas modalidades, el inhibidor de punto de verificación inmunitario es nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, ipilimumab, dacarbazina, BMS 936559, atezolizumab, durvalimumab, o cualquiera de las combinaciones
15 de esto.

[000103] En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de ovárico,
20 cáncer cervical, melanoma, glioblastoma, mieloma, linfoma, o leucemia. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma de célula renal, melanoma maligno, cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), cáncer de ovario, linfoma de Hodgkin o carcinoma de célula escamosa. En algunas modalidades, el
25 cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de colon,

cáncer rectal, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, melanoma, leucemia, cáncer de ovario, cáncer gástrico, carcinoma de célula renal, cáncer de hígado, cáncer pancreático, linfomas y mieloma. En algunas modalidades, el
5 cáncer es un tumor sólido o cáncer hematológico.

[000104] En algunas modalidades, el cáncer no tiene cualquiera de las células que expresan PD-1, PD-L1, o PD-L2 a niveles detectables.

[000105] En algunas modalidades, la combinación de un
10 compuesto de la fórmula (I) y el inhibidor PD-1 (o inhibidor PD-L1/inhibidor PD-L2) exhibe mejor perfil de seguridad y menor toxicidad que la combinación del inhibidor CTLA-4 y PD-1 (o inhibidor PD-L1/inhibidor PD-L2). En algunas modalidades, el índice terapéutico para la combinación de un
15 compuesto de la fórmula (I) y el inhibidor PD-1 (o inhibidor PD-L1/inhibidor PD-L2) es mayor que el índice terapéutico de la combinación del inhibidor CTLA-4 y PD-1 (o inhibidor PD-L1/inhibidor PD-L2). En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es tucaresol.

20 **[000106]** Algunas modalidades se relacionan a un método para interrumpir la vasculatura tumoral asociada con cáncer en un sujeto que comprende co-administrar al sujeto un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente y plinabulina. En algunas modalidades, el método para interrumpir la
25 vasculatura tumoral asociada con cáncer además incluye

administrar uno o más inhibidores de punto de verificación inmunitarios. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es tucaresol.

5 **[000107]** Varios cánceres están asociados a la formación de la vasculatura tumoral. En algunas modalidades, el cáncer es el cáncer seleccionado del grupo que consiste de melanoma, un cáncer pancreático, un adenocarcinoma colorrectal, un tumor de cerebro, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, cáncer de próstata metastático
10 refractaria de hormona, cáncer de mama metastático, cáncer de pulmón de célula no pequeña, carcinoma de célula renal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de tiroides anaplásico.

[000108] Algunas modalidades incluyen co-administrar una
15 composición, y/o composición farmacéutica descrita en la presente, con un medicamento adicional. Por ejemplo, como se describe anteriormente, algunas modalidades incluyen co-administrar un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente con uno o más inhibidores de punto de verificación
20 inmunitarios, algunas modalidades incluyen co-administrar un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente con uno o más inhibidores de punto de verificación inmunitarios y plinabulina, y algunas modalidades incluyen co-administrar un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente con
25 plinabulina. En algunas modalidades, el compuesto de la

fórmula (I) es tucaresol. Por "co-administración", se propone que los dos o más agentes se administren de tal manera que la administración de uno o más agentes tenga un efecto en la eficacia y/o seguridad del uno o más de otros agentes, con respecto a cuándo o como se administren actualmente. En una 5 modalidad, los agentes se administran de manera simultánea. En una modalidad, la administración en combinación se realiza al combinar los agentes en una sola forma de dosificación. En otra modalidad, los agentes se administran de manera 10 secuencial. En una modalidad los agentes se administran a través de la misma ruta, tal como oralmente o de manera intravenosa. En otra modalidad, los agentes se administran a través de diferentes rutas, tal como una que es administrada oralmente y otra que es administrada *i.v.* En algunas 15 modalidades, el período de tiempo entre administración de uno o más agentes y administración del co-administrado de uno o más agentes puede ser aproximadamente 5min, 10 min, 20 min, 30min, 40min, 50min, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 5 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas, 24 20 horas, 36 horas, 48 horas, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 14 días, 21 días, 28 días, o 30 días. En algunas modalidades, el período de tiempo entre administración de uno o más agentes y la administración del uno o más agentes co-administrados puede estar en el 25 intervalo de aproximadamente 1 min-5min, 1min-10min, 1min-

20min, 1min-30min, 1min-40min, 1min-50min, 1min-1h, 1min-2h,
 1min-4h, 1min-6h, 1min-8h, 1min-10h, 1min-12 h, 1min-24h,
 1min-36h, 1min-48h, 1min-60h, 1min-72h, 5 min-10min, 5min-
 20min, 5min-30min, 5min-40min, 5 min-50min, 5min-1h, 5min-2h,
 5min-4h, 5min-6h, 5min-8h, 5min-10h, 5min-12 h, 5min-24h,
 5min-36h, 5min-48h, 5min-60h, 5min-72h, 10min-20min, 10min-
 30min, 10min-40min, 10min-50min, 10min-1h, 10min-2h, 10min-
 4h, 10min-6h, 10min-8h, 10min-10h, 10min-12 h, 10min-24h,
 10min-36h, 10min-48h, 10min-60h, 10min-72h, 30 min-40min,
 30min-50min, 30min-1h, 30min-2h, 30min-4h, 30min-6h, 30min-
 8h, 30min-10h, 30min-12 h, 30min-24h, 30min-36h, 30min-48h,
 30min-60h, 30min-72h, 1h-2h, 1h-4h, 1h-6h, 1h-8h, 1h-10h, 1h-
 12 h, 1h-24h, 1h-36h, 1h-48h, 1h-60h, 1h-72h, 6h-8h, 6h-10h,
 6h-12 h, 6h-24h, 6h-36h, 6h-48h, 6h-60h, 6h-72h, 12h-24h,
 12h-36h, 12h-48h, 12h-60h, o 12h-72h.

[000109] La dosis actual de los compuestos activos descritos
 en la presente depende del compuesto específico, y en la
 condición que es tratada; la selección de la dosis apropiada
 está bien dentro del conocimiento del experto en la técnica.
 En algunas modalidades, el método descrito en la presente
 comprende administrar el compuesto de la fórmula (I) a una
 dosis en el intervalo de aproximadamente 0.01 mg/kg a
 aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal, de
 aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso
 corporal, de aproximadamente 0.25 mg/kg a aproximadamente 120

mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 70 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1.0 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1.0 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 2.0 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 3.0 mg/kg a aproximadamente 12 mg/kg de peso corporal, o de aproximadamente 5.0 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. En algunas modalidades, el método descrito en la presente comprende administrar el compuesto de la fórmula (I) a una dosis en el intervalo de 0.5-1, 0.5-2, 0.5-3, 0.5-4, 0.5-5, 0.5-6, 0.5-7, 0.5-8, 0.5-9, 0.5-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 2.5-5, 2.5-10, 2.5-20, 2.5-30, 2.5-40, 2.5-50, 2.5-60, 2.5-70, 2.5-80, 2.5-90, 2.5-100, 3-5, 3-10, 3-20, 3-30, 3-40, 3-50, 3-60, 3-70, 3-80, 3-90, 3-100, 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-60, 5-70, 5-80, 5-90, 5-100, 7.5-10, 7.5-20, 7.5-30, 7.5-40, 7.5-50, 7.5-60, 7.5-70, 7.5-80, 7.5-90, 7.5-100, 10-10, 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-150, 10-200, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-300, 60-80, 60-100, 60-150, 60-200, 70-100, 70-

150, 70-200, 70-250, 70-300, 80-100, 80-150, 80-200, 80-250, 80-300, 90-100, 90-150, 90-200, 90-250, 90-300, 90-350, 90-400, 100-150, 100-200, 100-250, 100-300, 100-350, o 100-400 mg/kg de peso corporal. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente se puede administrar a una dosis de aproximadamente 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22.5, 25, 27.5, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100 mg/kg de peso corporal. En algunas modalidades, el método descrito en la presente comprende administrar el compuesto de la fórmula (I) a una dosis de aproximadamente 3 mg/kg. En algunas modalidades, el método descrito en la presente comprende administrar el compuesto de la fórmula (I) a una dosis de aproximadamente 3 mg/kg cada tres semanas para un total de cuatro dosis. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es tucaresol.

