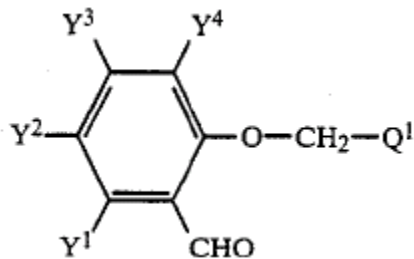


REIVINDICACIONES

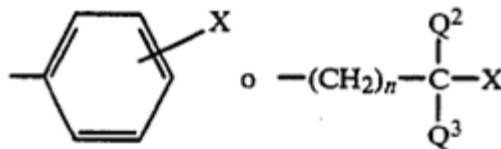
1. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula (I):



(I)

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

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



Q^1 es

donde Q^2 y Q^3 se seleccionan

independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

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

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

uno o más inhibidores inmunes de punto de control.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde el inhibidor inmune de punto de control es un inhibidor de PD-1, PD-L1, PD-L2, PD-L3, PD-L4, CTLA-4, LAG3, B7-H3, B7-H4, KIR o TIM3.

3. La composición de la reivindicación 2, en donde el inhibidor de punto de control inmune es un inhibidor de PD-1.

4. La composición de la reivindicación 2, en donde el inhibidor de punto de control inmune es un inhibidor de PD-L1.

5. La composición de la reivindicación 2, en donde el inhibidor de punto de control inmune es un inhibidor de PD-L2.

5 6. La composición de la reivindicación 2, en donde el inhibidor de punto de control inmune es un inhibidor de CTLA-4.

7. La composición de la reivindicación 1, que comprende un primer inhibidor de punto de control inmune y un segundo inhibidor de punto de control inmune, en donde el primer inhibidor de punto de control inmune es diferente del
10 segundo inhibidor de punto de control inmune.

8. La composición de la reivindicación 7, en donde el primer y el segundo inhibidor de punto de control inmune es independiente un inhibidor de PD-1, PD-L1, PD-L2, PD-L3, PD-L4, CTLA-4, LAG3, B7-H3, B7-H4, KIR o TIM3.

9. La composición de la reivindicación 8, en donde el primer inhibidor de
15 punto de control inmune es un inhibidor de PD-1, y el segundo inhibidor de punto de control inmune es un inhibidor de CTLA-4.

10. La composición de la reivindicación 8, en donde el primer inhibidor de punto de control inmune es un inhibidor de PD-L1, y el segundo inhibidor de punto de control inmune es un inhibidor de CTLA-4.

20 11. La composición de la reivindicación 8, en donde el primer inhibidor de punto de control inmune es un inhibidor de PD-L2, y el segundo inhibidor de punto de control inmune es un inhibidor de CTLA-4.

12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el inhibidor de punto de control inmune es un anticuerpo.

25 13. La composición de la reivindicación 12, en donde el inhibidor de punto de control inmune es un anticuerpo de PD-1.

14. La composición de la reivindicación 12, en donde el inhibidor de punto de control inmune es un anticuerpo de PD-L1.

15. La composición de la reivindicación 12, en donde el inhibidor de punto de control inmune es un anticuerpo de PD-L2.

16. La composición de la reivindicación 12, en donde el inhibidor de punto de control inmune es un anticuerpo de CTLA-4.

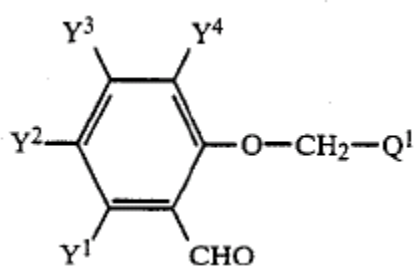
5 17. La composición de la reivindicación 12, en donde el anticuerpo se selecciona de α -CD3-APC, α -CD3-APC-H7, α -CD4-ECD, α -CD4-PB, α -CD8-PE-Cy7, α -CD-8-PerCP-Cy5.5, α -CD11c-APC, α -CD11b-PE-Cy7, α -CD11b-AF700, α -CD14-FITC, α -CD16-PB, α -CD19-AF780, α -CD19-AF700, α -CD20-PO, α -CD25-PE-Cy7, 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.

15 18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que además comprende uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales.

19. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que además comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 20. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que además comprende plinabulina.