[000110] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, tucaresol) se administra a una cantidad de aproximadamente 0.5-1, 0.5-2, 0.5-3, 0.5-4, 0.5-5, 0.5-6, 0.5-7, 0.5-8, 0.5-9, 0.5-10, 2.5-3, 2.5-4, 2.5-5, 2.5-6, 2.5-7, 2.5-8, 2.5-9, 2.5-10, 3-10, 5-10, 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 2.5-10, 2.5-20, 2.5-30, 2.5-40, 2.5-50, 2.5-60, 2.5-70, 2.5-80, 2.5-90, 2.5-100, 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-60, 5-70, 5-80, 5-90, 5-100,

7.5-10, 7.5-20, 7.5-30, 7.5-40, 7.5-50, 7.5-60, 7.5-70, 7.5-
 80, 7.5-90, 7.5-100, 10-10, 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-
 60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-150, 10-200, 20-30, 20-
 40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-150, 20-
 200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-
 150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 40-
 150, 40-200, 40-300, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 50-
 150, 50-200, 50-250, 50-300, 60-80, 60-100, 60-150, 60-200,
 70-100, 70-150, 70-200, 70-250, 70-300, 70-500, 70-750, 70-
 1000, 70-1500, 70-2000, 70-3000, 80-100, 80-150, 80-200, 80-
 250, 80-300, 80-500, 80-750, 80-1000, 80-1500, 80-2000, 80-
 3000, 90-100, 90-150, 90-200, 90-250, 90-300, 90-350, 90-400,
 90-500, 90-750, 90-1000, 90-1500, 90-2000, 90-3000, 100-150,
 100-200, 100-250, 100-300, 100-350, 100-400, 100-500, 100-
 600, 100-700, 100-800, 100-900, 100-1000, 100-1500, 100-2000,
 100-2500, 100-3000, 100-3500, 100-4000, 200-500, 200-700,
 200-1000, 200-1500, 200-2000, 200-2500, 200-3000, 200-3500,
 200-4000, 500-1000, 500-1500, 500-2000, 500-2500, 500-3000,
 500-3500, o 500-4000 mg por dosis. En algunas modalidades, el
 compuesto de la fórmula (I) se administra a una cantidad de
 aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9,
 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75,
 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 12.5, 15,
 17.5, 20, 22.5, 25, 27.5, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100,
 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700,

750, 800, 850, 900, 1000, 1100, 1200, 1250, 1300, 1400, 1500,
 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500,
 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500,
 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500,
 5 4600, 4700, 4800, 4900, o 5000 mg por dosis. En algunas
 modalidades, el compuesto de la fórmula (I) se administra a
 una cantidad de aproximadamente 25 mg, 50 mg, o 100 mg por
 dosis.

[000111] En algunas modalidades, el método descrito en la
 10 presente comprende administrar uno o más inhibidores de punto
 de verificación a una dosis en el intervalo de
 aproximadamente 0.5-1, 0.5-2, 0.5-3, 0.5-4, 0.5-5, 0.5-6,
 0.5-7, 0.5-8, 0.5-9, 0.5-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-
 8, 1-9, 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90,
 15 1-100, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-20, 2-30,
 2-40, 2-50, 2-60, 2-70, 2-80, 2-90, 2-100, 2.5-3, 2.5-3.5,
 2.5-4, 2.5-5, 2.5-6, 2.5-7, 2.5-9, 2.5-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-
 7, 3-8, 3-9, 3-10, 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-60, 5-70,
 5-80, 5-90, 5-100, 7.5-10, 7.5-20, 7.5-30, 7.5-40, 7.5-50,
 20 7.5-60, 7.5-70, 7.5-80, 7.5-90, 7.5-100, 10-10, 10-20, 10-30,
 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-150, 10-
 200, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100,
 20-150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-
 100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-
 25 100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-

100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-300, 60-80, 60-100, 60-150,
 60-200, 70-100, 70-150, 70-200, 70-250, 70-300, 80-100, 80-
 150, 80-200, 80-250, 80-300, 90-100, 90-150, 90-200, 90-250,
 90-300, 90-350, 90-400, 100-150, 100-200, 100-250, 100-300,
 5 100-350, o 100-400 mg/kg del peso corporal. En algunas
 modalidades, el método descrito en la presente comprende
 administrar uno o más inhibidores de punto verificación a una
 dosis de aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7,
 0.8, 0.9, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25,
 10 3.5, 3.75, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5,
 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 22.5, 25, 27.5, 30, 40, 50, 60, 70,
 80, 90 o 100 mg/kg del peso corporal.

[000112] En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de
 punto de verificación se administran a una cantidad de
 15 aproximadamente 0.5-1, 0.5-2, 0.5-3, 0.5-4, 0.5-5, 0.5-6,
 0.5-7, 0.5-8, 0.5-9, 0.5-10, 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-
 60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 1-150, 1-200, 1-250, 1-300, 1-
 500, 2.5-3, 2.5-4, 2.5-5, 2.5-6, 2.5-7, 2.5-8, 2.5-9, 2.5-10,
 2.5-20, 2.5-30, 2.5-40, 2.5-50, 2.5-60, 2.5-70, 2.5-80, 2.5-
 20 90, 2.5-100, 2.5-200, 2.5-250, 2.5-300, 2.5-500, 3-10, 3-20,
 3-30, 3-40, 3-50, 3-60, 3-70, 3-80, 3-90, 3-100, 3-200, 3-
 250, 3-300, 3-500, 5-10, 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-60,
 5-70, 5-80, 5-90, 5-100, 7.5-10, 7.5-20, 7.5-30, 7.5-40, 7.5-
 50, 7.5-60, 7.5-70, 7.5-80, 7.5-90, 7.5-100, 10-10, 10-20,
 25 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-

150, 10-200, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90,
 20-100, 20-150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80,
 30-90, 30-100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80,
 40-90, 40-100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-60, 50-70, 50-80,
 50-90, 50-100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-300, 60-80, 60-100,
 60-150, 60-200, 70-100, 70-150, 70-200, 70-250, 70-300, 70-
 500, 70-750, 70-1000, 70-1500, 70-2000, 70-3000, 80-100, 80-
 150, 80-200, 80-250, 80-300, 80-500, 80-750, 80-1000, 80-
 1500, 80-2000, 80-3000, 90-100, 90-150, 90-200, 90-250, 90-
 300, 90-350, 90-400, 90-500, 90-750, 90-1000, 90-1500, 90-
 2000, 90-3000, 100-150, 100-200, 100-250, 100-300, 100-350,
 100-400, 100-500, 100-600, 100-700, 100-800, 100-900, 100-
 1000, 100-1500, 100-2000, 100-2500, 100-3000, 100-3500, 100-
 4000, 200-500, 200-700, 200-1000, 200-1500, 200-2000, 200-
 2500, 200-3000, 200-3500, 200-4000, 500-1000, 500-1500, 500-
 2000, 500-2500, 500-3000, 500-3500, o 500-4000 mg por dosis.
 En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de punto de
 verificación se administran a una cantidad de aproximadamente
 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 25,
 27, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95,
 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 250,
 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100,
 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, o 2000 mg por
 dosis.

[000113] En algunas modalidades, el método descrito en la

presenta comprende administrar un inhibidor de PD-1 a una
 dosis en el intervalo de aproximadamente 0.5-1, 0.5-2, 0.5-3,
 0.5-4, 0.5-5, 0.5-6, 0.5-7, 0.5-8, 0.5-9, 0.5-10, 1-2, 1-3,
 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50,
 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8,
 2-9, 2-10, 2-20, 2-30, 2-40, 2-50, 2-60, 2-70, 2-80, 2-90, 2-
 100, 2.5-3, 2.5-3.5, 2.5-4, 2.5-5, 2.5-6, 2.5-7, 2.5-9, 2.5-
 10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 5-10, 5-20, 5-30, 5-
 40, 5-50, 5-60, 5-70, 5-80, 5-90, 5-100, 7.5-10, 7.5-20, 7.5-
 30, 7.5-40, 7.5-50, 7.5-60, 7.5-70, 7.5-80, 7.5-90, 7.5-100,
 10-10, 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-
 90, 10-100, 10-150, 10-200, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-
 70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-
 60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-
 60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-
 60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-
 300, 60-80, 60-100, 60-150, 60-200, 70-100, 70-150, 70-200,
 70-250, 70-300, 80-100, 80-150, 80-200, 80-250, 80-300, 90-
 100, 90-150, 90-200, 90-250, 90-300, 90-350, 90-400, 100-150,
 100-200, 100-250, 100-300, 100-350, o 100-400 mg/kg del peso
 corporal. En algunas modalidades, el método descrito en la
 presente comprende administrar el inhibidor de PD-1 a una
 dosis de aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7,
 0.8, 0.9, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25,
 3.5, 3.75, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5,

10, 12.5, 15, 17.5, 20, 22.5, 25, 27.5, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 mg/kg del peso corporal. En algunas modalidades, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 3 mg/kg. En algunas modalidades, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 2 mg/kg.

5 **[000114]** En algunas modalidades, el PD-1 inhibidor se administra a una cantidad de aproximadamente 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 1-150, 1-200, 1-250, 1-300, 1-500, 2.5-3, 2.5-4, 2.5-5, 2.5-6, 2.5-7, 2.5-8, 2.5-9, 2.5-10, 2.5-20, 2.5-30, 2.5-40, 2.5-50, 2.5-60, 2.5-70, 2.5-80, 2.5-90, 2.5-100, 2.5-200, 2.5-250, 2.5-300, 2.5-500, 3-10, 3-20, 3-30, 3-40, 3-50, 3-60, 3-70, 3-80, 3-90, 3-100, 3-200, 3-250, 3-300, 3-500, 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-60, 5-70, 5-80, 5-90, 5-100, 7.5-10, 7.5-20, 7.5-30, 7.5-40, 7.5-50, 7.5-60, 7.5-70, 7.5-80, 7.5-90, 7.5-100, 10-10, 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-150, 10-200, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-300, 60-80, 60-100, 60-150, 60-200, 70-100, 70-150, 70-200, 70-250, 70-300, 70-500, 70-750, 70-1000, 70-1500, 70-2000, 70-3000, 80-100, 80-150, 80-200, 80-250, 80-300, 80-500, 80-750, 80-1000, 80-1500, 80-2000, 80-3000, 90-100, 90-

10
15
20
25

150, 90-200, 90-250, 90-300, 90-350, 90-400, 90-500, 90-750,
 90-1000, 90-1500, 90-2000, 90-3000, 100-150, 100-200, 100-
 250, 100-300, 100-350, 100-400, 100-500, 100-600, 100-700,
 100-800, 100-900, 100-1000, 100-1500, 100-2000, 100-2500,
 5 100-3000, 100-3500, 100-4000, 200-500, 200-700, 200-1000,
 200-1500, 200-2000, 200-2500, 200-3000, 200-3500, 200-4000,
 500-1000, 500-1500, 500-2000, 500-2500, 500-3000, 500-3500, o
 500-4000 mg por dosis. En algunas modalidades, el inhibidor
 PD-1 se administra a una cantidad de aproximadamente 10-30,
 10 10-50, 10-80, 10-100, 10-125, 10-150, 10-175, 10-200, 10-250,
 10-300, 10-400, 20-50, 20-100, 20-125, 20-150, 20-175, 20-
 200, 20-250, 20-300, 20-400, 30-50, 30-80, 30-100, 30-125,
 30-150, 30-175, 30-200, 30-250, 30-300, 30-400, 40-50, 40-80,
 40-100, 40-125, 40-150, 40-175, 40-200, 40-250, 40-300, 40-
 15 400, 50-80, 50-100, 50-125, 50-150, 50-175, 50-200, 50-250,
 50-300, o 50-400 mg por dosis.

[000115] En algunas modalidades, el método descrito en la
 presente comprende administrar un inhibidor de PD-L1 a una
 dosis en el intervalo de aproximadamente 0.5-1, 0.5-2, 0.5-3,
 20 0.5-4, 0.5-5, 0.5-6, 0.5-7, 0.5-8, 0.5-9, 0.5-10, 1-2, 1-3,
 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50,
 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8,
 2-9, 2-10, 2-20, 2-30, 2-40, 2-50, 2-60, 2-70, 2-80, 2-90, 2-
 100, 2.5-3, 2.5-3.5, 2.5-4, 2.5-5, 2.5-6, 2.5-7, 2.5-9, 2.5-
 25 10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 5-10, 5-20, 5-30, 5-

40, 5-50, 5-60, 5-70, 5-80, 5-90, 5-100, 7.5-10, 7.5-20, 7.5-30, 7.5-40, 7.5-50, 7.5-60, 7.5-70, 7.5-80, 7.5-90, 7.5-100, 10-10, 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-150, 10-200, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-300, 60-80, 60-100, 60-150, 60-200, 70-100, 70-150, 70-200, 70-250, 70-300, 80-100, 80-150, 80-200, 80-250, 80-300, 90-100, 90-150, 90-200, 90-250, 90-300, 90-350, 90-400, 100-150, 100-200, 100-250, 100-300, 100-350, o 100-400 mg/kg del peso corporal. En algunas modalidades, el método descrito en la presente comprende administrar el inhibidor de PD-L1 a una dosis de aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 22.5, 25, 27.5, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 mg/kg del peso corporal.

[000116] En algunas modalidades, el inhibidor PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) se administra a una cantidad de aproximadamente 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 1-150, 1-200, 1-250, 1-300, 1-500, 2.5-3, 2.5-4, 2.5-5, 2.5-6, 2.5-7, 2.5-8, 2.5-9, 2.5-10, 2.5-20, 2.5-30, 2.5-40, 2.5-50, 2.5-60, 2.5-70, 2.5-80, 2.5-90, 2.5-

100, 2.5-200, 2.5-250, 2.5-300, 2.5-500, 3-10, 3-20, 3-30, 3-
 40, 3-50, 3-60, 3-70, 3-80, 3-90, 3-100, 3-200, 3-250, 3-300,
 3-500, 5-10, 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-60, 5-70, 5-80,
 5-90, 5-100, 7.5-10, 7.5-20, 7.5-30, 7.5-40, 7.5-50, 7.5-60,
 5 7.5-70, 7.5-80, 7.5-90, 7.5-100, 10-10, 10-20, 10-30, 10-40,
 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-150, 10-200,
 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-
 150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-
 100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-
 10 100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-
 100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-300, 60-80, 60-100, 60-150,
 60-200, 70-100, 70-150, 70-200, 70-250, 70-300, 70-500, 70-
 750, 70-1000, 70-1500, 70-2000, 70-3000, 80-100, 80-150, 80-
 200, 80-250, 80-300, 80-500, 80-750, 80-1000, 80-1500, 80-
 15 2000, 80-3000, 90-100, 90-150, 90-200, 90-250, 90-300, 90-
 350, 90-400, 90-500, 90-750, 90-1000, 90-1500, 90-2000, 90-
 3000, 100-150, 100-200, 100-250, 100-300, 100-350, 100-400,
 100-500, 100-600, 100-700, 100-800, 100-900, 100-1000, 100-
 1500, 100-2000, 100-2500, 100-3000, 100-3500, 100-4000, 200-
 20 500, 200-700, 200-1000, 200-1500, 200-2000, 200-2500, 200-
 3000, 200-3500, 200-4000, 500-1000, 500-1500, 500-2000, 500-
 2500, 500-3000, 500-3500, o 500-4000 mg por dosis. En algunas
 modalidades, el inhibidor PD-L1 se administra a una cantidad
 de aproximadamente 500-1500, 600-1500, 700-1500, 800-1500,
 25 900-1500, 1000-1500, o 1100-1300 mg por dosis. En algunas

modalidades, el inhibidor PD-L1 se administra a una cantidad de aproximadamente 1200 mg por dosis.

[000117] En algunas modalidades, el método descrito en la presente comprende administrar el inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab) a una dosis en el intervalo de aproximadamente 0.5-1, 0.5-2, 0.5-3, 0.5-4, 0.5-5, 0.5-6, 0.5-7, 0.5-8, 0.5-9, 0.5-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-20, 2-30, 2-40, 2-50, 2-60, 2-70, 2-80, 2-90, 2-100, 2.5-3, 2.5-3.5, 2.5-4, 2.5-5, 2.5-6, 2.5-7, 2.5-9, 2.5-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-60, 5-70, 5-80, 5-90, 5-100, 7.5-10, 7.5-20, 7.5-30, 7.5-40, 7.5-50, 7.5-60, 7.5-70, 7.5-80, 7.5-90, 7.5-100, 10-10, 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-150, 10-200, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-300 mg/kg del peso corporal. En algunas modalidades, el método descrito en la presente comprende administrar el inhibidor de CTLA-4 a una dosis de aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 12.5, 15,

17.5, 20, 22.5, 25, 27.5, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 mg/kg del peso corporal. En algunas modalidades, el inhibidor de CTLA-4 se administra a una dosis de aproximadamente 3 mg/kg. En algunas modalidades, el inhibidor de CTLA-4 se administra a una dosis de menor que 3 mg/kg. En algunas modalidades, el inhibidor de CTLA-4 se administra a una dosis de aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, o 2.5 mg/kg.

[000118] En algunas modalidades, el inhibidor CTLA-4 se administra a una cantidad de aproximadamente 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 1-150, 1-200, 1-250, 1-300, 1-500, 2.5-3, 2.5-4, 2.5-5, 2.5-6, 2.5-7, 2.5-8, 2.5-9, 2.5-10, 2.5-20, 2.5-30, 2.5-40, 2.5-50, 2.5-60, 2.5-70, 2.5-80, 2.5-90, 2.5-100, 2.5-200, 2.5-250, 2.5-300, 2.5-500, 3-10, 3-20, 3-30, 3-40, 3-50, 3-60, 3-70, 3-80, 3-90, 3-100, 3-200, 3-250, 3-300, 3-500, 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-60, 5-70, 5-80, 5-90, 5-100, 7.5-10, 7.5-20, 7.5-30, 7.5-40, 7.5-50, 7.5-60, 7.5-70, 7.5-80, 7.5-90, 7.5-100, 10-10, 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-150, 10-200, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-300, 60-80, 60-100, 60-150, 60-200, 70-100, 70-150, 70-200, 70-250, 70-300, 70-500, 70-750, 70-1000, 70-1500, 70-

2000, 70-3000, 80-100, 80-150, 80-200, 80-250, 80-300, 80-500, 80-750, 80-1000, 80-1500, 80-2000, 80-3000, 90-100, 90-150, 90-200, 90-250, 90-300, 90-350, 90-400, 90-500, 90-750, 90-1000, 90-1500, 90-2000, 90-3000, 100-150, 100-200, 100-250, 100-300, 100-350, 100-400, 100-500, 100-600, 100-700, 100-800, 100-900, 100-1000, 100-1500, 100-2000, 100-2500, 100-3000, 100-3500, 100-4000, 200-500, 200-700, 200-1000, 200-1500, 200-2000, 200-2500, 200-3000, 200-3500, 200-4000, 500-1000, 500-1500, 500-2000, 500-2500, 500-3000, 500-3500, o 500-4000 mg por dosis. En algunas modalidades, el inhibidor CTLA-4 se administra a una cantidad de aproximadamente 10-30, 10-50, 10-80, 10-100, 10-125, 10-150, 10-175, 10-200, 10-250, 10-300, 10-400, 20-50, 20-100, 20-125, 20-150, 20-175, 20-200, 20-250, 20-300, 20-400, 30-50, 30-80, 30-100, 30-125, 30-150, 30-175, 30-200, 30-250, 30-300, 30-400, 40-50, 40-80, 40-100, 40-125, 40-150, 40-175, 40-200, 40-250, 40-300, 40-400, 50-80, 50-100, 50-125, 50-150, 50-175, 50-200, 50-250, 50-300, o 50-400 mg por dosis.