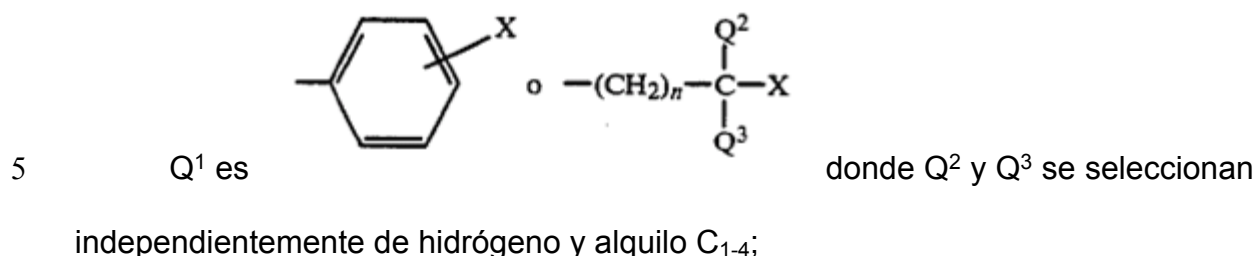
21. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

Y¹ se selecciona de hidroxilo, alquilamino C₁₋₄ y acilamino que tiene una porción de alquilo C₁₋₄ del mismo;

Y², Y³ y Y⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, hidroxilo y benziloxi; y



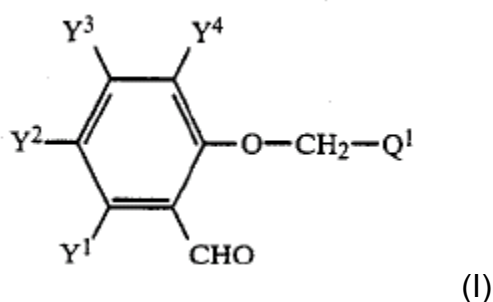
X se selecciona de ciano, carboxilo o un derivado del mismo, 5-tetrazolil y alquilsulfonilcarbamilo que tiene una porción alquilo C₁₋₆ del mismo; y

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

22. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde el compuesto de Fórmula (I) es tucaresol.

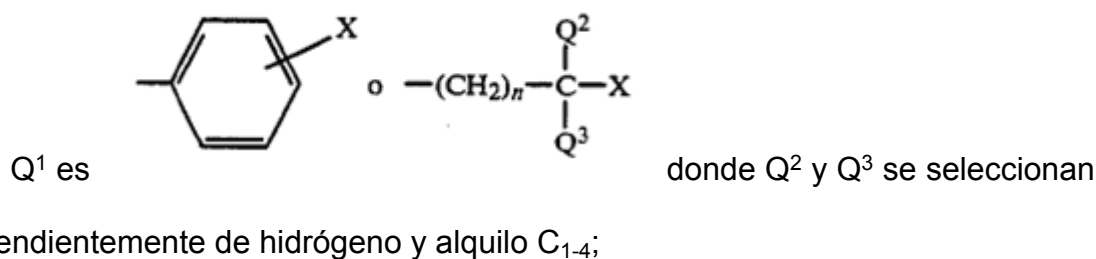
23. Un método para tratar cáncer, que comprende administrar la
15 composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 a un sujeto en necesidad del mismo.

24. Un método para tratar un cáncer, que comprende co-administrar un compuesto de Fórmula (I):



20 Y¹ se selecciona de hidroxilo, alquilamino C₁₋₄ y acilamino que tiene una porción de alquilo C₁₋₄ del mismo;

Y², Y³ y Y⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, hidroxilo y benziloxi; y



5 X se selecciona de ciano, carboxilo o un derivado del mismo, 5-tetrazolil y alquilsulfonilcarbamil o que tiene una porción alquilo C₁₋₆ del mismo; y

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

10 uno o más inhibidores inmunes de punto de control a un sujeto en necesidad del mismo.

25. El método de la reivindicación 24, que además comprende co-administrar uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales.

26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en donde el cáncer comprende células cancerígenas que expresan un ligando de unión de PD-1.

27. El método de la reivindicación 26, en donde el ligando de unión de PD1 es PD-L1 o PD-L2.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, que además comprende identificar las células cancerígenas que expresan un ligando de unión de PD-1.

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, que además comprende identificar las células cancerígenas que expresan PD-L1 o PD-L2.

30. El método de la reivindicación 26, en donde el cáncer es cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de seno, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, cáncer cervical, melanoma, glioblastoma, mieloma, linfoma, o leucemia.