[000119] En algunas modalidades, el programa de tratamiento incluye la co-administración del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, tucaresol) y uno o más inhibidores de punto de verificación (por ejemplo, inhibidor PD-1/inhibidor PD-L1 y inhibidor CTLA-4) una vez cada 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, u 8 semanas. En algunas modalidades, el programa de

tratamiento incluye la co-administración del compuesto de la fórmula (I) y uno o más inhibidores de punto de verificación una vez cada 2 semanas o 3 semanas. En algunas modalidades, el programa de tratamiento incluye la co-administración del compuesto de la fórmula (I) y uno o más inhibidores de punto de verificación dos veces cada 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, u 8 semanas. En algunas modalidades, el programa de tratamiento incluyen la co-administración de un agente quimioterapéutico y plinabulina una vez cada 1 semana en un ciclo de tratamiento de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, u 8 semanas. En algunas modalidades, el programa de tratamiento incluye la co-administración del compuesto de la fórmula (I) y uno o más inhibidores de punto de verificación dos veces cada 1 semana en un ciclo de tratamiento de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, u 8 semanas. En algunas modalidades, el programa de tratamiento incluye la co-administración del compuesto de la fórmula (I) y uno o más inhibidores de punto de verificación tres veces cada 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, u 8 semanas. En algunas modalidades, el programa de tratamiento incluye la co-administración del compuesto de la fórmula (I) y uno o más inhibidores de punto de verificación cuatro veces cada 1 semana, 2 semanas, 3

semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, u 8
semanas. En algunas modalidades, el programa de tratamiento
incluye la co-administración del compuesto de la fórmula (I)
y uno o más inhibidores de punto de verificación cinco veces
5 cada 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6
semanas, 7 semanas, u 8 semanas. En algunas modalidades, el
programa de tratamiento incluye la co-administración del
compuesto de la fórmula (I) y uno o más inhibidores de punto
de verificación seis veces cada 1 semana, 2 semanas, 3
10 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, u 8
semanas. En algunas modalidades, el programa de tratamiento
incluye la co-administración del compuesto de la fórmula (I)
y uno o más inhibidores de punto de verificación diario cada
1 semana, 2 semanas, 3 semanas, o 4 semanas. En algunas
15 modalidades, la co-administración del compuesto de la fórmula
(I) y uno o más inhibidores de punto de verificación incluyen
administrar el compuesto de la fórmula (I) antes de
administrar el uno o más inhibidores de punto de
verificación. En algunas modalidades, el programa de
20 tratamiento incluye la co-administración del compuesto de la
fórmula (I) y uno o más inhibidores de punto de verificación
1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 veces por día. En algunas modalidades,
el programa de tratamiento incluye la co-administración del
compuesto de la fórmula (I) y uno o más inhibidores de punto
25 de verificación una vez cada 2, 3, 4, 5, o 6 días.

[000120] En algunas modalidades, la co-administración del compuesto de la fórmula (I) y uno o más inhibidores de punto de verificación incluye administrar el compuesto de la fórmula (I) después de administrar el uno o más inhibidores de punto de verificación. En algunas modalidades, la co-administración del compuesto de la fórmula (I) y uno o más inhibidores de punto de verificación incluye administrar el compuesto de la fórmula (I) concurrentemente con el uno o más inhibidores de punto de verificación. Cuando más de uno de los inhibidores de punto de verificación se administran, los dos inhibidores de punto de verificación se pueden administrar de manera separada o concurrentemente.

[000121] En algunas modalidades, cuando el compuesto de la fórmula (I) se administra antes de que se administren uno o más inhibidores de punto de verificación, el uno o más inhibidores de punto de verificación se pueden administrar aproximadamente 1 min, 5min, 10 min, 15 min, 20 min, 25 min, 30 min, 1h, 1.5h, 2h, 2.5h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, o 12h después de la administración del compuesto de la fórmula (I). En algunas modalidades, se administran el uno o más inhibidores de punto de verificación en menos de aproximadamente 1 min, 5min, 10 min, 15 min, 20 min, 25 min, 30 min, 1h, 1.5h, 2h, 2.5h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 13h, 14h, 15h, 16h, 17h, 18h, 19h, 20h, 21h, 22h, 23h, o 24h después de la administración del compuesto de la

fórmula (I). En algunas modalidades, se administran el uno o más inhibidores de punto de verificación en más de aproximadamente 1 min, 5min, 10 min, 15 min, 20 min, 25 min, 30 min, 1h, 1.5h, 2h, 2.5h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 13h, 14h, 15h, 16h, 17h, 18h, 19h, 20h, 21h, 22h, 23h, o 24h después de la administración del compuesto de la fórmula (I). En algunas modalidades, se administran el uno o más inhibidores de punto de verificación en aproximadamente 1min-5min, 1min-10min, 1min-15min, 1min-20min, 1 min-25min, 1 min-30min, 0.25h-0.5h, 0.25-0.75h, 0.25-1h, 0.5h-1h, 0.5h-2h, 0.5h-2.5h, 1h-2h, 1h-3h, 1h-5h después de la administración del compuesto de la fórmula (I). En algunas modalidades, se administran el uno o más inhibidores de punto de verificación en aproximadamente 1 min-5min, 1min-10min, 1min-20min, 1min-30min, 1min-40min, 1min-50min, 1min-1h, 1min-2h, 1min-4h, 1min-6h, 1min-8h, 1min-10h, 1min-12 h, 1min-24h, 1min-36h, 1min-48h, 1min-60h, 1min-72h, 5 min-10min, 5min-20min, 5min-30min, 5min-40min, 5 min-50min, 5min-1h, 5min-2h, 5min-4h, 5min-6h, 5min-8h, 5min-10h, 5min-12 h, 5min-24h, 5min-36h, 5min-48h, 5min-60h, 5min-72h, 10min-20min, 10min-30min, 10min-40min, 10min-50min, 10min-1h, 10min-2h, 10min-4h, 10min-6h, 10min-8h, 10min-10h, 10min-12 h, 10min-24h, 10min-36h, 10min-48h, 10min-60h, 10min-72h, 30 min-40min, 30min-50min, 30min-1h, 30min-2h, 30min-4h, 30min-6h, 30min-8h, 30min-10h, 30min-12 h, 30min-24h, 30min-36h, 30min-48h,

30min-60h, 30min-72h, 1h-2h, 1h-4h, 1h-6h, 1h-8h, 1h-10h, 1h-12 h, 1h-24h, 1h-36h, 1h-48h, 1h-60h, 1h-72h, 6h-8h, 6h-10h, 6h-12 h, 6h-24h, 6h-36h, 6h-48h, 6h-60h, 6h-72h, 12h-24h, 12h-36h, 12h-48h, 12h-60h, or 12h-72h después de la administración del compuesto de la fórmula (I).

[000122] En algunas modalidades, cuando se administran el uno o más inhibidores de punto de verificación antes de que se administre el compuesto de la fórmula (I), se administran el uno o más inhibidores de punto de verificación aproximadamente 1min-5min, 1min-10min, 1min-15min, 1min-20min, 1 min-25min, 1 min-30min, 0.25h-0.5h, 0.25-0.75h, 0.25-1h, 0.5h-1h, 0.5h-2h, 0.5h-2.5h, 1h-2h, 1h-3h, o 1h-5h antes de la administración del compuesto de la fórmula (I). En algunas modalidades, se administran el uno o más inhibidores de punto de verificación aproximadamente 1 min, 5min, 10 min, 15 min, 20 min, 25 min, 30 min, 1h, 1.5h, 2h, 2.5h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, o 12h antes de la administración del compuesto de la fórmula (I). En algunas modalidades, se administran el uno o más inhibidores de punto de verificación menos de aproximadamente 1 min, 5min, 10 min, 15 min, 20 min, 25 min, 30 min, 1h, 1.5h, 2h, 2.5h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 13h, 14h, 15h, 16h, 17h, 18h, 19h, 20h, 21h, 22h, 23h, o 24h antes de la administración del compuesto de la fórmula (I). En algunas modalidades, se administran el uno o más inhibidores de punto

de verificación más de apropiadamente 1 min, 5min, 10 min, 15 min, 20 min, 25 min, 30 min, 1h, 1.5h, 2h, 2.5h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 13h, 14h, 15h, 16h, 17h, 18h, 19h, 20h, 21h, 22h, 23h, o 24h antes de la administración del compuesto de la fórmula (I). En algunas modalidades, se administran el uno o más inhibidores de punto de verificación en aproximadamente 1 min-5min, 1min-10min, 1min-20min, 1min-30min, 1min-40min, 1min-50min, 1min-1h, 1min-2h, 1min-4h, 1min-6h, 1min-8h, 1min-10h, 1min-12 h, 1min-24h, 1min-36h, 1min-48h, 1min-60h, 1min-72h, 5 min-10min, 5min-20min, 5min-30min, 5min-40min, 5 min-50min, 5min-1h, 5min-2h, 5min-4h, 5min-6h, 5min-8h, 5min-10h, 5min-12 h, 5min-24h, 5min-36h, 5min-48h, 5min-60h, 5min-72h, 10min-20min, 10min-30min, 10min-40min, 10min-50min, 10min-1h, 10min-2h, 10min-4h, 10min-6h, 10min-8h, 10min-10h, 10min-12 h, 10min-24h, 10min-36h, 10min-48h, 10min-60h, 10min-72h, 30 min-40min, 30min-50min, 30min-1h, 30min-2h, 30min-4h, 30min-6h, 30min-8h, 30min-10h, 30min-12 h, 30min-24h, 30min-36h, 30min-48h, 30min-60h, 30min-72h, 1h-2h, 1h-4h, 1h-6h, 1h-8h, 1h-10h, 1h-12 h, 1h-24h, 1h-36h, 1h-48h, 1h-60h, 1h-72h, 6h-8h, 6h-10h, 6h-12 h, 6h-24h, 6h-36h, 6h-48h, 6h-60h, 6h-72h, 12h-24h, 12h-36h, 12h-48h, 12h-60h, o 12h-72h antes de la administración del compuesto de la fórmula (I).