31. El método de la reivindicación 26, en donde 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 células escamosas.

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 31, en donde el
5 cáncer comprende células cancerígenas que expresan un ligando de unión de CTLA-4.

33. El método de la reivindicación 32, en donde el ligando de unión de CTLA-4 es B7.1 o B7.2.

34. El método de la reivindicación 23 a 33, que además comprende
10 identificar las células cancerígenas que expresan un ligando de unión de CTLA-4.

35. El método de la reivindicación 23 a 33, que además comprende identificar las células cancerígenas que expresan B7.1 o B7.2.

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 35, en donde el inhibidor de punto de control inmune es un inhibidor de PD-1, PD-L1, PD-L2, PD-
15 L3, PD-L4, CTLA-4, LAG3, B7-H3, B7-H4, KIR o TIM3.

37. El método de la reivindicación 36, en donde el inhibidor de punto de control inmune es un inhibidor de PD-1.

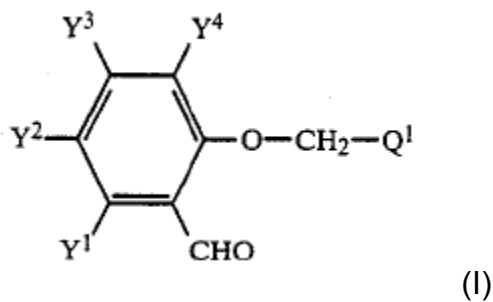
38. El método de la reivindicación 36, en donde el inhibidor de punto de control inmune es un inhibidor de PD-L1.

20 39. El método de la reivindicación 36, en donde el inhibidor de punto de control inmune es un inhibidor de PD-L2.

40. El método de la reivindicación 36, en donde el inhibidor de punto de control inmune es un inhibidor de CTLA-4.

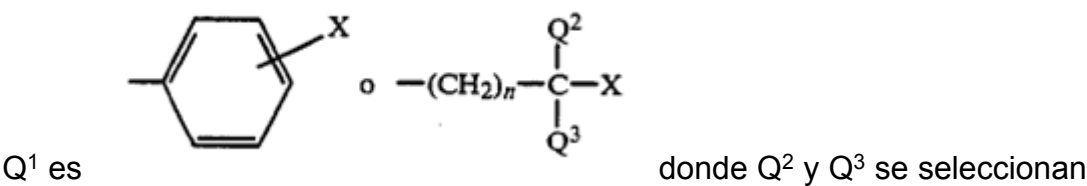
41. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 40, en donde el
25 inhibidor de punto de control inmune es nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, ipilimumab, dacarbazina, BMS 936559, atezolizumab, durvalimumab, o cualquier combinación de los mismos.

42. Un método para tratar cáncer, que comprende co-administrar un compuesto de Fórmula (I):



Y¹ se selecciona de hidroxilo, alquilamino C₁₋₄ y acilamino que tiene una porción de alquilo C₁₋₄ del mismo;

Y², Y³ y Y⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, hidroxilo y benziloxi; y



independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

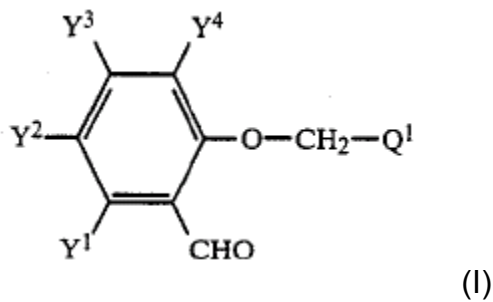
X se selecciona de ciano, carboxilo o un derivado del mismo, 5-tetrazolil y alquilsulfonilcarbamillo que tiene una porción alquilo C₁₋₆ del mismo; y

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

uno o más inhibidores inmunes de punto de control; y

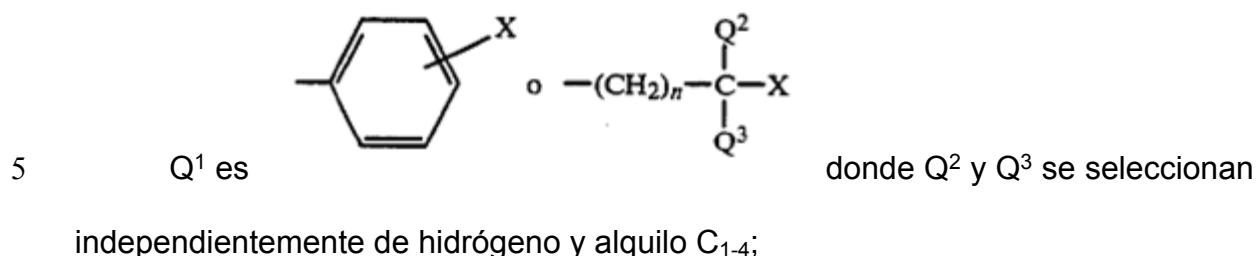
plinabulina a un sujeto en necesidad del mismo.

43. Un método para tratar cáncer, que comprende co-administrar un compuesto de Fórmula (I):



Y¹ se selecciona de hidroxilo, alquilamino C₁₋₄ y acilamino que tiene una porción de alquilo C₁₋₄ del mismo;

Y², Y³ y Y⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, hidroxilo y benziloxi; y



X se selecciona de ciano, carboxilo o un derivado del mismo, 5-tetrazolil y alquilsulfonilcarbamillo que tiene una porción alquilo C₁₋₆ del mismo; y

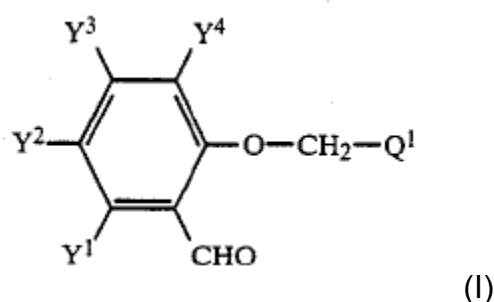
10 n es 0 o un entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 plinabulina a un sujeto en necesidad del mismo.

44. El método de la reivindicación 42 o 43, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de seno, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, melanoma, leucemia, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer
 15 de célula renal, cáncer de hígado, cáncer pancreático, linfomas y mieloma.

45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, en donde el cáncer es un tumor sólido o cáncer hematológico.

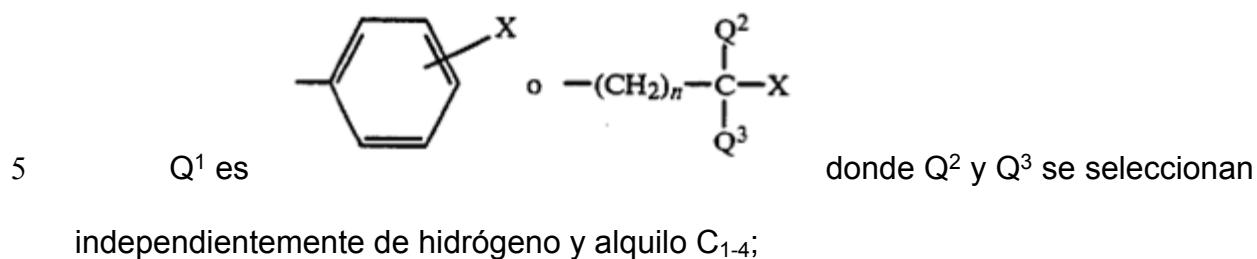
46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 45, en donde el cáncer no tiene ninguna célula que expresa PD-1, PD-L1, o PD-L2.

20 47. Un método para interrumpir vasculatura de tumor asociado a cáncer en un sujeto, que comprende co-administrar un compuesto de Fórmula (I):



Y¹ se selecciona de hidroxilo, alquilamino C₁₋₄ y acilamino que tiene una porción de alquilo C₁₋₄ del mismo;

Y², Y³ y Y⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, hidroxilo y benziloxi; y



X se selecciona de ciano, carboxilo o un derivado del mismo, 5-tetrazolil y alquilsulfonilcarbamillo que tiene una porción alquilo C₁₋₆ del mismo; y

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

48. El método de la reivindicación 47, que además comprende administrar uno o más inhibidores de punto de control inmune.

49. El método de la reivindicación 47 o 48, en donde el cáncer se
15 selecciona del grupo que consiste de melanoma, un cáncer pancreático, un adenocarcinoma colorrectal, un tumor cerebral, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, cáncer de próstata metastático de refracción hormonal, cáncer de seno metastático, cáncer de pulmón de célula no pequeña, carcinoma de célula renal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer
20 de tiroides anaplásico.

50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 49, en donde el compuesto de Fórmula (I) es tucaresol.