[000123] El ciclo de tratamiento se puede repetir ya que el régimen es clínicamente tolerado. En algunas modalidades, el

ciclo de tratamiento para el compuesto de la fórmula (I) y el uno o más inhibidores de punto de verificación se repite durante n veces, en donde n es un número entero en el intervalo de 2 a 30. En algunas modalidades, n es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10. En algunas modalidades, un nuevo ciclo de tratamiento puede ocurrir de manera inmediata después del término del ciclo de tratamiento previo. En algunas modalidades, un período de lavado puede ocurrir antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento. En algunas modalidades, el período de lavado puede ser 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, o 4 semanas. En algunas modalidades, la dosis del compuesto de la fórmula (I) puede ser la misma para cada ciclo de tratamiento. En algunas modalidades, la dosis del compuesto de la fórmula (I) puede ser diferente en cada ciclo de tratamiento (*por ejemplo*, la dosis puede ser 20 mg para el primer ciclo de tratamiento, 50 mg para el segundo ciclo de tratamiento, 100 mg para el tercer ciclo de tratamiento).

[000124] En algunas modalidades, después de que se administran el compuesto de la fórmula (I) y el uno o más inhibidores de punto de verificación en un ciclo de tratamiento, el siguiente ciclo de tratamiento puede incluir administrar solo el compuesto de la fórmula (I). En algunas modalidades, después de que se administran el compuesto de la fórmula (I) y el uno o más inhibidores de punto de

verificación en un ciclo de tratamiento, el siguiente ciclo de tratamiento incluye administrar tanto el compuesto de la fórmula (I) como el uno o más inhibidores de punto de verificación.

5 **[000125]** En algunas modalidades, se administra el compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, tucaresol) a una dosis de aproximadamente 3 mg/kg cada tres semanas como un ciclo de tratamiento y el ciclo de tratamiento se repite cuatro veces. En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de punto de verificación (por ejemplo, cualquiera del inhibidor PD-1, 10 inhibidor PD-L1, inhibidor CTLA-4, y cualquiera de las combinaciones de los mismos) se pueden co-administrar con el compuesto de la fórmula (I) en cada ciclo de tratamiento. En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de punto de verificación se pueden co-administrar con el compuesto de la 15 fórmula (I) en mitad de los ciclos de tratamiento (por ejemplo, el primero y el tercero ciclos de tratamiento).

[000126] En algunas modalidades, el método descrito en la presente puede incluir uno o más medicamentos adicionales. 20 Los ejemplos de medicamentos adicionales incluyen otros agentes quimioterapéuticos.

[000127] En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico se puede seleccionar del grupo que consiste de acetato de abiraterona, abitrexato (metotrexato), abraxano (formulación 25 de nanopartícula estabilizada con albúmina de paclitaxel),

ABVD, ABVE, ABVE-PC, AC, AC-T, adcetris (brentuximab-
 vedotina), ADE, ado-trastuzumab-emtansina, adriamicina
 (clorhidrato de doxorubicina), dimaleato de afatinib,
 afinitor (everolimus), akynzeo (netupitane y clorhidrato de
 5 palonosetrona), aldara (imiquimod), aldesleucina, alecensa
 (alectinib), alectinib, alemtuzumab, alimta (pemetrexed
 disódico), aloxi (clorhidrato de palonosetrona), amboclorina
 (clorambucilo), amboclorina (clorambucilo), ácido
 aminolevulínico, \ anastrozol, aprepitante, aredia
 10 (pamidronato disódico), arimidex (anastrozol), aromasina
 (exemestano), arranon (nelarabina), trióxido arsénico,
 arzerra (ofatumumab), asparaginasa-erwinia crisantemo,
 avastina (bevacizumab), axitinib, azacitidina, BEACOPP,
 becenó (carmustina), beleodaq (belinostat), belinostat,
 15 clorhidrato de bendamustina, BEP, bevacizumab, bexaroteno,
 bexxar (tositumomab y yodo I 131 tositumomab), bicalutamida,
 BiCNU (carmustina), bleomicina, blinatumomab, blincito
 (blinatumomab), bortezomib, bosulif (bosutinib), bosutinib,
 brentuximab vedotina, busulfano, cabazitaxel, cabozantinib-s-
 20 malato, caf, campath (alemtuzumab), camptosar (clorhidrato de
 irinotecan), capecitabina, CAPOX, carac (fluorouracil--
 topical), carboplatina, carboplatina-taxol, carfilzomib,
 carmubris (carmustina), carmustina, implante de carmustina,
 casodex (bicalutamida), CeeNU (lomustina), ceritinib,
 25 cerubidina (clorhidrato de daunorubicina), cervarix (vacuna

bivalente HPV recombinante), cetuximab, clorambucilo,
 clorambucilo-prednisona, CHOP, cisplatina, clafen
 (ciclofosfamida), clofarabina, clofarex (clofarabina), clolar
 (clofarabina), CMF, cobimetinib, cometriq (cabozantinib-S-
 5 malato), COPDAC, COPP, COPP-ABV, cosmegen (dactinomicina),
 cotélico (cobimetinib), crizotinib, CVP, ciclofosfamida,
 cifos (ifosfamida), ciramza (ramucirumab), citarabina,
 citarabina liposoma, citosar-u (citarabina), citoxan
 (ciclofosfamida), dabrafenib, dacarbazina, dacogen
 10 (decitabina), dactinomicina, daratumumab, darzalex
 (daratumumab), dasatinib, clorhidrato de daunorrubicina,
 decitabina, degarelix, denileukin diftitox, denosumab,
 depocyt (citarabina liposoma), dexametasona, clorhidrato de
 dexrazoxano, dinutuximab, docetaxel, doxil (liposoma de
 15 clorhidrato de doxorubicina), clorhidrato de doxorubicina,
 liposoma de clorhidrato de doxorubicina, Dox-SL (liposoma de
 clorhidrato de doxorubicina), DTIC-Dome (dacarbazina),
 efudex (fluorouracil-tópico), elitek (rasburricasa), elence
 (clorhidrato de epirubicina), elotuzumab, eloxatina
 20 (oxaliplatina), eltrombopag olamina, emend (aprepitante),
 empliciti (elotuzumab), enzalutamida, clorhidrato de
 epirubicina, EPOCH, erbitux (cetuximab), mesilato de
 erribulina, erivedge (vismodegib), clorhidrato de erlotinib,
 erwinaze (crisantemo de asparaginasa erwinia), etopofos
 25 (fosfato de etopósido), etopósido, fosfato de etopósido,

evacet (liposoma de clorhidrato de doxorubicina),
everolimus, evista (clorhidrato de raloxifeno), exemestano,
5-FU (inyección de fluorouracilo), 5-FU (fluorouracilo-
tópico), fareston (toremifeno), farydak (panobinostato),
5 faslodex (fulvestrant), FEC, femara (letrozol), filgrastim,
fludara (fosfato de fludarabina), fosfato de fludarabina,
fluoroplex (fluorouracilo-tópico), inyección de
fluorouracilo, fluorouracilo-tópico, flutamida, folex
(metotrexato), folex PFS (metotrexato), folfiri, folfiri-
10 bevacizumab, folfiri-cetuximab, folfirinox, folfox, folotina
(pralatrexato), FU-LV, fulvestrant, gardasil (vacuna
cuadrivalente de HPV recombinante), gardasil 9 (vacuna
nonavalente de HPV recombinante), gaziva (obinutuzumab),
gefitinib, clorhidrato de gemcitabina, gemcitabina-
15 cisplatina, gemcitabina-oxaliplatina, gemtuzumab ozogamicin,
gemzar (clorhidrato de gemcitabina), gilotrif (dimaleato de
afatinib), gleevec (mesilato de imatinib), gliadel (implante
de carmustina), oblea gliadel (implante de carmustina),
glucarpidasa, acetato de goserelina, halaven (mesilato de
20 eribulina), herceptina (trastuzumab), vacuna bivalente de
HPV, vacuna nonavalente de HPV, recombinante, vacuna
cuadrivalente de HPV, recombinante, hicamtina (clorhidrato de
topotecano), hiper-CVAD, ibrance (palbociclib), ibritumomab
tiuxetan, ibrutinib, ICE, iclusig (clorhidrato de ponatinib),
25 idamycin (clorhidrato de idarrubicina), idelalisib, ifex

(ifosfamida), ifosfamida, IL-2 (aldesleukin), mesilato de imatinib, imbruvica (ibrutinib), imiquimod, imlygic (talimogene laherparepvec), inlita (axitinib), interferón Alfa-2b, recombinante, interleucina-2 (aldesleucina), intrón A (interferón alfa-2b recombinante), yodo I 131 tositumomab y tositumomab, ipilimumab, iressa (gefitinib), clorhidrato de irinotecan, liposoma de clorhidrato de irinotecan, istodax (romidepsin), ixabepilone, citrato de ixazomib, ixempra (ixabepilona), jakafi (fosfato de ruxolitinib), jevtana (cabazitaxel), kadcila (ado-trastuzumab emtansina), ceoxifeno (clorhidrato de raloxifeno), kepivance (palifermin), keytruda (pembrolizumab), kyprolis (carfilzomib), acetato de lanreotida, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, mesilato de lenvatinib, lenvima (mesilato de lenvatinib), letrozol, leucovorin cálcico, leukeran (clorambucilo), acetato de leuprolida, levulan (ácido aminolevulínico), linfolizin (clorambucilo), lipodox (liposoma de clorhidrato de doxorubicina), lomustina, lonsurf (trifluridina y clorhidrato de tipiracilo), lupron (acetato de leuprolida), lupron depot (acetato de leuprolida), lupron depot-ped (acetato de leuprolida), lupron depot-3 meses (acetato de leuprolida), lupron depot-4 meses (acetato de leuprolida), linparza (olaparib), marqibo (liposoma de sulfato de vincristina), matulano (clorhidrato de procarbazona), clorhidrato de mecloretamina, megace (acetato de megestrol),

acetato de megestrol, mekinist (trametinib), mercaptopurina,
 mesna, mesnex (mesna), metazolastona (temozolomida),
 metotrexateo LPF de metotrexato (metotrexato), mexato
 (metotrexato), mexato-AQ (metotrexato), mitomicina C,
 5 clorhidrato de mitoxantrona, mitozytrex (mitomicina C), mopp,
 mozobil (plerixafor), mustargen (clorhidrato de
 mecloretamina), mutamicina (mitomicina C), mileran
 (busulfan), milosar (azacitidina), milotarg (gemtuzumab
 ozogamicina), nanopartícula de paclitaxel (formulación de
 10 nanopartícula estabilizada con albúmina de paclitaxel),
 navelbina (tartrato de vinorelbina), necitumumab, nelarabina,
 neosar (ciclofosfamida), netupitant y clorhidrato de
 palonosetrona, neupogen (filgrastim), nexavar (tosilato de
 sorafenib), nilotinib, ninlaro (citrato de ixazomib),
 15 nivolumab, nolvadex (citrato de tamoxifeno), nplato
 (romiplostim), obinutuzumab, odomzo (sonidegib), OEPA,
 ofatumumab, OFF, olaparib, mepesuccionato de omacetaxina,
 oncaspar (pegaspargasa), clorhidrato de ondansetrón, onivida
 (liposoma de clorhidrato de irinotecan), ontak (denileukin
 20 diftitox), opdivo (nivolumab), OPPA, osimertinib,
 oxaliplatina, paclitaxel, formulación de nanopartícula
 estabilizada con albúmina de paclitaxel, pad, palbociclib,
 palifermin, clorhidrato de palonosetrón, clorhidrato de
 palonosetrón y netupitante, pamidronato disódico,
 25 panitumumab, panobinostat, paraplat (carboplatina),

paraplatina (carboplatina), clorhidrato de pazopanib, PCV, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, PEG-intrón (peginterferón alfa-2b), pembrolizumab, pemetrexed disodium perjeta (pertuzumab), pertuzumab, platinol (cisplatina), platinol-AQ (cisplatina), plerixafor, pomalidomida, pomalist (pomalidomida), clorhidrato de ponatinib, portrazza (necitumumab), pralatrexato, prednisona, clorhidrato de procarbazona, proleucina (aldesleucina), prolia (denosumab), promacta (eltrombopag olamina), provenge (sipuleucel-T), purinetol (mercaptopurina), purixan (mercaptopurina), dicloruro de radio 223, clorhidrato de raloxifeno, ramucirumab, rasburicasa, R-CHOP, R-CVP, vacuna bivalente de virus de papiloma humano (HPV) recombinante, vacuna nonavalente de virus de papiloma humano (HPV) recombinante, vacuna cuadrivalente de virus de papiloma humano (HPV) recombinante, interferón alfa-2b recombinante, regorafenib, R-EPOCH, revlimid (lenalidomida), rheumatrex (metotrexato), rituximab, clorhidrato de rolapitante, romidepsin, romiplostim, rubidomicina (clorhidrato de daunorrubicina), fosfato de ruxolitinib, sclerosol intrapleural aerosol (talco), siltuximab, sipuleucel-t, somatuline depot (acetato de lanreotida), sonidegib, tosilato de sorafenib, sprycel (dasatinib), STANFORD V, polvo de talco estéril (talco), steritalc (talco), stivarga (regorafenib), malato de sunitinib, sutent (malato de sunitinib), sylatron

(peginterferón alfa-2b), sylvant (siltuximab), synovir
 (talidomida), synribo (mepesuccionato de omacetaxina),
 tabloid (tioguanina), TAC, tafinlar (dabrafenib), tagrisso
 (osimertinib), talco, talimogeno laherparepvec, citrato de
 5 tamoxifen, tarabina PFS (citarabina), tarceva (clorhidrato de
 erlotinib), targretin (bexaroteno), tassigna (nilotinib),
 taxol (paclitaxel), taxotere (docetaxel), temodar
 (temozolomida), temozolomida, temsirolimus, talidomida,
 tioguanina, tiotepa, tolak (fluorouracilo-tópico), toposar
 10 (etopósido), clorhidrato de topotecan, toremifeno, torisel
 (temsirolimus), tositumomab y yodo I 131, tositumomab, totect
 (clorhidrato de dexrazoxano), TPF, trabectedin, trametinib,
 trastuzumab, treanda (clorhidrato de bendamustina),
 trifluridina y clorhidrato de tipiracilo, trisenox (trióxido
 15 arsénico), tykerb (ditosilato de lapatinib), unituxin
 (dinutuximab), triacetato de uridina, VAC, vandetanib, VAMP,
 varubi (clorhidrato rolapitante), vectibix (panitumumab),
 VeIP, velban (sulfato de vinblastina), velcade (bortezomib),
 velsar (sulfato de vinblastina), vemurafenib, vepesid
 20 (etopósido), viadur (acetato de leuprolida), vidaza
 (azacitidina), sulfato de vinblastina, vincasar pfs (sulfato
 de vincristina), sulfato de vincristina, liposoma de sulfato
 de vincristina, tartrato de vinorelbina, VIP, vismodegib,
 vistogard (triacetato de uridina), voraxaze (glucarpidasa),
 25 vorinostat, votrient (clorhidrato de pazopanib), wellcovorin

(leucovorin cálcico), xalkori (crizotinib), xeloda (capecitabina), xeliri, xelox, xgeva (denosumab), xofigo (dicloruro de radio 223), xtandi (enzalutamida), yervoy (ipilimumab), yondelis (trabectedin), zaltrap (ziv-aflibercept), zarxio (filgrastim), zelboraf (vemurafenib), zevalin (ibritumomab tiuxetan), zinecard (clorhidrato de dexrazoxano), ziv-aflibercept, zofran (clorhidrato de ondansetron), zoladex (acetato de goserelin), ácido zoledrónico, zolinza (vorinostat), zometa (ácido zoledrónico), zidelig (idelalisib), zikadia (ceritinib), y zitiga (acetato de abiraterona).

[000128] Para ilustrar adicionalmente esta invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Los ejemplos no deben ser considerados, por supuesto, como que limitan específicamente la invención. Las variaciones de estos ejemplos dentro del alcance de las reivindicaciones están dentro de la competencia de un experto en la técnica y se consideran que caen dentro del alcance de la invención como es descrita, y reclamada en la presente. El lector reconocerá que la persona experta, armada con la presente descripción, y la habilidad en la técnica es capaz de preparar y usar la invención sin ejemplos exhaustivos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Efectos en la viabilidad celular de Tumor y No Tumor

1) Tucaresol

[000129] El tucaresol (0 - 1200 μ M) se expone durante 72 horas a un panel de tumores hematológicos y sólidos, líquidos humanos tal como mieloma múltiple, leucemia, cáncer de pulmón de célula no pequeña, colorrectal (escamoso y adenocarcinoma), líneas celulares de cáncer hepatocelular, renal, pancreático y mama, y tumor no humano tal como HUVEC, PBMC, líneas celulares de fibroblastos de la piel. Se estudia tucaresol ya sea solo o en combinación con agentes normal de cuidado (1-100 μ M). Todas las líneas celulares están creciendo en medios que contienen suero normal con un tiempo de exposición de 24 -144 horas. La viabilidad celular se mide usando, por ejemplo, el ensayo de viabilidad Cell TiterGlo^{MR}. La potencia (IC₅₀) y eficacia (% de aniquiliación celular) se determinan del por ciento de crecimiento celular del control de vehículo.

2) Tucaresol más Anticuerpo PD-1

[000130] El tucaresol (0 - 1200 μ M) en la presencia de un anticuerpo PD-1 se expone durante 72 horas a un panel de tumor hematológico y sólido, líquido humano tal como mieloma múltiple, leucemia, cáncer de pulmón de célula no pequeña, colorrectal (escamoso y adenocarcinoma), líneas celulares de cáncer hepatocelular, renal, pancreático y mama, y tumor no humano tal como HUVEC, PBMC, líneas celulares de fibroblasto de la piel, y la viabilidad de las líneas celulares se miden

como se describe anteriormente. La viabilidad de las líneas celulares en la presencia de tucaresol más anticuerpo PD-1 se compara con la viabilidad de las líneas celulares en la presencia de un anticuerpo CTLA-4 más el anticuerpo PD-1 o anticuerpo PD-1 solo.

3) Anticuerpo CTLA-4 más anticuerpo PD-1

[000131] El anticuerpo CTLA-4 en la presencia de un anticuerpo PD-1 se expone durante 72 horas a un panel de tumor hematológico y sólido, líquido humano tal como mieloma múltiple, leucemia, cáncer de pulmón de célula no pequeña, colorrectal (escamoso y adenocarcinoma), hepatocelular, renal, líneas celulares de cáncer pancreático y mama, y tumor no humano tal como HUVEC, PBMC, líneas celulares de fibroblasto de la piel, y la viabilidad de las líneas celulares se miden como se describe anteriormente.

4) Tucaresol más Plinabulina

[000132] El tucaresol (0 - 1200 μ M) en la presencia de plinabulina se expone durante 72 horas a un panel de tumor hematológico y sólido, líquido humano tal como mieloma múltiple, leucemia, cáncer de pulmón de célula no pequeña, colorrectal (escamoso y adenocarcinoma), hepatocelular, renal, líneas celulares de cáncer pancreático y mama, y tumor no humano tal como HUVEC, PBMC, líneas celulares de fibroblasto de la piel, y la viabilidad de las líneas celulares se miden como se describe anteriormente.

[000133] La viabilidad de las líneas celulares en la presencia de tucaresol, tucaresol más anticuepro PD-1, anticuerpo CTLA-4 más el anticuerpo PD-1, y tucaresol más plinabulina se comparan.

5 Ejemplo 2. Potenciación de respuestas proliferativas de célula T

[000134] Cinco grupos que incluyen tucaresol, tucaresol más PD-1 o anticuerpo PD-L1, tucaresol más anticuerpo CTLA-4, anticuerpo CTLA-4 más PD-1 o anticuerpo PD-L1, y tucaresol
10 más plinabulina se prueba para determinar la potenciación de respuesta proliferativa de célula T.

[000135] Los marcadores para la maduración de la célula (CD40, CD80, CD86, MHC II) se miden por el análisis FACS en línea celular de célula dendrítica de ratón inmadura SP37A3
15 (DC) después de 20 horas de incubación con los compuestos de prueba. Los ensayos se realizan como se describe por Martin et al., *Cancer Immuno Immunother* (2014) 63(9):925-38. (2014) y Müller et al, *Cancer Immunol Res* (2014) 2(8), 741-55. Los compuestos se preparan como una solución de extracto 10mM en
20 DMSO y se diluye subsecuentemente a la concentración final en el medio de cultivo celular para el uso en los estudios de línea celular y se examinaron usando dilución en serie sobre un intervalo de concentración de 1 nM a 10 µM.

25 Ejemplo 3. Inducción de producción de citocina *in vitro* por células T CD4 y CD8

[000136] Cinco grupos que incluyen tucaresol, tucaresol más PD-1 o anticuerpo PD-L1, tucaresol más anticuerpo CTLA-4, anticuerpo CTLA-4 más PD-1 o anticuerpo PD-L1, y tucaresol más plinabulin se prueban para determinar los efectos en la producción de citocina *in vitro* por células T CD4 y CD8 (por ejemplo, células IFN-gamma y IL-2).

[000137] La liberación de citocinas pro-inflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL 12p40) se cuantifica por ELISA. Los ensayos se realizan como se describe por Martin et al., *Cancer Immunol Immunother* (2014) 63(9):925-38. (2014) y Müller et al, *Cancer Immunol Res* (2014) 2(8), 741-55. Los compuestos se preparan como una solución de extracto 10mM en DMSO y se diluyen subsecuentemente a la concentración final en medio de cultivo celular para el uso en los estudios de línea celular y se examinan usando dilución en serie sobre un intervalo de concentración de 1 nM a 10 μ M.

Ejemplo 4. Sinergia de Tucaresol e inhibidores de punto de verificación inmunitarios (anticuerpo PD-1/anticuerpo PD-L1)

[000138] El tratamiento combinado con tucaresol y un inhibidor de punto de verificación PD-1 o PD-L1 se prueba en comparación con el tratamiento con tucaresol solo y el tratamiento con anticuerpo PD-1 o anticuerpo PD-L1 solo. Las pruebas se realizan usando ratones competentes inmunitarios de siete a diez semanas de edad que se inyectan subcutáneamente con células tumorales MC-38. Los siete grupos

de prueba se preparan, y cada grupo incluye 10 ratones.

[000139] El grupo 1 se administra con solución salina; el grupo 2 se administra con el diluyente de tucaresol (en la ausencia de tucaresol); el grupo 3 se administra con tucaresol disuelto en diluyente a una concentración de 5 mg/kg; el grupo 4 se administra con tucaresol disuelto en diluyente a una concentración de 10 mg/kg; el grupo 5 se administra con anticuerpo PD-1 (o anticuerpo PD-L1); el grupo 6 se administra con un tratamiento combinado de tucaresol 5 mg/kg/anticuerpo PD-1 (o anticuerpo PD-L1); y el grupo 7 se administra con un tratamiento combinado de tucaresol 10 mg/kg/anticuerpo PD-1 (o anticuerpo PD-L1). Para los tratamientos combinados de tucaresol/anticuerpo PD-1 (o anticuerpo PD-L1) (grupos 6 y 7), los ratones se administran cada otro día por 9 tratamientos con tucaresol (5 o 10 mg/kg) que se disuelve en diluyente, seguido al administrar el anticuerpo PD-1 (o anticuerpo PD-L1) una hora después de cada administración de tucaresol en los días 1 y 3 de cada semana. Para el tucaresol solamente el tratamiento (grupos 3 y 4) o el anticuerpo solamente el tratamiento (grupo 5), los ratones se administran tucaresol (5 o 10 mg/kg disueltos en diluyente) cada otro día por 9 tratamientos o anticuerpo solo dos veces por semana (día 1 y día 3 de cada semana). Para los grupos 1 y 2, los ratones se administran con solución salina o el diluyente de tucaresol solo dos veces por semana.

[000140] Cada tratamiento inicia en tamaño del tumor entre 10-500 mm³ y continua hasta el día 24-56. Para determinar la eficacia de cada tratamiento, los siguientes datos se recolectan: tasa de mortalidad; el peso corporal de los ratones estimados dos veces semanalmente ambos antes de los tratamiento; la velocidad del crecimiento de tumor como se determina por la medición de tamaño del tumor (dos veces cada semana); el índice de crecimiento del tumor; tasa de supervivencia completa; el tiempo requerido al tamaño de tumor doble y el peso de tumor en la necropsia.

Ejemplo 5. Sinergia de tucaresol e inhibidores de punto de verificación inmunitarios (anticuerpo PD-1/anticuerpo PD-L1 y anticuerpo CTLA-4)

[000141] El tratamiento combinado con tucaresol, un inhibidor de punto de verificación PD-1 (o anticuerpo PD-L1), y un inhibidor de punto de verificación CTLA-4 se prueba en comparación con el tratamiento con tucaresol solo, el tratamiento con anticuerpo PD-1 (o anticuerpo PD-L1) solo, o el tratamiento con anticuerpo PD-1 (o anticuerpo PD-L1) en combinación con anticuerpo CTLA-4. Las pruebas se realizan usando ratones competentes inmunitarios de siete a diez semanas de edad que se inyectaron de manera subcutánea con células tumorales MC-38. Seis grupos de prueba se preparan, y cada grupo incluye 10 ratones.

[000142] El grupo 1 se administra con IgG2a y vehículo de

tucaresol; el grupo 2 se administra con tucaresol disuelto en diluyente a una concentración de 5 mg/kg; el grupo 3 se administra con tucaresol disuelto en diluyente a una concentración de 10 mg/kg; el grupo 4 se administra con anticuerpo PD-1 (o anticuerpo PD-L1); el grupo 5 se administra con un tratamiento combinado de tucaresol (5 mg/kg)/anticuerpo PD-1 (o anticuerpo PD-L1); el grupo 6 se administra con un tratamiento combinado de tucaresol (10 mg/kg)/anticuerpo PD-1 (o anticuerpo PD-L1); el grupo 7 se administra con anticuerpo PD-1 (o PD-L1)/CTLA-4 combinados; y el grupo 8 se administra con un tratamiento combinado de tucaresol (5 mg/kg)/anticuerpo PD-1 (o anticuerpo PD-L1)/anticuerpo CTLA-4; el grupo 9 se administra con un tratamiento combinado de tucaresol (10 mg/kg)/anticuerpo PD-1 (o anticuerpo PD-L1)/anticuerpo CTLA-4. Para el tratamiento combinado de tucaresol/anticuerpo PD-1 (o anticuerpo PD-L1) (grupos 5 y 6) y el tratamiento de tucaresol/anticuerpo PD-1 (o anticuerpo PD-L1)/anticuerpo CTLA-4 (grupos 8 y 9), los ratones se administran cada otro día con tucaresol (5 o 10 mg/kg) que se disuelve en diluyente, para 9 tratamientos, seguido al administrar anticuerpo (ies) una hora después de cada administración de tucaresol en los días 1 y 3 de cada semana. Para el tucaresol solamente el tratamiento (grupos 2 y 3) o el anticuerpo (ies) solamente el tratamiento (grupos 4 y 7), los ratones se administran con tucaresol (5 o 10 mg/kg

disuelto en diluyente) cada otro día para 9 tratamientos o anticuerpo (ies) solo en el día 1 y día 3 de cada semana.

[000143] Cada tratamiento inicia en tamaño del tumor entre 40 -150 mm³ y continua hasta el día 24-56, cuando los animales se someten a necropsia. Para determinar la eficacia de cada tratamiento, los siguientes datos se recolectan: mortalidad; el peso corporal de los ratones estimados dos veces semanalmente ambos antes de los tratamientos; la velocidad de crecimiento del tumor como se determina por la medición del tamaño de tumor (dos veces cada semana); el índice de crecimiento del tumor; tasa de supervivencia completa; el peso del tumor en la necropsia; y el tiempo requerido para incrementar el tamaño del tumor 10 veces. En la necropsia los tejidos se pesan y se someten a análisis FACS.

Ejemplo 6. Sinergia de Tucaresol y Plinabulina

[000144] El tratamiento combinado con tucaresol y plinabulina se prueba en comparación con el tratamiento con tucaresol solo y plinabulina sola. Las pruebas se realizan usando a ratones competentes inmunitarios de diez semanas de edad que se inyectan de manera subcutánea con células tumorales MC-38. Siete grupos de prueba se preparan, y cada grupo incluye 10 ratones.

[000145] El grupo 1 se administra con solución salina; el grupo 2 se administra con el diluyente de tucaresol (en la

ausencia de tucaresol); el grupo 3 se administra con tucaresol disuelto en diluyente a una concentración de 5 mg/kg; el grupo 4 se administra con tucaresol disuelto en diluyente a una concentración de 10 mg/kg; el grupo 5 se administra con plinabulina; el grupo 6 se administra con un tucaresol de 5 mg/kg, y plinabulina; y el grupo 7 se administra con un tucaresol de 10 mg/kg y plinabulina.

[000146] Cada tratamiento inicia en tamaño de tumor entre 40 - 150 mm³ y continua hasta el día 24-56. Para determinar la eficacia de cada tratamiento, los siguientes datos se recolectan: tasa de mortalidad; el peso corporal de los ratones estimados dos veces semanalmente ambos antes de los tratamientos; la velocidad de crecimiento del tumor como se determina por la medición del tamaño del tumor (dos veces cada semana); el índice de crecimiento del tumor; tasa de supervivencia completa; el tiempo requerido al tamaño del tumor doble y el peso del tumor en la necropsia.

Ejemplo 7. Efectos en Modelos de Xenoinjerto Animal

[000147] Cinco grupos que incluyen tucaresol, tucaresol más PD-1 o anticuerpo PD-L1, tucaresol más anticuerpo CTLA-4, anticuerpo CTLA-4 más PD-1 o anticuerpo PD-L1, y tucaresol más plinabulina se prueban para determinar su efecto en un modelo de xenoinjerto animal.

[000148] El tratamiento combinado con tucaresol y los inhibidores de punto de verificación se prueban en

comparación con el tratamiento con tucaresol solo, el
tratamiento con el inhibidor de punto de verificación solo, o
combinación de los inhibidores de punto de verificación. Las
pruebas se realizan usando ratones (nu/nu) atímicos de siete
5 a diez semanas de edad que se inyectaron de manera subcutánea
con líneas celulares de tumor humano (de ya sea origen de
tumor sólido o líquido, por ejemplo de mama, pulmón, colon,
cerebro, hígado, leucemia, mieloma, linfoma, sarcoma,
pancreático u origen renal). Seis a diez grupos de prueba se
10 preparan, y cada grupo incluye 10 ratones.

[000149] Cada tratamiento inicia en tamaño del tumor entre
40-150 mm³ y continúa hasta el día 24-56, cuando los animales
se someten a necropsia. Para determinar la eficacia de cada
tratamiento, los siguientes datos se recolectan: mortalidad;
15 el peso corporal de los ratones estimados dos veces
semanalmente ambos antes de los tratamientos; la velocidad de
crecimiento del tumor como se determina por la medición del
tamaño del tumor (dos veces cada semana); el índice de
crecimiento del tumor; tasa de supervivencia completa; el
20 peso del tumor en la necropsia; y el tiempo requerido para
incrementar el tamaño del tumor 10 veces.

Ejemplo 8. Sinergia de Tucaresol e inhibidores de punto de
verificación inmunitarios

[000150] El tratamiento con la combinación de tucaresol y un
25 inhibidor de punto de verificación PD-1 y la combinación de

tucaresol, un anticuerpo PD-1, y anticuerpo CTLA-4 se probaron en comparación con el tratamiento usando anticuerpo PD-1 solo. Las pruebas se realizaron usando ratones competentes inmunitarios de siete a diez semanas de edad que se inyectaron de manera subcutánea con células tumorales MC-38.

[000151] Cuatro grupos de prueba se prepararon. El grupo 1 se administró con anticuerpo PD-1 (3mg/kg) solo; el grupo 2 se administró con un tratamiento combinado de tucaresol (10 mg/kg)/anticuerpo PD-1 (3mg/kg); el grupo 3 se administró con un tratamiento combinado de anticuerpo PD-1 (3mg/kg)/anticuerpo CTLA-4 (3 mg/kg); el grupo 4 se administró con un tratamiento combinado de tucaresol (10 mg/kg)/anticuerpo PD-1 (3mg/kg)/anticuerpo CTLA-4 (3 mg/kg). Para los tratamientos combinados de tucaresol/anticuerpo PD-1 y el tucaresol (10 mg/kg)/anticuerpo PD-1 (3mg/kg)/anticuerpo CTLA-4 (3 mg/kg) (grupos 2 y 4), y los ratones se administraron tucaresol disuelto en diluyente cada otro día para 9 tratamiento (10 mg/kg) seguido al administrar anticuerpo PD-1 una hora después de cada administración de tucaresol en los días 1 y 3 de cada semana. Para el anticuerpo solamente el tratamiento (grupo 1), los ratones se administraron anticuerpo PD-1 (3 mg/kg disuelto en diluyente) dos veces por semana (día 1 y día 3 de cada semana).

[000152] Cada tratamiento inició en tamaño del tumor entre

40-150 mm³ y continuó hasta el día 24. Para determinar la eficacia de cada tratamiento, los siguientes datos se recolectaron: tasa de mortalidad; el peso corporal de los ratones estimados dos veces semanalmente ambos antes de los tratamientos; la velocidad del crecimiento del tumor como se determina por la medición del tamaño del tumor (dos veces cada semana); el índice de crecimiento del tumor; tasa de supervivencia completa; el tiempo requerido al tamaño del tumor doble y el peso del tumor en la necropsia.

10 **[000153]** La figura 1 muestra el crecimiento del tumor MC 38 en cada uno de los cuatro grupos de tratamiento. La figura 2 muestra el efecto de los cuatro grupos de tratamiento en la inhibición del crecimiento del tumor. La figura 3 muestra el efecto de tucaresol en combinación con el anticuerpo PD-1 en peso del tumor MC38 en la necropsia. Como se ilustra en estas 15 figuras, la combinación de tucaresol y anticuerpo PD-1 tuvieron un efecto anti-tumoral que fue similar como o mejor que la combinación del anticuerpo PD-1 y anticuerpo CTLA-4, y ambas combinaciones mostraron mejor inhibición de crecimiento 20 del tumor que el anticuerpo PD-1 solo.

Ejemplo 9. Comparación de Tucaresol y anticuerpo CTLA-4

[000154] El tratamiento con la combinación de tucaresol, un anticuerpo PD-1, y anticuerpo CTLA-4 se comparó con la combinación del anticuerpo PD-1 y anticuerpo CTLA-4 para sus 25 efectos de inhibición tumoral. Las pruebas se realizaron

usando ratones competentes inmunitarios de siete a diez semanas de edad que se inyectaron de manera subcutánea con células tumorales MC-38.

[000155] Tres grupos de prueba se prepararon. El grupo A se administró con tratamiento combinado de anticuerpo PD-1 (3mg/kg)/anticuerpo CTLA-4 (3 mg/kg); el grupo B se administró con un tratamiento combinado de tucaresol (10 mg/kg)/anticuerpo PD-1 (3mg/kg) anticuerpo CTLA-4 (3 mg/kg); el grupo C se administró con un tratamiento combinado de anticuerpo PD-1 (3mg/kg)/anticuerpo CTLA-4 (10 mg/kg). Para los tratamientos combinados de tucaresol (10 mg/kg)/anticuerpo PD-1 (3mg/kg)/anticuerpo CTLA-4 (3 mg/kg), los ratones se administraron tucaresol disueltos en diluyente (10 mg/kg) cada otro día para 9 tratamientos al administrar el anticuerpo PD-1 una hora después de cada administración de tucaresol en los días 1 y 3 de cada semana. Para el anticuerpo PD-1 y grupo de anticuerpo CTLA-4, los ratones se administraron con el anticuerpo dos veces por semana (día 1 y día 3 de cada semana).

[000156] Cada tratamiento inició al tamaño del tumor entre 40 - 150 mm³ y continuó hasta el día 24. Para determinar la eficacia de cada tratamiento, los siguientes datos se recolectaron: tasa de mortalidad; el peso corporal de los ratones estimados dos veces semanalmente ambos antes de los tratamientos; la velocidad de crecimiento del tumor como se

determina por la medición del tamaño del tumor (dos veces cada semana); el índice de crecimiento del tumor; tasa de supervivencia completa; el tiempo requerido al tamaño del tumor doble y el peso del tumor en la necropsia.

5 **[000157]** La figura 4 muestra el crecimiento del tumor MC 38 en cada uno de los tres grupos de tratamiento. Como se muestra en la figura 4, cuando tucaresol (10 mg/kg) se adicionó a una combinación de anticuerpo PD-1 (3 mg/kg) y CTLA-4, incrementó el efecto anti-tumoral de la combinación a
10 un mayor grado que incrementa la dosis del anticuerpo CTLA-4 (de 3 mg/kg a 10 mg/kg) en la combinación del anticuerpo PD-1 y anticuerpo CTLA-4. Los resultados indicaron que tucaresol fue más efectivo en inhibir el crecimiento tumoral que el anticuerpo CTLA-4 cuando se usa conjuntamente con los
15 inhibidores de punto de verificación inmunitarios tal como el anticuerpo PD-1. Debido a que el tucaresol tiene mejor toxicidad y perfil de seguridad que el anticuerpo CTLA-4, se puede usar como un reemplazo o suplemento del anticuerpo CTLA-4 en la quimioterapia. Los resultados del estudio
20 indicaron que adicionar tucaresol al anticuerpo PD-1 y anticuerpo CTLA-4 puede ser más efectivo contra el crecimiento de los tumores MC38 que incrementar la dosis del anticuerpo CTLA-4.